

Clorhidrato de Prazosina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–jun–2020
Fecha Oficial	01–jul–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 Clorhidrato de Prazosina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente en la monografía.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca Waters XBridge C18. El tiempo de retención típico de prazosina es aproximadamente 3 minutos.

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

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Sujatha Ramakrishna, Enlace Científico Principal (301-816-8349 o sxr@usp.org).

Clorhidrato de Prazosina, Cápsulas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/prazosin-hcl-caps-20200626-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Clorhidrato de Prazosina contienen una cantidad de clorhidrato de prazosina ($C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$) equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de prazosina ($C_{19}H_{21}N_5O_4$).

[**PRECAUCIÓN**—Deben tomarse precauciones para evitar la inhalación de partículas de clorhidrato de prazosina y prevenir el contacto con alguna parte del cuerpo.]

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Metanol, ácido acético glacial y agua (70:1:30). Agregar 0,2 mL de dietilamina a 1 litro de *Fase móvil* de modo que los tiempos de retención de prazosina sean 6–10 minutos.

Solución A: Agregar 0,85 mL de ácido clorhídrico a 300 mL de agua en un matraz volumétrico de 1000 mL. Diluir con metanol a volumen y mezclar. Transferir 300 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 500 mL y diluir con metanol a volumen.

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP en *Solución A*

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 5 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 45,0 mL de *Solución A*, diluir con metanol a volumen y mezclar.

Solución madre de la muestra: Nominalmente 0,02 mg/mL de prazosina en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción del contenido de no menos de 20 Cápsulas, equivalente a aproximadamente 1 mg de prazosina, a un matraz con tapón de vidrio que contenga 50,0 mL de *Solución A* y agitar mecánicamente durante 30 minutos. Colocar el matraz en un baño de ultrasonido durante 30 minutos, enfriar a temperatura ambiente y pasar el contenido a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 5 μ m o menor.

Solución muestra: Nominalmente 0,01 mg/mL de prazosina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 25,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con metanol a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L3 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 0,6 mL/min

Volumen de inyección: 5 μ L

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

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de prazosina ($C_{19}H_{21}N_5O_4$) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (Mr_1/Mr_2) \times 100$$

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

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

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Prazosina USP en la *Solución estándar* (μ g/mL)

C_U = concentración nominal de prazosina en la *Solución muestra* (μ g/mL)

Mr_1 = peso molecular de prazosina, 383,41

Mr_2 = peso molecular de clorhidrato de prazosina, 419,86

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

▲ Prueba 1▲ (BR 1-jul-2020)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N que contiene lauril sulfato de sodio al 3%; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: Concentración conocida de ER Clorhidrato de Prazosina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Determinar la cantidad disuelta de prazosina ($C_{19}H_{21}N_5O_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el procedimiento en la *Valoración*.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de prazosina ($C_{19}H_{21}N_5O_4$)

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

Medio: Preparar según se indica en la *Prueba 1*.

Aparato 1: Canastilla de malla 10; 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 3,4 g/L de fosfato monobásico de sodio. Ajustar con solución de hidróxido de sodio al 10% a un pH de 7,5.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (50:50)

Solución madre del estándar: 120 μ g/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP, que se prepara según se indica a continuación. En un matraz volumétrico

adecuado, disolver una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Prazosina USP en un volumen de metanol equivalente al 20% del volumen total. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm
Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 5 µm
Temperatura de la columna: 40°
Velocidad de flujo: 1 mL/min
Volumen de inyección: 60 µL
Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de prazosina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de prazosina (C₁₉H₂₁N₅O₄), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de prazosina de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de prazosina de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Prazosina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)
- L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
- V = volumen de *Medio*, 900 mL
- M_{r1} = peso molecular de prazosina, 383,41
- M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prazosina, 419,86

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de prazosina (C₁₉H₂₁N₅O₄)▲ (BR 1-jul-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A: 1,93 g de acetato de amonio en 1000 mL de agua. Ajustar la solución con ácido acético glacial a un pH de 5,0.

Solución B: Acetonitrilo y metanol (75:25)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	85	15
15,0	85	15
66,0	45	55
75,0	45	55
76,0	85	15
85,0	85	15

Diluyente: *Solución A y Solución B (85:15)*

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,5 µg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,05 µg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP, a partir de *Solución estándar* en *Diluyente*

Solución madre de aptitud del sistema: 0,025 mg/mL de ER Compuesto Relacionado D de Prazosina USP, de ER Compuesto Relacionado A de Terazosina USP y de ER Compuesto Relacionado C de Terazosina USP, que se

prepara según se indica a continuación. Transferir 12,5 mg de cada Estándar de Referencia correspondiente a un matraz volumétrico de 500 mL. Agregar 75 mL de *Solución B* y someter a ultrasonido. Diluir con *Solución A* a volumen.

Solución de aptitud del sistema: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Prazosina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente* y 0,001 mg/mL de ER Compuesto Relacionado D de Prazosina USP, de ER Compuesto Relacionado A de Terazosina USP y de ER Compuesto Relacionado C de Terazosina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de prazosina en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción adecuada del contenido de no menos de 20 Cápsulas, a un matraz volumétrico adecuado que sea el doble del volumen de *Diluyente* usado, agregar una cantidad apropiada de *Diluyente* y mezclar. Centrifugar una porción de la solución. Usar el sobrenadante. **[PRECAUCIÓN—No diluir a volumen.]**

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

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

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 0,7 mL/min

Volumen de inyección: 15 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar, Solución de sensibilidad y Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre prazosina y compuesto relacionado C de terazosina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 3,0 para compuesto relacionado A de terazosina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de prazosina, compuesto relacionado A de terazosina o cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Cápsulas tomada:

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

- r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación correspondiente de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de prazosina de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Prazosina USP en la *Solución estándar* (µg/mL)
- C_U = concentración nominal de clorhidrato de prazosina en la *Solución muestra* (µg/mL)
- F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado D de prazosina	0,13	0,53	0,2
Compuesto relacionado A de terazosina	0,21	1,0	0,2
Prazosina	1,0	—	—
Compuesto relacionado C de terazosina ^a	1,1	1,0	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales	—	—	1,0

^a Solo para medir la resolución. No se incluye en los productos de degradación totales.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

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-jul-2020)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
 - ER Clorhidrato de Prazosina USP
 - ER Compuesto Relacionado D de Prazosina USP
Furan-2-il(piperazin-1-il)metanona.
 $C_9H_{12}N_2O_2$ 180,21
 - ER Compuesto Relacionado A de Terazosina USP
Diclorhidrato de 6,7-dimetoxi-2-(piperazin-1-il)quinazolin-4-amina.
 $C_{14}H_{19}N_5O_2 \cdot 2HCl$ 362,26
 - ER Compuesto Relacionado C de Terazosina USP
Diclorhidrato de 2,2'-(piperazina-1,4-diil)bis(6,7-dimetoxiquinazolin-4-amina).
 $C_{24}H_{28}N_8O_4 \cdot 2HCl$ 565,46