

Eritromicina, Tabletas de Liberación Retardada

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 24–jul–2019 |
| Fecha Oficial | 25–jul–2019 |
| Comité de Expertos | Monografías 4 de Productos Biológicos–Antibióticos |
| Motivo de la Revisión | Cumplimiento |

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías 4 de Productos Biológicos–Antibióticos ha revisado la monografía de Eritromicina, Tabletas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 3* fue validada usando una columna L1 marca Waters XBridge C18. El tiempo de retención típico para eritromicina A es aproximadamente 7,8 y 3,8 minutos en el análisis de la etapa ácida y la etapa amortiguada, respectivamente.
- Se actualizó la definición de *P* en la *Etapa ácida* de la *Prueba de Disolución 3* por claridad.

El Boletín de Revisión de Eritromicina, Tabletas de Liberación Retardada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Julie Zhang, Enlace Científico del Comité de Expertos en Monografías 4 de Productos Biológicos–Antibióticos (301-816-8350 o julie.zhang@usp.org).

Eritromicina, Tabletas de Liberación Retardada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Retardada de Eritromicina contienen no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de eritromicina (C₃₇H₆₇NO₁₃).

IDENTIFICACIÓN

• A. CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA

Solución estándar: 2,5 mg/mL de ER Eritromicina USP en metanol

Solución muestra: Nominalmente 2,5 mg/mL de eritromicina, a partir de Tabletas reducidas a polvo en metanol

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada*.)

Modo: TLC

Adsorbente: Capa de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm

Volumen de aplicación: 10 µL

Fase móvil: Metanol y cloroformo (85:15)

Solución reveladora: Alcohol, *p*-metoxibenzaldehído y ácido sulfúrico (90:5:5)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Colocar la placa en una cámara cromatográfica sin revestimiento y desarrollar el cromatograma hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente 7 cm. Retirar la placa de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la fase móvil se evapore. Rociar la placa con la *Solución reveladora*. Calentar la placa a 100° durante 10 minutos y observar el cromatograma, en el que la eritromicina aparece como una mancha de color negro a púrpura.

Criterios de aceptación: El valor *R_f* de la mancha principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

• ANTIBIÓTICOS—VALORACIONES MICROBIOLÓGICAS (81)

Solución muestra: Colocar no menos de 4 Tabletas en el vaso de vidrio de un mezclador de alta velocidad con 200 mL de metanol y mezclar durante 3 minutos. Agregar 300 mL de *Solución amortiguadora B.3* y mezclar durante 3 minutos.

Análisis: Proceder según se indica en el capítulo. Diluir la *Solución muestra* con *Solución amortiguadora B.3* hasta obtener una *Dilución de Prueba* con una concentración que sea nominalmente equivalente a la mediana de los niveles del estándar.

Criterios de aceptación: 90,0%–120,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)[▲] (BR 25-Jul-2019)

Prueba 1: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 1* de la USP.

[▲]Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*. ▲ (BR 25-Jul-2019)

Etapa ácida

Medio: Fluido gástrico simulado SR, sin pepsina; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Análisis: No analizar la muestra en esta etapa.

Etapa amortiguada

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 6,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*)

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Solución amortiguadora: Solución amortiguadora de pH 1,2 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*)

Solución A: 1 g/L de púrpura de bromocresol en solución amortiguadora de fosfato de pH 4,5

Solución estándar: Disolver ER Eritromicina USP en *Medio* hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución muestra*.

Solución muestra: Si fuera necesario, diluir una porción del filtrado de la solución en análisis con *Medio* hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 0,28 mg/mL de eritromicina.

Detector: UV 410 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Transferir 2,0 mL de la *Solución estándar* y la *Solución muestra* a sendos separadores de tamaño adecuado.

Agregar 6 mL de *Solución amortiguadora* y 8 mL de *Solución A* y mezclar. Extraer con 40,0 mL de cloroformo. Determinar la cantidad disuelta de eritromicina (C₃₇H₆₇NO₁₃), a partir de las absorbancias UV de los extractos clorofórmicos.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de eritromicina (C₃₇H₆₇NO₁₃)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP. Proceder según se indica en la *Prueba 1*, excepto que se debe usar el *Aparato 2* a 75 rpm.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Etapa ácida

Medio de la etapa ácida: Fluido gástrico simulado SR, sin enzima; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Solución A: 3,6 g/L de fosfato dibásico de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 9,0.

Fase móvil: *Solución A* y acetonitrilo (1:1)

Solución B: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 1,2 g/L de hidróxido de sodio en agua

Solución para identificación de los picos: 0,05 mg/mL de ER Eritromicina B USP y ER Eritromicina C USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 2,5 mg de ER Eritromicina B USP y de ER Eritromicina C USP a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 12,5 mL de metanol, someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución B* a volumen.

[NOTA—Los tiempos de retención típicos para eritromicina C y eritromicina B son 4,2 y 13,4 minutos, respectivamente.]

Solución estándar: 2,5 mg/mL de ER Eritromicina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 125 mg de ER Eritromicina USP a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 12,5 mL de metanol, someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución B* a volumen.

[NOTA—El tiempo de retención típico para eritromicina A es 7,8 minutos.]

Solución muestra 1: Determinar el peso promedio de las Tabletas pesando no menos de 20 Tabletas. Transferir

cuidadosamente el número apropiado de Tabletas intactas a un matraz volumétrico adecuado (5 Tabletas a un matraz de 500 mL para Tabletas de 250 mg, 8 Tabletas a un matraz de 1000 mL para Tabletas de 333 mg y 5 Tabletas a un matraz de 1000 mL para Tabletas de 500 mg). Agregar un volumen de Metanol hasta completar aproximadamente el 25% del volumen final y someter a ultrasonido a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, agitando intermitentemente. Agregar adicionalmente un volumen de *Solución B* hasta completar aproximadamente el 25% del volumen final y someter a ultrasonido a una temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, agitando intermitentemente. Diluir con *Solución B* a volumen y mezclar bien. Centrifugar a 5000 rpm durante 5 minutos y pasar el sobrenadante a través de un filtro de fluoruro de polivinilideno (PVDF) u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 5 mL del filtrado.

Solución muestra 2: Al final de la disolución de la *Etapa ácida*, desechar el *Medio de la etapa ácida* y transferir cuidadosamente 1 Tableta del vaso de disolución a un matraz volumétrico adecuado (usar un matraz de 100 mL para Tabletas de 250 mg, un matraz de 200 mL para Tabletas de 333 mg y un matraz de 200 mL para Tabletas de 500 mg). Agregar un volumen de Metanol hasta completar aproximadamente el 25% del volumen final y someter a ultrasonido a una temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, agitando intermitentemente. Agregar adicionalmente un volumen de *Solución B* hasta completar aproximadamente el 25% del volumen final y someter a ultrasonido a una temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, agitando intermitentemente. Diluir con *Solución B* a volumen y mezclar bien. Centrifugar a 5000 rpm durante 5 minutos y pasar el sobrenadante a través de un filtro de PVDF u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 5 mL del filtrado.

Blanco: *Solución B* y metanol (75:25)

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 215 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura

Muestreador automático: 4°

Columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para eritromicina C, eritromicina A y eritromicina B son 0,53; 1,00 y 1,75, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de eritromicina A

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% de la suma de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra 1* y *Solución muestra 2*

Calcular el contenido de eritromicina (A), como porcentaje de la cantidad declarada de eritromicina:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times W \times P \times (1/D_S) \times D_1 \times (1/L) \times 100$$

| | |
|-------|--|
| r_U | = respuesta del pico de la suma de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C de la <i>Solución muestra 1</i> |
| r_S | = respuesta del pico de la suma de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C de la <i>Solución estándar</i> |
| W | = peso del estándar de ER Eritromicina USP para preparar la <i>Solución estándar</i> (mg) |
| P | = contenido de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C en ER Eritromicina USP (mg/mg) |
| D_S | = factor de dilución usado para preparar la <i>Solución estándar</i> (mL) |
| D_1 | = factor de dilución usado para preparar la <i>Solución muestra 1</i> (mL) |
| L | = cantidad declarada (mg/Tableta) |

Calcular la cantidad retenida de eritromicina, como porcentaje (T) de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times W \times P \times (1/D_S) \times (1/L) \times D_2 \times 100$$

| | |
|-------|--|
| r_U | = respuesta del pico de la suma de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C de la <i>Solución muestra 2</i> |
| r_S | = respuesta del pico de la suma de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C de la <i>Solución estándar</i> |
| W | = peso del estándar de ER Eritromicina USP para preparar la <i>Solución estándar</i> (mg) |
| P | = contenido de eritromicina A, eritromicina B y eritromicina C en ER Eritromicina USP (mg/mg) |
| D_S | = factor de dilución usado para preparar la <i>Solución estándar</i> (mL) |
| L | = cantidad declarada (mg/Tableta) |
| D_2 | = factor de dilución usado para preparar la <i>Solución muestra 2</i> (mL) |

Calcular la cantidad disuelta de eritromicina, como porcentaje de la cantidad declarada en *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = A - T$$

| | |
|-----|---|
| A | = contenido de eritromicina, como porcentaje de la cantidad declarada |
| T | = cantidad retenida de eritromicina, como porcentaje de la cantidad declarada |

[NOTA—Si T es mayor que A , se debe considerar que el resultado es cero.]

Tolerancias: No más de 10% de la cantidad declarada de eritromicina

Etapa amortiguada

Medio de la etapa amortiguada: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua con un pH de 6,8, ajustado con hidróxido de sodio 5 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 35 min

Solución A y Fase móvil: Preparar según se indica en *Etapa ácida*.

Solución estándar: Transferir una cantidad adecuada de ER Eritromicina USP a un matraz volumétrico apropiado. Ver la *Tabla 1*. Agregar un volumen de metanol hasta completar aproximadamente el 5% del volumen final y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen, agitando intermitentemente y mezclar bien. [NOTA—El tiempo de retención típico para eritromicina A es 3,8 minutos.]

Tabla 1

| Cantidad Declarada por Tableta (mg) | Peso de ER Eritromicina USP (mg) | Matraz Volumétrico (mL) |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 250 | 59 | 200 |
| 333 | 39 | 100 |
| 500 | 59 | 100 |

Solución muestra: Preparar según se indica en *Etapa ácida* con un nuevo grupo de Tabletas. Después de 60 minutos en *Medio de la etapa ácida*, inmediatamente reemplazar con *Medio de la etapa amortiguada*. Después de 35 minutos, pasar una porción de la solución a través de un filtro de PVDF u otro filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μm

Temperatura

Muestreador automático: 5°

Columna: 50°

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 100 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de eritromicina A

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para eritromicina A

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de eritromicina, como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (1/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de eritromicina A de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de eritromicina A de la *Solución estándar*

C_S = concentración de eritromicina A en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de medio de solución amortiguadora

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de eritromicina \blacktriangle (BR 25-Jul-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905): Cumplen con los requisitos.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I*

Análisis: Usar 20 mL de metanol que contenga 10% de imidazol en lugar de metanol en el vaso de valoración.

Criterios de aceptación: No más de 6,0%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la *Prueba de Disolución* con la que cumple el producto.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Eritromicina USP

\blacktriangle ER Eritromicina B USP

ER Eritromicina C USP \blacktriangle (BR 25-Jul-2019)