

Clorhidrato de Metilfenidato, Tabletas de Liberación Prolongada

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 31-mar-2017 |
| Fecha Oficial Aplicable | 01-abril-2017 |
| Comité de Expertos | Monografías— Medicamentos Químicos 4 |
| 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 4 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Metilfenidato, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar una prueba de disolución para un medicamento genérico aprobado por la FDA. El procedimiento de cromatografía de líquidos en la *Prueba de Disolución 6* se basa en análisis realizados con una columna L1 marca Higgins Analytical Haisil HL C18. El tiempo de retención típico para metilfenidato es aproximadamente 2,1 minutos. La columna L1 marca Chromegabond C18 disponible en ES Industries es una columna alternativa adecuada para el análisis.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Metilfenidato, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la versión del Boletín de Revisión del 1ro de octubre de 2016. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP41-NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Mary P. Koleck, Ph.D., Enlace Científico (301-230-7420 o mpk@usp.org)

Clorhidrato de Metilfenidato, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Metilfenidato contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Muestra: Colocar una porción de Tabletas reducidas a polvo, equivalente a 100 mg de clorhidrato de metilfenidato, en un vaso de precipitados de 100 mL. Agregar 20 mL de cloroformo, mezclar durante 5 minutos y filtrar, recogiendo el filtrado. Evaporar el filtrado hasta aproximadamente 5 mL. Agregar lentamente éter etílico, mezclando, hasta que se formen cristales. Filtrar los cristales, lavar con éter etílico y secar a 80° durante 30 minutos.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción IR de una dispersión en aceite mineral de los cristales así obtenidos presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP.

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

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Disolver 2 g de sal sódica del ácido octanosulfónico en 730 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,7. Mezclar con 270 mL de acetonitrilo.

Solución A: Agua acidificada, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3

Diluyente A: Acetonitrilo y *Solución A* (25:75)

Diluyente B: Acetonitrilo y metanol (50:50)

Solución de aptitud del sistema: 80 µg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP, 1 µg/mL de clorhidrato de isómero eritro de metilfenidato, a partir de ER *Solución de Clorhidrato de Isómero Eritro de Metilfenidato USP* y 2 µg/mL de ER *Compuesto Relacionado A de Metilfenidato USP* en *Diluyente A*

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Diluyente A*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de metilfenidato, que se prepara según se indica a continuación. Disolver no menos de 10 Tabletas en un matraz volumétrico adecuado con un volumen de *Diluyente B* equivalente al 20% del volumen total del matraz. [NOTA—Como alternativa, se puede transferir una porción de polvo, a no menos de 10 Tabletas, a un matraz volumétrico adecuado y suspenderse en un volumen de *Diluyente B* equivalente al 20% del volumen total del matraz.] Mezclar durante 4 horas. Diluir con *Solución A* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de metilfenidato en *Solución A*, a partir de *Solución madre de la muestra*. [NOTA—Centrifugar antes del análisis cromatográfico.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de metilfenidato

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 8* (BR 01-abr-2017) para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4,0 entre compuesto relacionado A de metilfenidato y clorhidrato de isómero eritro de metilfenidato; no menos de 6,0 entre los picos de metilfenidato e isómero eritro, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el pico de metilfenidato, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para el pico de metilfenidato, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$) 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 la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de clorhidrato de metilfenidato en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Agua; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 3,5; 5 y 7 h

Solución amortiguadora: Disolver 1,6 g de acetato de sodio anhidro en 900 mL de agua. Ajustar con ácido acético a un pH de 4,0 y diluir con agua hasta 1000 mL.

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:30:30)

Solución de estándar interno: 0,4 mg/mL de clorhidrato de fenilefrina en *Fase móvil*

Solución madre del estándar: $(1,5 \times [L/500])$ mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Fase móvil*, donde L es la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato, en mg/Tableta.

Solución estándar: Transferir 10,0 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz Erlenmeyer de 25 mL con tapón de vidrio, agregar 5,0 mL de *Solución de estándar interno* y mezclar.

Solución madre de la muestra: Usar porciones de la solución en análisis pasadas a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. No usar filtros de fibra de vidrio.

Solución muestra: Transferir 10,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz Erlenmeyer de 25 mL

2 Metilfenidato

con tapón de vidrio, agregar 5,0 mL de *Solución de estándar interno* y mezclar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L10

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para clorhidrato de fenilefrina y clorhidrato de metilfenidato son 0,8 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre los picos del analito y estándar interno

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para los cocientes de respuesta entre los picos del analito y estándar interno

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato (C₁₄H₁₉NO₂ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el procedimiento de la *Valoración*, realizando los ajustes volumétricos necesarios.

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | 25–45 |
| 2 | 40–65 |
| 3,5 | 55–80 |
| 5 | 70–90 |
| 7 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato (C₁₄H₁₉NO₂ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 24 horas

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

Medio: Agua acidificada, ajustado con ácido fosfórico a un pH de 3; 50 mL a 37 ± 0,5°

Aparato 7: 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud. Seguir las instrucciones en *Liberación de Fármacos* (724), *Normas Generales de Liberación de Fármacos, Aparato 7, Preparación de la muestra A* usando un portamuestras con soporte de resorte metálico (*Liberación de Fármacos* (724), *Figura 5d*). Colocar una Tableta en el portamuestras con el orificio para la Tableta hacia abajo y cubrir la parte superior del portamuestras con película de parafina. Al final de cada intervalo de prueba especificado, los sistemas se transfieren a la siguiente fila de tubos de ensayo nuevos que contienen 50 mL de *Medio* recientemente preparado.

Tiempos: Intervalos de 1 hora durante 10 horas

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato (C₁₄H₁₉NO₂ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el siguiente método.

Solución A: Disolver 2,0 g de 1-octanosulfonato de sodio en 700 mL de agua, mezclar bien y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (30:70)

Diluyente: Acetonitrilo y *Medio* (25:75)

Solución madre del estándar: 0,3 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Diluyente*

Soluciones estándar: Preparar al menos seis soluciones haciendo diluciones en serie de la *Solución madre del estándar* en *Diluyente* para abarcar el intervalo esperado de concentración del fármaco.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 3,2 mm × 5 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Concentración media del intervalo de las *Soluciones estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 2% para la respuesta del pico del analito; no más de 2% para el tiempo de retención del analito

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar* y la solución en análisis

Construir una curva de calibración graficando la respuesta del pico en función de la concentración de las *Soluciones estándar*. Determinar la cantidad de clorhidrato de metilfenidato (C₁₄H₁₉NO₂ · HCl) en cada intervalo mediante análisis de regresión lineal de la curva estándar.

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------|-----------------------|
| 1 | 12–32 |
| 4 | 40–60 |
| 10 | No menos de 85 |
| 3–6 (promedio) | 9–15 (/h) |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato (C₁₄H₁₉NO₂ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. Calcular la cantidad liberada promedio como porcentaje de 3–6 horas:

$$\text{Resultado} = (Y - X)/3$$

Y = liberación acumulada del fármaco de 0–6 h

X = liberación acumulada del fármaco de 0–3 h

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 24 horas

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

Medio: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 6,8 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustado con hidróxido de sodio 2 N o ácido fosfórico al 10% a un pH de 6,80); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 0,75; 4 y 10 h

Solución amortiguadora: *Solución amortiguadora* de fosfato de pH 4,0 (2,72 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustada con hidróxido de sodio 2 N o ácido fosfórico al 10% a un pH de 4,00)

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (17,5; 82,5)
Solución estándar: 0,06 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en ácido clorhídrico 0,1 N
Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE) adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.
Sistema cromatográfico
 (Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema.*)
Modo: HPLC
Detector: UV 210 nm
Columna: 3,0 mm × 5 cm; relleno L1 de 2,5 µm
Temperatura de la columna: 50°
Velocidad de flujo: Ver la *Tabla 3.*

Tabla 3

| Tiempo (min) | Velocidad de Flujo (mL/min) |
|--------------|-----------------------------|
| 0,0 | 0,75 |
| 2,5 | 0,75 |
| 3,0 | 2,00 |
| 6,0 | 2,00 |
| 6,5 | 0,75 |
| 7,0 | 0,75 |

Volumen de inyección: 10 µL
Aptitud del sistema
Muestra: *Solución estándar*
 [NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de metilfenidato, isómero eritro y metilfenidato son 0,47; 0,65 y 1,0, respectivamente.]
Requisitos de aptitud
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%
Análisis
Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
 Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 4:*

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = suma de las respuestas de los picos de metilfenidato y compuesto relacionado A de metilfenidato de la *Solución muestra*

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

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 4:*

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_3)]] + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4.*

Tabla 4

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 0,75 | 12–30 |
| 2 | 4 | 55–80 |
| 3 | 10 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2.*

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,001 N; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 6 y 10 h

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (20:80). Agregar 1,0 mL de ácido fórmico y 0,2 mL de ácido trifluoroacético por cada litro de *Fase móvil.*

Solución estándar: 0,02 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Fase móvil*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PTFE adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. No usar filtros de fibra de vidrio.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 3,0 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 0,75 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 5:*

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

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

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

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de

4 Metilfenidato

la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 5*:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1 | 20–40 |
| 2 | 2 | 35–55 |
| 3 | 6 | 65–85 |
| 4 | 10 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

• **Prueba 5:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Agua; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 2; 3,5 y 5 h

Solución amortiguadora: 1,6 g/L de acetato de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido acético a un pH de 4,0.

Fase móvil: Metanol, acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:30:30)

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en ácido clorhídrico 0,1 N SV

Solución estándar: $[L/500]$ mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en ácido clorhídrico 0,1 N SV, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato en mg/Tableta.

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, luego transferir el filtrado a un recipiente adecuado que contenga 10 μ L de ácido clorhídrico 2 N SR por cada 1 mL de solución transferida.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L10 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de metilfenidato

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 la concentración (C_i) de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 6*:

$$\text{Resultado}_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

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

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

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 6*:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1 | 40–60 |
| 2 | 2 | 55–80 |
| 3 | 3,5 | 75–95 |
| 4 | 5 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. • (BR 01-

oct-2016)

• Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 24 horas

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

Medio: Agua acidificada, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3; 50 mL

Aparato 7: 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud. Seguir las instrucciones en *Liberación de Fármacos (724)*, *Normas Generales de Liberación de Fármacos, Aparato 7, Preparación de la muestra A*, usando un portamuestras con soporte de resorte metálico (*Liberación de Fármacos (724)*, *Figura 5d*). Colocar 1 Tableta en el portamuestras con el orificio para la Tableta hacia abajo y cubrir la parte superior del portamuestras con película de parafina. Al final de cada intervalo de prueba especificado, los sistemas se transfieren a la siguiente fila de vasos nuevos que contienen 50 mL de *Medio* recientemente preparado.

Tiempos: Intervalos de 1 hora durante 10 horas
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el siguiente método.

Solución amortiguadora: Disolver 2,0 g de 1-octanosulfonato de sodio en 700 mL de agua, mezclar bien y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)

Diluyente A: Acetonitrilo y *Medio* (25:75)

Diluyente B: Acetonitrilo y *Medio* (50:50)

Solución madre del estándar: 0,3 mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Diluyente A*

Solución estándar: (L/1000) mg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en *Diluyente A*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada de clorhidrato de metilfenidato en mg/ Tableta.

Soluciones muestra: Después de la disolución, transferir el contenido de cada vaso a otro matraz volumétrico de 100 mL. Enjuagar cada vaso tres veces, usando cada vez aproximadamente 15 mL de *Diluyente B*, y transferir los enjuagues al matraz volumétrico. Dejar que se enfríe y diluir con *Diluyente B* a volumen. Centrifugar y usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 3,2 mm × 5 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

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

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para la respuesta del pico de metilfenidato; no más de 2% para el tiempo de retención de metilfenidato

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Soluciones muestra*
Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 7*:

$$\text{Resultado}_i = (r_u/r_s) \times C_s$$

r_u = respuesta del pico de metilfenidato de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de metilfenidato de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP en la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 7*:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

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

$$\text{Resultado}_i = (C_i + C_{i-1} + C_{i-2} + C_{i-3} + C_{i-x}) \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de *Medio*, 50 mL

D = factor de dilución, 2

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la cantidad liberada promedio como porcentaje de 3–6 horas:

$$\text{Resultado} = (Y - X)/3$$

Y = liberación acumulada del fármaco de 0–6 h

X = liberación acumulada del fármaco de 0–3 h

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|----------------|-----------------------|
| 1 | 12–32 |
| 4 | 50–75 |
| 10 | No menos de 80 |
| 3–6 (promedio) | 8–13 (%/h) |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*. • (BR 01-abr-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Fase móvil: Disolver 2 g de 1-octanosulfonato de sodio en 730 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,7. Mezclar con 270 mL de acetonitrilo.

Solución A: Agua acidificada, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3

Diluyente A: Acetonitrilo y *Solución A* (25:75)

Diluyente B: Acetonitrilo y metanol (50:50)

Solución de aptitud del sistema: 80 µg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP, 1 µg/mL de clorhidrato de isómero eritro de metilfenidato, a partir de ER Solución de Clorhidrato de Isómero Eritro de Metilfenidato USP y 2 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Metilfenidato USP en *Diluyente A*

Solución estándar: 0,2 µg/mL de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP, 0,5 µg/mL de clorhidrato de isómero eritro de metilfenidato, a partir de ER Solución de Clorhidrato de Isómero Eritro de Metilfenidato USP y

1,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Metilfenidato USP en *Diluyente A*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de metilfenidato, que se prepara según se indica a continuación. Disolver no menos de 10 Tabletas en un matraz volumétrico adecuado con un volumen de *Diluyente B* equivalente al 20% del volumen total del matraz. [NOTA—Como alternativa, se puede transferir una porción de polvo, a partir de no menos de 10 Tabletas, a un matraz volumétrico adecuado y suspenderse en un volumen de *Diluyente B* equivalente al 20% del volumen total del matraz.] Mezclar durante 4 horas. Diluir con *Solución A* a volumen.

Solución muestra: 0,1 mg/mL de clorhidrato de metilfenidato en *Solución A*, a partir de *Solución madre de la muestra*. [NOTA—Centrifugar antes del análisis cromatográfico.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de metilfenidato

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 6,0 entre los picos de metilfenidato e isómero eritro

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

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para el pico de metilfenidato; no más de 4,0% para los picos de compuesto relacionado A de metilfenidato y de isómero eritro

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de metilfenidato o isómero eritro 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 compuesto relacionado A de metilfenidato o isómero eritro de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado A de metilfenidato o isómero eritro de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Metilfenidato USP o clorhidrato de isómero eritro de metilfenidato en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de metilfenidato en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación no especificado 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 cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de ER Clorhidrato de Metilfenidato USP de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de clorhidrato de metilfenidato en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 8*. (BR 01-abr-2017)

Tabla 8 (BR 01-abr-2017)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|--|
| Compuesto relacionado A de metilfenidato | 0,47 | 1,5 |
| Isómero eritro ^a | 0,65 | 0,5 |
| Metilfenidato | 1,0 | — |
| Cualquier producto de degradación no especificado | — | 0,2 |
| Productos de degradación totales | — | 2,5 |

^a (RS,SR)-2-Fenil-2-(piperidin-2-il)acetato de metilo.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la prueba de *Disolución* con la que cumple el producto si no se usa la *Prueba 1*.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Clorhidrato de Metilfenidato USP
ER Solución de Clorhidrato de Isómero Eritro de Metilfenidato USP
• (BR 01-oct-2016)
ER Compuesto Relacionado A de Metilfenidato USP
Clorhidrato del ácido α-fenil-2-piperidinacético.
C₁₃H₁₇NO₂ · HCl 255,74