

Boletín de Revisión

Sulfato de Quinina, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–ene–2017
Fecha Oficial Aplicable	01–feb–2017
Comité de Expertos	Monografías—Medicamentos Químicos 1
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 1 ha revisado la monografía de Sulfato de Quinina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la Prueba de Disolución 2 para un medicamento genérico aprobado por la FDA.

El procedimiento de cromatografía de líquidos usado en la Prueba de Disolución 2 se basa en los análisis realizados con la columna L1 marca Phenomenex Luna C18. Los tiempos de retención típicos para sulfato de quinina y sulfato de dihidroquinina son aproximadamente 5 y 7 minutos, respectivamente.

El Boletín de Revisión de Sulfato de Quinina, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Praveen Pabba (301–816–8540 o PKP@usp.org)

Descargar el Boletín de Revisión de Sulfato de Quinina, Cápsulas.

Sulfato de Quinina, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Sulfato de Quinina contienen cantidades de sulfato de quinina y sulfato de dihidroquinina que suman no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de sulfato de quinina, calculada como $[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O]$.

IDENTIFICACIÓN

- A.**
Muestra: Nominalmente 100 mg de sulfato de quinina, a partir del contenido de Cápsulas
Análisis: Agitar la *Muestra* con 100 mL de ácido sulfúrico diluido (1 en 350) y filtrar.
Criterios de aceptación: Una dilución apropiada del filtrado presenta una fluorescencia azul intensa que desaparece con la adición de unas pocas gotas de ácido clorhídrico.
- B.** El valor R_f de la mancha principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar A*, según se obtienen en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.
- C. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES (191), Pruebas de Identificación Química, Sulfatos**
Muestra: Nominalmente 20 mg de sulfato de quinina, a partir del contenido de Cápsulas
Análisis: Agitar la *Muestra* con 10 mL de ácido clorhídrico diluido (1 en 100) y filtrar.
Criterios de aceptación: El filtrado cumple con los requisitos.
- D.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Agregar 35,0 mL de ácido metanosulfónico a 20,0 mL de ácido acético glacial y diluir con agua hasta 500 mL.
Solución B: Disolver 10,0 mL de dietilamina en agua para obtener 100 mL de solución.
Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución A*, *Solución B* y agua (100:20:20:860). Ajustar con *Solución B* a un pH de 2,6, si el pH encontrado es más bajo.
Solución de aptitud del sistema: 0,2 mg/mL de ER Sulfato de Quinina USP y de dihidroquinina, disueltos en un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen final. Diluir con *Fase móvil* a volumen.
Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Sulfato de Quinina USP en *Fase móvil*
Solución madre de la muestra: Nominalmente 1,6 mg/mL de sulfato de quinina en metanol, preparada según se indica a continuación. Transferir una cantidad, equivalente a 160 mg de sulfato de quinina, a partir del contenido de no menos de 20 Cápsulas, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 80 mL de metanol y agitar el matraz mecánicamente durante 30 minutos. Diluir con metanol a volumen y filtrar, desechando los primeros 10 mL del filtrado.
Solución muestra: Nominalmente 0,2 mg/mL de sulfato de quinina en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*
Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 235 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para quinina y dihidroquinina son 1 y 1,5, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,2 entre quinina y dihidroquinina

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para el pico de quinina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de sulfato de quinina $[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O]$ como la suma de sulfato de quinina y sulfato de dihidroquinina en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = [(r_{b,u} + r_{d,u}) / (r_{b,s} + r_{d,s})] \times (C_s / C_u) \times 100$$

$r_{b,u}$ = área del pico de quinina de la *Solución muestra*

$r_{d,u}$ = área del pico de dihidroquinina de la *Solución muestra*

$r_{b,s}$ = área del pico de quinina de la *Solución estándar*

$r_{d,s}$ = área del pico de dihidroquinina de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Sulfato de Quinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de sulfato de quinina 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 01-feb-2017)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 min

Detección: UV máximo a aproximadamente 248 nm

Solución estándar: Preparar una solución de concentración conocida de ER Sulfato de Quinina USP en *Medio*.

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, adecuadamente diluida con *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de sulfato de quinina $[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O]$ como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de sulfato de quinina $[(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O]$

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; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 30 min

Solución A: Agregar 7,0 mL de ácido metanosulfónico a 4,0 mL de ácido acético glacial y diluir con agua hasta 100 mL.

Solución B: Disolver 10,0 mL de dietilamina en agua para obtener 100 mL de solución.

2 Quinina

Fase móvil: Agua, acetonitrilo, *Solución A* y *Solución B* (81:15:2:2). Ajustar con *Solución B* a un pH de 3,0.

Solución estándar: Preparar una solución de concentración conocida de ER Sulfato de Quinina USP en *Medio*.

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 diluir adecuadamente con *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 235 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0% para el pico de quinina

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para la suma de los picos de quinina y dihidroquinina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de sulfato de quinina [(C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O] como porcentaje de la cantidad declarada.

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

r_U = suma de las respuestas de los picos de quinina y dihidroquinina de la *Solución muestra*

r_S = suma de las respuestas de los picos de quinina y dihidroquinina de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

M_{r1} = peso molecular de sulfato de quinina, 782,94

M_{r2} = peso molecular de sulfato de quinina anhidro, 746,92

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de sulfato de quinina [(C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O]. (BR 01-feb-2017)

- UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)**

Procedimiento para uniformidad de contenido

Diluyente: Ácido clorhídrico (1 en 100)

Solución estándar: 40 µg/mL de ER Sulfato de Quinina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Transferir el contenido de una Cápsula a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar 175 mL de *Diluyente* y agitar mecánicamente durante 30 minutos. Agregar *Diluyente* a volumen. Filtrar una porción de la mezcla, desechando los primeros 20 mL del filtrado.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Celda: 1 cm

Longitud de onda analítica: Máxima a aproximadamente 345 nm

Blanco: Agua

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de sulfato de quinina [(C₂₀H₂₄N₂O₂)₂ · H₂SO₄ · 2H₂O] 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 Sulfato de Quinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de sulfato de quinina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

- IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución madre del estándar: 6 mg/mL de ER Sulfato de Quinina USP en alcohol diluido

Solución estándar A: 0,06 mg/mL de ER Sulfato de Quinina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en alcohol diluido

Solución estándar B: 0,05 mg/mL de ER Quinina USP (correspondiente a 0,06 mg/mL del sulfato) y 0,10 mg/mL de cinconidina (correspondiente a 0,12 mg/mL del sulfato) en alcohol diluido

Solución muestra: Nominalmente 6 mg/mL de sulfato de quinina en alcohol diluido, preparada según se indica a continuación. Agitar el equivalente a 150 mg de sulfato de quinina, a partir del contenido de Cápsulas con 25 mL de alcohol diluido durante 10 minutos y filtrar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: TLC

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

Volumen de aplicación: 10 µL

Fase móvil: Cloroformo, acetona y dietilamina (50:40:10). [NOTA—La cámara de desarrollo se usa sin equilibrarla previamente.]

Análisis

Muestras: *Solución estándar A*, *Solución estándar B* y *Solución muestra*

Proceder según se indica en *Cromatografía* <621>, *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada*.

Dejar que las aplicaciones se sequen y desarrollar el cromatograma usando una cámara de desarrollo sin equilibrarla previamente. Cuando el frente de la fase móvil haya recorrido aproximadamente 15 cm, retirar la placa de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y dejar que la fase móvil se evapore. Localizar las manchas en la placa, rociándola con ácido acético glacial y observar bajo luz UV de longitud de onda larga.

Criterios de aceptación: Ninguna mancha de la *Solución muestra* al mismo valor R_f de una mancha de la *Solución estándar B* es de mayor tamaño o intensidad que la mancha correspondiente. Aparte de estas manchas y de la mancha que aparece al valor R_f de sulfato de quinina, ninguna mancha fluorescente adicional es de mayor tamaño o intensidad que la mancha de la *Solución estándar A*. Rocíar la placa con yodoplatinato de potasio SR. Ninguna mancha de la *Solución muestra* es de mayor tamaño o intensidad que la mancha correspondiente de la *Solución estándar B*.

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, sólo si no se usa la *Prueba 1*. (BR 01-feb-2017)

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Sulfato de Quinina USP
ER Quininona USP
(8 α)-6'-Metoxi-cinconan-9-ona.

C₂₀H₂₂N₂O₂ 322,40