

## Clorhidrato de Propranolol, Cápsulas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	31-jul-2020
<b>Fecha Oficial</b>	01-ago-2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 2
<b>Motivo de la Revisión</b>	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.<sup>1</sup>

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

---

<sup>1</sup> 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  $\mu m$  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  $\mu m$

**Velocidad de flujo:** 2 mL/min

**Volumen de inyección:** 20  $\mu L$

#### 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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