

Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22–nov–2019
Fecha Oficial	01–may–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Yanyin Yang, Enlace Científico Asociado (301-692-3623 o yanyin.yang@usp.org).

Mesalamina, Tabletas de Liberación Retardada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Retardada de Mesalamina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$).

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- **A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K▲ (AF 1-May-2020)

Solución muestra: Aproximadamente 50 mL de agua, agregar una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino, nominalmente equivalente a aproximadamente 800 mg de mesalamina. Calentar a ebullición la muestra durante aproximadamente 5 minutos, mezclando constantemente. Filtrar la solución caliente y dejar que el filtrado se enfríe. Recoger los cristales precipitados y secar a aproximadamente 110°.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Disolver 4,3 g de 1-octanosulfonato de sodio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,15, pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,45 μ m o menor y desgasificar.

Solución madre de aptitud del sistema: Transferir aproximadamente 20 mg de ácido 3-aminosalicílico y de ER Ácido Salicílico USP a un matraz volumétrico de 200 mL. Disolver en 50 mL de ácido clorhídrico 1 N, someter a ultrasonido hasta disolver, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución de aptitud del sistema: 0,01 mg/mL de ácido 3-aminosalicílico y de ácido salicílico en agua, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre del estándar: Transferir aproximadamente 25 mg de ER Mesalamina USP a un matraz volumétrico de 25 mL. Disolver en 5 mL de ácido clorhídrico 0,25 N, someter a ultrasonido hasta disolver, diluir con agua a volumen y mezclar.

Solución estándar: Transferir 10,0 mL de *Solución madre del estándar* y 5,0 mL de *Solución de aptitud del sistema* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con agua a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μ m o menor.

Solución muestra: Pipetear y transferir una alícuota de 25,0 mL de *Solución muestra*, obtenida según se indica en *Impurezas Orgánicas*, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con agua a volumen y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μ m o menor.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columnas

Precolumnas: Dos, de 4,6 mm \times 3,0 cm; cada una contiene relleno L1 de 10 μ m y se colocan entre la bomba y el inyector.

Columna analítica: 4,6 mm \times 3,3 cm; relleno L1 desactivado para bases de 3 μ m

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2 entre mesalamina y ácido salicílico o ácido 3-aminosalicílico

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$) 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 mesalamina de la *Solución muestra*

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

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

C_U = concentración nominal de mesalamina 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 1-May-2020)

Solución A: Transferir aproximadamente 43,35 g de fosfato monobásico de potasio y 1,65 g de hidróxido de sodio a un matraz volumétrico de 2 litros. Disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 6,0 y mezclar.

Solución B: Transferir 133,6 g de hidróxido de sodio a un matraz volumétrico de 2 litros, disolver y diluir con agua a volumen, y mezclar.

Medio

Etapa ácida: 500 mL de ácido clorhídrico 0,1 N

Etapas amortiguadas: 900 mL de *Solución A*

Aparato 2

Etapa ácida: 100 rpm

Etapa amortiguada 1: 100 rpm

Etapa amortiguada 2: 50 rpm

Tiempos

Etapa ácida: 2 h

Etapa amortiguada 1: 1 h

Etapa amortiguada 2: 90 min

Etapa ácida:

Después de 2 horas de operación, retirar una alícuota del líquido, desechar la solución remanente y reservar las Tabletas en el orden apropiado de modo que cada una se devuelva luego a su vaso respectivo. Secar las Tabletas con una toalla de papel y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 1*.

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*, equivalente a aproximadamente 1% de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$)

Solución muestra: Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 302 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

Etapa amortiguada 1

[NOTA—Usar *Solución A* equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$.]

Transferir *Solución A* a cada uno de los vasos de disolución y colocar cada Tableta de la *Etapa ácida* en su vaso respectivo. Después de 1 hora, retirar una alícuota de 50 mL y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 2*.

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*, equivalente a aproximadamente 1% de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$)

Solución muestra: Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 330 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

Tabla 1

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
L ₁	6	Ningún valor individual excede del 1% disuelto.
L ₂	6	El promedio de las 12 unidades (L ₁ + L ₂) es no más del 1% disuelto, y ninguna unidad individual es mayor del 10% disuelto.
L ₃	12	El promedio de las 24 unidades (L ₁ + L ₂ + L ₃) es no más del 1% disuelto, y no más de una unidad individual es mayor del 10% disuelto.

Etapa amortiguada 2

Agregar 50 mL de *Solución B* a cada vaso de disolución para ajustar a un pH de 7,2 y continuar la determinación.

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Mesalamina USP en *Medio*

Solución muestra: Filtrar porciones de la solución en análisis y diluir adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, comparando la máxima absorbancia UV a aproximadamente 332 nm de la *Solución muestra* con la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$). Los requisitos se cumplen si las cantidades disueltas del producto se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 4*. Continuar analizando todos los niveles a menos que los resultados se ajusten en un nivel anterior.

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

Solución A: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,4 (21,7 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,8 g/L de hidróxido de sodio en agua, ajustada con hidróxido de sodio 5 N o ácido fosfórico a un pH de 6,4)

Solución B: Hidróxido de sodio 3,3 N (136 g/L de hidróxido de sodio en agua)

Medio

Etapa ácida: 750 mL de ácido clorhídrico 0,1 N

Etapa amortiguada 1: 950 mL de *Solución A*

Etapa amortiguada 2: 960 mL de solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos

Etapa ácida: 2 h

Etapa amortiguada 1: 1 h

Etapa amortiguada 2: 1; 2 y 6 h

Etapa ácida:

Después de 2 horas de operación, retirar una porción de la solución en análisis, desechar la solución remanente y reservar las Tabletas en el orden apropiado de modo que cada una se devuelva luego a su vaso respectivo. Secar las Tabletas con una toalla de papel y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 1*.

Solución estándar: 0,016 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 302 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 750 mL

L = cantidad declarada de mesalamina (mg/Tableta)

Tolerancias: No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$)

Etapa amortiguada 1

[NOTA—Usar *Solución A* equilibrada a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ$.]

Transferir *Solución A* a cada uno de los vasos de disolución y colocar cada Tableta de la *Etapa ácida* en su vaso respectivo. Después de 1 hora, retirar una alícuota de 10 mL y proceder inmediatamente según se indica en *Etapa amortiguada 2*.

Solución estándar: 0,0125 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis retirada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 330 nm

Blanco: *Medio*

Análisis: Proceder según se indica en el *Análisis* en la *Etapa ácida*, usando el *Medio* para la *Etapa amortiguada 1*.

Tolerancias: No más de 1% de la cantidad declarada de mesalamina ($C_7H_7NO_3$)

Etapa amortiguada 2

Para ajustar el pH de 940 mL de *Solución A* a un pH de 7,2, transferir 20 mL de *Solución B* a cada vaso de disolución

de la *Etapa amortiguada 1* y comenzar la disolución inmediatamente.

Al final del tiempo de muestreo especificado, retirar 10 mL de la solución en análisis de cada vaso de disolución y reemplazar con 10 mL de *Medio* para *Etapa amortiguada 2*.

Solución estándar: 0,0315 mg/mL de ER Mesalamina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución muestra: Diluir 2,5 mL de la solución en análisis retirada con *Medio* hasta 100 mL. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y desechar los primeros mililitros.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 332 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de mesalamina ($C_7H_7NO_3$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
- A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Mesalamina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- D = factor de dilución de la *Solución muestra*, 40

Calcular la cantidad disuelta de mesalamina ($C_7H_7NO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de mesalamina en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
- V = volumen de *Medio*, 960 mL
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- V_3 = volumen de la solución en análisis retirada en cada tiempo de muestreo (i) durante la *Etapa amortiguada 2*, 10 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 35

Tabla 2 (continuación)

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	2	35–60
3	6	No menos de 80 ▲ (BR 1-May-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905), *Variación de Peso*: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Fase móvil, Solución madre de aptitud del sistema, Solución de aptitud del sistema, Solución madre del estándar, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución muestra: Transferir una porción nominalmente equivalente a aproximadamente 400 mg de mesalamina, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 500 mL. Agregar 50 mL de ácido clorhídrico 1 N y someter a ultrasonido hasta disolver. Agitar mecánicamente durante 10 minutos, diluir con agua a volumen, mezclar y pasar a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 µm o menor. [NOTA—Usar una alícuota de esta solución para la preparación de la *Solución muestra* en la *Valoración*.]

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de cada impureza
- r_T = suma de las respuestas de todos los picos

Criterios de aceptación

Impureza individual: El pico secundario de mayor tamaño es no más de 1,0% del área total.

Cualquier otra impureza individual: No más de 0,5%

Impurezas totales: No más de 2,0%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.

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 1-May-2020)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Mesalamina USP
ER Ácido Salicílico USP