

Clorhidrato de Flufenazina, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	20–jul–2020
Fecha Oficial	21–jul–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 4 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Flufenazina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar una nueva *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna L7 marca Zorbax SB C8. El tiempo de retención típico para Flufenazina es aproximadamente 2,3 minutos.

Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba 2 de Disolución*.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Flufenazina, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ren-Hwa Yeh, Enlace Científico Sénior (301-998-6818 o rhy@usp.org).

Clorhidrato de Flufenazina, Tabletas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/fluphenazine-hcl-tabs-20200720-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Flufenazina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$).

[NOTA—Durante los siguientes procedimientos, proteger las muestras de prueba, el Estándar de Referencia y las soluciones que los contienen, realizando los procedimientos sin demora, con luz tenue o usando material de vidrio con protección actínica.]

IDENTIFICACIÓN

• A. CROMATOGRAFÍA EN CAPA DELGADA

Diluyente: Metanol y agua (80:20)

Solución estándar: 20 mg/mL de ER Clorhidrato de Flufenazina USP en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 10 mg de ER Clorhidrato de Flufenazina USP a un separador. Agregar 5 mL de agua y 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 120) al separador, agitar durante 10 minutos y agregar 20 mL de solución de carbonato de sodio saturada con cloroformo (1 en 10). Extraer la mezcla resultante con cinco porciones de 20 mL de cloroformo, agitando suavemente para evitar que se forme una emulsión, y pasar el extracto a través de un filtro de algodón lavado con cloroformo en un vaso de precipitados de 150 mL. Evaporar el extracto en un baño de vapor hasta sequedad y disolver el residuo en 0,5 mL de *Diluyente*.

Solución muestra: Nominalmente 20 mg/mL de clorhidrato de flufenazina, a partir de Tabletas en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a 10 mg de clorhidrato de flufenazina, a un separador. Agregar 5 mL de agua y 20 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 120) al separador, agitar durante 10 minutos y agregar 20 mL de solución de carbonato de sodio saturada con cloroformo (1 en 10). Extraer la mezcla resultante con cinco porciones de 20 mL de cloroformo, agitando suavemente para evitar que se forme una emulsión, y pasar el extracto a través de un filtro de algodón lavado con cloroformo en un vaso de precipitados de 150 mL. Evaporar el extracto en un baño de vapor hasta sequedad y disolver el residuo en 0,5 mL de *Diluyente*.

Sistema cromatográfico

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

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

Volumen de aplicación: 10 μ L

Fase móvil: Acetona, ciclohexano y dietilamina (40:15:1)

Solución reveladora: Ácido sulfúrico en metanol (2 en 5)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma en la *Fase móvil* hasta que el frente de la fase móvil haya recorrido tres cuartos de la longitud de la placa. Localizar las manchas en la placa, rociándola ligeramente con *Solución reveladora*.

Criterios de aceptación: El valor R_f y color de la mancha principal de la *Solución muestra* corresponden a los de la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de potasio 0,05 M, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,5

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (30:30:40)

Fase móvil: Trietilamina al 0,2% en *Diluyente*

Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Flufenazina USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Transferir 6 Tabletas a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Diluyente*, agitar durante 1 hora y someter a ultrasonido durante 10 minutos o hasta que se obtenga una suspensión fina.

Solución muestra: Nominalmente 0,06 mg/mL de clorhidrato de flufenazina, a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*. Filtrar y usar el filtrado después de desechar los primeros 5 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4 mm \times 12,5 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Flufenazina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de flufenazina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲ **Prueba 1**▲ (BR 21-jul-2020)

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 min

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de potasio 0,05 M, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,5

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (30:30:40)

Fase móvil: Trietilamina al 0,3% en *Diluyente*

Solución muestra: Diluir una porción de la solución en análisis con un volumen igual de *Fase móvil*.

Solución estándar: ER Clorhidrato de Flufenazina USP a una concentración y composición similares a las de la *Solución muestra*

Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe usar

una velocidad de flujo de 2 mL/minuto y un volumen de inyección de 100 µL.

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*
Determinar la cantidad disuelta de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$).

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$)

▲ **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 500 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución de ácido fosfórico diluido: Transferir 10 mL de ácido fosfórico a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga aproximadamente 50 mL de agua. Enfriar y diluir con agua a volumen.

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con *Solución de ácido fosfórico diluido* a un pH de 2,5

Solución A: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (30:30:40)

Fase móvil: Agregar 3,0 mL de trietilamina a cada litro de *Solución A*.

Diluyente: *Medio* y *Fase móvil* (50:50)

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Flufenazina USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Flufenazina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución madre de la muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro apropiado y desechar los primeros 2 mL del filtrado.

Solución muestra: Transferir a un recipiente adecuado un volumen igual de *Solución madre de la muestra* y de *Fase móvil*, y mezclar bien.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L7 de 3,5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de flufenazina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de flufenazina de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de flufenazina de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Flufenazina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución para la *Solución muestra*, 2

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de flufenazina ($C_{22}H_{26}F_3N_3OS \cdot 2HCl$)▲ (BR 21-jul-2020)

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

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz.

Agregar lo siguiente:

▲ • **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.▲ (BR 21-jul-2020)

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Flufenazina USP