

Clorhidrato de Propranolol, Cápsulas de Liberación Prolongada

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 31-jul-2020 |
| Fecha Oficial | 01-ago-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 Propranolol, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 6 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

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

Ver a continuación para obtener información adicional sobre el texto propuesto.¹

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Enlace Científico Sénior (301-230-7457 o ddm@usp.org).

¹ Nota: Actualmente, se está proponiendo la adición de la *Prueba 5 de Disolución* a la monografía de Clorhidrato de Propranolol, Cápsulas de Liberación Prolongada bajo el proceso de monografías pendientes.

Clorhidrato de Propranolol, Cápsulas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/propranolol-hcl-erc-20200731-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Propranolol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197),

Espectroscopía en el Infrarrojo: 197M

Muestra: Transferir el contenido de un número de Cápsulas, equivalente a 160 mg de clorhidrato de propranolol, a un mortero de vidrio. Agregar 5 mL de agua y triturar la mezcla con una mano de mortero de vidrio. Transferir la suspensión a un tubo de centrifuga con ayuda de 10 mL de agua. Agregar 1 mL de hidróxido de sodio 1 N. Agregar 15 mL de éter y agitar mecánicamente durante 5 minutos. Centrifugar la mezcla, y transferir la capa etérea tanto como sea posible a un segundo tubo de centrifuga. Agregar 0,1 mL de ácido clorhídrico al extracto etéreo y agitar. Centrifugar y desechar la capa etérea. Agregar 15 mL de éter al precipitado y agitar mecánicamente durante 5 minutos. Centrifugar y desechar la capa etérea. Secar el precipitado al vacío a 45° durante 30 minutos. Transferir una pequeña cantidad del precipitado seco a un mortero y moler hasta obtener un polvo fino.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 6,8 mg/mL de fosfato monobásico de potasio. Pasar la solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0,5 μm o menor antes de usar.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (7:13)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (7:13)

Solución madre del estándar: 200 $\mu g/mL$ de ER Clorhidrato de Propranolol USP en metanol

Solución estándar: 20 $\mu g/mL$ en *Diluyente* a partir de *Solución madre del estándar*

Solución madre de la muestra: Transferir el contenido de las Cápsulas (no menos de 10) a un matraz volumétrico adecuado. Agregar metanol (60% del volumen del matraz) y agitar por rotación suave mecánicamente durante 2 horas. Dejar en reposo durante 16 horas, luego someter a ultrasonido durante 30 minutos y agitar por rotación suave durante 30 minutos. Diluir con metanol a volumen y centrifugar una porción de la solución. Usar el sobrenadante transparente.

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 20 $\mu g/mL$ de clorhidrato de propranolol en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

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

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—El tiempo de retención de propranolol es aproximadamente 5–9 minutos.]

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 3

Desviación estándar relativa: No más de 2%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ en cada Cápsula 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 Propranolol USP en la *Solución estándar* ($\mu g/mL$)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de propranolol en la *Solución muestra* ($\mu g/mL$)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

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

Solución amortiguadora de pH 1,2: Disolver 2,0 g de cloruro de sodio en agua, agregar 7,0 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua hasta 1 litro.

Solución amortiguadora de pH 6,8: 21,72 mg/mL de fosfato dibásico de sodio anhidro y 4,94 mg/mL de ácido cítrico monohidrato en agua

Medios: Proceder según se indica en *Disolución* (711), *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*, usando 900 mL de *Solución amortiguadora de pH 1,2* durante la *Etapa ácida*, y realizar la prueba durante 1,5 horas. Para la *Etapa amortiguada*, usar 900 mL de *Solución amortiguadora de pH 6,8*, realizar la prueba durante 2,5 horas (este es el tiempo de muestreo de 4 horas: 1,5 horas en *Etapa ácida* más 2,5 horas en *Etapa amortiguada*), realizar la prueba durante los tiempos de muestreo adicionales, siempre considerando que $T_1 = 1,5$ horas, y usar los criterios de aceptación indicados en *Tolerancias*.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1,5; 4; 8; 14 y 24 h

Solución estándar: ER Clorhidrato de Propranolol USP a una concentración conocida en agua

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones espectrométricas

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a 320 nm, con respecto a la línea base trazada desde 355 nm hasta 340 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Tolerancias: Las cantidades disueltas de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1,5 | No más de 30% |
| 4 | 35%–60% |
| 8 | 55%–80% |
| 14 | 70%–95% |
| 24 | 81%–110% |

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

Solución amortiguadora de pH 1,2: Disolver 2,0 g de cloruro de sodio en agua, agregar 7,0 mL de ácido clorhídrico y diluir con agua hasta 1 litro.

Solución amortiguadora de pH 7,5: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 1,6 g de hidróxido de sodio en 900 mL de agua, ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,5 y diluir con agua hasta 1 litro.

Medios: Proceder según se indica en *Disolución <711>*, *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada, Método B Procedimiento*, usando 900 mL de *Solución amortiguadora de pH 1,2* durante la *Etapa ácida*, y realizar la prueba durante 1 hora. Para la *Etapa amortiguada*, usar 900 mL de *Solución amortiguadora de pH 7,5*, realizar la prueba durante 2 horas (éste es el tiempo de muestreo de 3 horas: 1 hora en *Etapa ácida* más 2 horas en *Etapa amortiguada*), realizar la prueba durante los tiempos de muestreo adicionales, siempre considerando que $T_1 = 1$ hora, y usar los criterios de aceptación indicados en *Tolerancias*.

Aparato 1: 50 rpm

Tiempos: 1; 3; 6 y 12 h

Solución estándar: ER Clorhidrato de Propranolol USP a una concentración conocida en agua

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones espectrométricas y Análisis: Proceder según se indica en *Prueba 1*.

Tolerancias: Las cantidades disueltas de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1 | No más de 20% |
| 3 | 20%–45% |
| 6 | 45%–80% |
| 12 | No menos de 80% |

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

Medio de la etapa ácida: *Solución amortiguadora de pH 1,2* (preparada disolviendo 2,0 g de cloruro de sodio en agua, agregando 7,0 mL de ácido clorhídrico, y diluyendo con agua hasta 1000 mL); 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Solución madre del estándar: 1 mg/mL de ER Clorhidrato de Propranolol USP en agua

Solución estándar de trabajo: Diluir cuantitativamente la *Solución madre del estándar* con agua para obtener una concentración final de aproximadamente ($L/1000$) mg por mL, donde L es la cantidad declarada por Cápsula en mg.

Análisis: Realizar la prueba en *Medio de la etapa ácida* durante 1,5 horas, muestrear, y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m o menor. Reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con el *Medio de la etapa amortiguada* y realizar la prueba durante 2,5 horas (éste es el tiempo de muestreo de 4 horas: 1,5 horas en *Medio de la etapa ácida* más 2,5 horas en *Medio de la etapa amortiguada*), realizar la prueba durante los tiempos de muestreo adicionales, siempre considerando que $T_1 = 1,5$ horas, y usar los criterios de aceptación indicados en *Tolerancias*. Determinar la cantidad disuelta de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, usando absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 320 nm, con respecto a la línea base trazada desde 355 nm hasta 340 nm, usando una celda de 1 cm y agua como blanco.

Determinar el porcentaje de clorhidrato de propranolol disuelto usando el procedimiento espectrofotométrico según se indica en *Prueba 1*.

Tolerancias: Las cantidades disueltas de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1,5 | No más de 15% |
| 4 | No más de 30% |
| 8 | 25%–60% |
| 14 | 55%–85% |
| 24 | No menos de 75% |

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio de la etapa ácida: *Solución amortiguadora de pH 1,2* (preparada disolviendo 2,0 g de cloruro de sodio en agua, agregando 7,0 mL de ácido clorhídrico, y diluyendo con agua hasta 1000 mL); 900 mL, desgasificado

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1,5 horas en etapa ácida; 4; 8; 14 y 24 horas en etapa amortiguada

Solución estándar: 0,18 mg/mL de ER Clorhidrato de Propranolol USP en agua

Análisis: Realizar la prueba en *Medio de la etapa ácida* durante 1,5 horas, muestrear, y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μ m o menor. Reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con el *Medio de la etapa amortiguada* y realizar la prueba durante 2,5 horas (éste es el tiempo de muestreo de 4 horas: 1,5 horas en *Medio de la etapa ácida* más 2,5 horas en *Medio de la etapa amortiguada*), realizar la prueba durante los tiempos de muestreo adicionales, siempre considerando que $T_1 = 1,5$ horas, y usar los criterios de aceptación indicados en *Tolerancias*. Determinar la cantidad disuelta de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, usando las absorbancias UV a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente a 320 nm, con respecto a la línea base

trazada desde 355 nm hasta 340 nm, usando una celda de 1 cm y agua como blanco.

Tolerancias: Las cantidades disueltas de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta |
|------------|-------------------|
| 1,5 | No más de 30% |
| 4 | 27%–52% |
| 8 | 52%–77% |
| 14 | 70%–95% |
| 24 | 81%–110% |

▲ Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio de la etapa ácida: *Solución amortiguadora de pH 1,2* (Disolver 2,0 g de cloruro de sodio en 1000 mL de agua y agregar 7,0 mL de ácido clorhídrico. Ajustar con ácido clorhídrico o solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 1,2); 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8* (Disolver 54,8 g de fosfato dibásico de sodio dodecahidrato y 4,94 g de ácido cítrico monohidrato en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico o solución de hidróxido de sodio al 50% a un pH de 6,8); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1,5 horas en etapa ácida; 4; 8; 14 y 20 horas en etapa amortiguada

Solución estándar: 0,18 mg/mL de ER Clorhidrato de Propranolol USP en agua

Solución muestra de la etapa ácida: Retirar una porción de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar una porción de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 320 nm

Longitud de la celda: 1 cm

Blanco: *Medio de la etapa ácida* o *Medio de la etapa amortiguada*

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra de la etapa ácida* y *Solución muestra de la etapa amortiguada*

Proceder según se indica en *Disolución (711)*, *Procedimiento*, *Aparato 1* y *Aparato 2*, *Formas Farmacéuticas de Liberación Retardada*, *Método B* *Procedimiento*, usando 900 mL de *Medio de la etapa ácida* durante la *Etapa ácida*. Realizar la prueba en *Medio de la etapa ácida* durante 1,5 horas. Para la *Etapa amortiguada*, usar 900 mL de *Medio de la etapa amortiguada* y realizar la prueba durante los tiempos de muestreo adicionales y usar los criterios de aceptación indicados en *Tolerancias*.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada en el *Medio de la etapa ácida* (Q_A):

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra de la etapa ácida*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Determinar la concentración de clorhidrato de propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$) en cada tiempo de muestreo (i) en el *Medio de la etapa amortiguada*:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra de la etapa amortiguada*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) en el *Medio de la etapa ácida* y el *Medio de la etapa amortiguada*:

$$\text{Resultado}_2 = [C_i \times V \times (1/L) \times 100] + Q_A$$

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

$$\text{Resultado}_4 = (([C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]) \times (1/L) \times 100) + Q_A$$

$$\text{Resultado}_5 = (([C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]) \times (1/L) \times 100) + Q_A$$

C_i = concentración de clorhidrato de propranolol en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Q_A = cantidad disuelta de clorhidrato de propranolol, como porcentaje de la cantidad declarada, en *Medio de la etapa ácida*

V_S = volumen de *Solución muestra de la etapa amortiguada* retirado en cada tiempo de muestreo del *Medio de la etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias: Las cantidades disueltas de clorhidrato de propranolol ($C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1,5 | No más de 20 |
| 2 | 4 | 25–45 |
| 3 | 8 | 55–75 |
| 4 | 14 | 70–90 |

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|----------------------------------|
| 5 | 20 | No menos de 80 ▲ (BR 1-ago-2020) |

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:

Cumplen con los requisitos.

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución estándar: 40 µg/mL de ER Clorhidrato de Propranolol USP en metanol

Solución madre de la muestra: Transferir el contenido de 1 Cápsula a un matraz volumétrico adecuado. Agregar metanol (70% del volumen del matraz), agitar por rotación suave ocasionalmente durante 30 minutos, someter a ultrasonido durante 1 minuto, y luego agitar por rotación suave ocasionalmente durante 30 minutos adicionales. Diluir con metanol a volumen y centrifugar una porción de la solución. Usar el sobrenadante transparente para preparar la *Solución muestra*.

Solución muestra: Equivalente a 40 µg/mL en metanol, a partir de *Solución madre de la muestra*

Condiciones espectrométricas

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 290 nm

Celda: 1 cm

Blanco: Metanol

Calcular el porcentaje de $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ en la Cápsula tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración de la *Solución muestra* (µg/mL)

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados.

• **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la *Prueba de Disolución* con la que cumple el producto.

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