

## Citrato de Potasio, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	31-mar-2017
<b>Fecha Oficial Aplicable</b>	01-abril-2017
<b>Comité de Expertos</b>	Suplementos Dietéticos No Botánicos
<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 Suplementos Dietéticos No Botánicos ha revisado la monografía de Citrato de Potasio, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para un medicamento aprobado por la FDA.

El Boletín de Revisión de Citrato de Potasio, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP41-NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Natalia Davydova (301-816-8328 o [nd@usp.org](mailto:nd@usp.org))

## Citrato de Potasio, Tabletas de Liberación Prolongada

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Citrato de Potasio contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de citrato de potasio como monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ).

### IDENTIFICACIÓN

- **A. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** <191>, *Pruebas Químicas de Identificación, Potasio*  
**Solución muestra:** Reducir a polvo 5 Tabletas, mezclar con 20 mL de agua y filtrar.  
**Criterios de aceptación:** El filtrado cumple con los requisitos.
- **B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** <191>, *Pruebas Químicas de Identificación, Citratos*  
**Muestra:** Una porción de Tabletas reducidas a polvo que contenga aproximadamente 50 mg de citrato de potasio.  
**Criterios de aceptación:** Cumplen con los requisitos.

### VALORACIÓN

#### Cambio en la redacción:

#### PROCEDIMIENTO

■ **Solución amortiguadora:** 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,2.

**Fase móvil:** *Solución amortiguadora*

**Solución estándar:** 0,4 mg/mL de ER Ácido Cítrico USP en *Fase móvil*

**Solución madre de la muestra:** Pesar y reducir a polvo fino no menos de 20 Tabletas. Transferir una porción del polvo, equivalente a 2000 mg de citrato de potasio, a un matraz volumétrico de 250 mL y agregar 150 mL de agua caliente (60°–70°). Someter a ultrasonido durante 20 minutos agitando ocasionalmente. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente, diluir con agua a volumen y mezclar.

**Solución muestra:** Pasar una porción de *Solución madre de la muestra* a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL del filtrado. Transferir 4 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con *Fase móvil* a volumen y mezclar. [NOTA—Reservar el filtrado remanente para usar en la prueba de *Contenido de Potasio*.]

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 10 µm

**Temperatura de la columna:** 55°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

#### 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 citrato de potasio monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = área del pico de citrato de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = área del pico de citrato de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Ácido Cítrico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$C_U$  = concentración nominal de citrato de potasio en la *Solución muestra* (mg/mL)

$M_{r1}$  = peso molecular de citrato de potasio monohidrato, 324,41

$M_{r2}$  = peso molecular de citrato ( $C_6H_5O_7$ ), 189,10

■<sup>15</sup> (USP40)

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### OTROS COMPONENTES

#### Cambio en la redacción:

#### CONTENIDO DE POTASIO

**Solución madre del estándar:** 19,07 µg/mL de cloruro de potasio, previamente secado a 105° durante 2 horas, en agua. Esta solución contiene 10 µg/mL de potasio.

**Soluciones estándar:** Transferir 10,0; 15,0 y 20,0 mL, respectivamente, de *Solución madre del estándar* a sendos matraces volumétricos de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico a cada matraz, y diluir con agua a volumen. Las *Soluciones estándar* contienen 1,0; 1,5 y 2,0 µg/mL de potasio, respectivamente.

**Solución muestra:** Transferir 3,0 mL del filtrado transparente, reservado de la *Valoración*, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (1 en 5) y 1,0 mL de ácido clorhídrico, diluir con agua a volumen y mezclar.

#### Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* <852>.)

**Modo:** Espectrofotometría de absorción atómica

**Longitud de onda analítica:** Línea de emisión de potasio a 766,5 nm

**Lámpara:** Potasio, de cátodo hueco

**Llama:** Aire-acetileno

**Blanco:** Agua

#### Análisis

**Muestras:** *Soluciones estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Graficar la absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de potasio, en µg/mL, y trazar la línea recta que mejor se ajuste a los tres puntos graficados. A partir de la gráfica obtenida, determinar la concentración de potasio en la *Solución muestra* (µg/mL).

Calcular el porcentaje de potasio (K) en la porción de Tabletas tomada:

$$\bullet \text{Resultado} = C \times 100/C_U \bullet \text{ERR (01-oct-2016)}$$

$C$  = concentración de potasio en la *Solución muestra*, según se determina en esta prueba (µg/mL)

•  $C_U$  = concentración de citrato de potasio anhidro ( $C_6H_5K_3O_7$ ) en la *Solución muestra* calculada a partir del valor de la *Valoración* de citrato de potasio monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) (µg/mL) • ERR (01-oct-2016)

## 2 Potasio

Criterios de aceptación: 36,4%–40,2%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempos:** 0,5; 1 y 3 horas; sin reemplazar el *Medio*

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo.]

**Solución madre del estándar y Soluciones estándar:**

Preparar según se indica en la prueba de *Contenido de Potasio*.

**Solución muestra:** Filtrar la solución en análisis y diluir cuantitativamente con *Medio* hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 60 µg de citrato de potasio por mL. Transferir 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (1 en 5) y 1,0 mL de ácido clorhídrico. Diluir con agua a volumen y mezclar.

##### Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* (852).)

**Modo:** Espectrofotometría de absorción atómica

**Longitud de onda analítica:** Línea de emisión de potasio a 766,5 nm

**Lámpara:** Potasio, de cátodo hueco

**Llama:** Aire-acetileno

**Blanco:** Agua

##### Análisis

**Muestras:** *Soluciones estándar, Solución muestra y Blanco*

Determinar la concentración, en µg/mL, de potasio en la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo.

Calcular la cantidad disuelta de citrato de potasio monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A las 0,5 horas:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times R \times F \times 100/L$$

A la primera hora:

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

A las 3 horas:

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

$C$  = como  $C_1, C_2, C_3$ , concentración de potasio en la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo (µg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$R$  = cociente entre el peso molecular de citrato de potasio monohidrato y 3 veces el peso atómico de potasio, 2,765

$F$  = factor de dilución de la *Solución muestra*

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_3$  = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Las cantidades disueltas de citrato de potasio monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) a partir de las Tabletas, como porcentaje de la cantidad declarada son no más de 45% (Q) en 30 minutos, no más de 60%

(Q) en 1 hora y no menos de 80% (Q') en 3 horas. Los requisitos se cumplen si las cantidades disueltas a partir de las Tabletas analizadas se ajustan a la *Tabla 1* en lugar de lo especificado en la tabla en *Disolución* (711).

Tabla 1

Etapa	Nº Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
S <sub>1</sub>	6	Cada unidad está dentro del intervalo comprendido entre $Q \pm 10\%$ y $Q' \pm 10\%$ , y es no menos de $Q' + 5\%$ en los tiempos establecidos.
S <sub>2</sub>	6	El promedio de 12 unidades (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> ) está dentro del intervalo comprendido entre $Q \pm 10\%$ y $Q' \pm 10\%$ y es no menos de Q'; ninguna unidad está fuera del intervalo comprendido entre $Q \pm 15\%$ y $Q' \pm 15\%$ y ninguna unidad es menos de $Q' - 5\%$ en los tiempos establecidos.
S <sub>3</sub>	12	El promedio de 24 unidades (S <sub>1</sub> + S <sub>2</sub> + S <sub>3</sub> ) está dentro del intervalo comprendido entre $Q \pm 10\%$ y $Q' \pm 10\%$ y es no menos de Q'; no más de 1 unidad está fuera del intervalo comprendido entre $Q \pm 15\%$ , no más de 1 unidad está fuera del intervalo comprendido entre $Q' \pm 15\%$ y no más de 1 unidad es menos de $Q' - 5\%$ a los tiempos establecidos.

**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; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempos:** 0,5; 1; 4 y 6 horas. Reemplazar el volumen retirado con un volumen igual de *Medio*, precalentado a  $37 \pm 0,5^\circ$ .

**Solución amortiguadora:** 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,2.

**Fase móvil:** *Solución amortiguadora*

**Solución estándar:** Preparar una solución de ER Ácido Cítrico USP en *Medio*, según se indica en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Contenido por Tableta (mg, como citrato de potasio monohidrato)	Concentración de Ácido Cítrico (mg/mL)
540	0,35
1080	0,70
1620	1,05

**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, desechando los primeros 5 mL del filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC  
**Detector:** UV 210 nm  
**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm  
**Temperatura de la columna:** 55°  
**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min  
**Volumen de inyección:** 20 µL  
**Aptitud del sistema**  
**Muestra:** *Solución estándar*  
**Requisitos de aptitud**  
**Factor de asimetría:** No más de 2,0  
**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Determinar la concentración, en mg/mL, de citrato de potasio monohidrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo:

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

$r_U$  = área del pico de ácido cítrico de la *Solución muestra*

$r_S$  = área del pico de ácido cítrico de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Ácido Cítrico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$M_{r1}$  = peso molecular de citrato de potasio monohidrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O), 324,41

$M_{r2}$  = peso molecular de ácido cítrico (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>), 192,13

Calcular la cantidad disuelta de citrato de potasio monohidrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:  
A las 0,5 horas:

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

A la primera hora:

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

A las 4 horas:

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

A las 6 horas:

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

$C$  = como  $C_1, C_2, C_3, C_4$  concentración de citrato de potasio monohidrato en la porción de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_S$  = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Las cantidades disueltas de citrato de potasio monohidrato (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>K<sub>3</sub>O<sub>7</sub> · H<sub>2</sub>O), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la *Tabla 3*, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

**Tabla 3**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
0,5	25–50
1	40–65
4	No menos de 70
6	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:** Agua desgasificada; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm

[NOTA—Usar un dispositivo de sumersión si fuera necesario para asegurar que las *Tabletas* no floten.]

**Tiempos:** 0,5; 1 y 5 horas; sin reemplazar el *Medio*

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2 mL del filtrado.]

**Diluyente:** Transferir 5 g de cloruro de sodio a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 25 mL de agua y 25 mL de ácido clorhídrico concentrado, agitar hasta disolver, enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a volumen.

**Solución madre del estándar:** 19,07 µg/mL de cloruro de potasio, previamente secado a 105° durante 2 horas, en agua. Esta solución contiene 10 µg/mL de potasio.

**Soluciones estándar:** Transferir 5,0; 7,0; 10,0; 15,0 y 20,0 mL de *Solución madre del estándar* a sendos matraces volumétricos de 100 mL. Agregar 4,0 mL de *Diluyente* a cada matraz, diluir con agua a volumen y mezclar bien. Las *Soluciones estándar* contienen 0,5; 0,7; 1,0; 1,5 y 2,0 µg/mL de potasio, respectivamente.

**Solución madre de la muestra:** Filtrar la solución en análisis y diluir cuantitativamente con agua según se indica en la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Tiempo (h)	Dilución de Tableta de 5 mEq	Dilución de Tableta de 10 mEq	Dilución de Tableta de 15 mEq
0,5	6,0 mL en 25 mL	6,0 mL en 50 mL	4,0 mL en 50 mL
1	5,0 mL en 25 mL	5,0 mL en 50 mL	3,0 mL en 50 mL
5	7,0 mL en 50 mL	7,0 mL en 100 mL	2,0 mL en 50 mL

**Solución muestra:** Transferir 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* respectiva a matraces volumétricos de 100 mL. Agregar 4,0 mL de *Diluyente*, diluir con agua a volumen y mezclar bien.

**Condiciones instrumentales**

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* (852).)

**Modo:** Espectrofotometría de absorción atómica

**Longitud de onda analítica:** Línea de emisión de potasio a 766,5 nm

**Lámpara:** Potasio, de cátodo hueco

**Llama:** Aire-acetileno

**Blanco:** Diluir *Diluyente* con agua (4:96)

**Análisis**

**Muestras:** *Soluciones estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Determinar la concentración, en µg/mL, de potasio en la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo.

Calcular la cantidad disuelta de potasio, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A las 0,5 horas:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times D_1 \times V \times 100/(L \times A)$$

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_2 = [C_2 \times D_2 \times (V - V_S) + C_1 \times D_1 \times V_S] \times 100/(L \times A)$$

4 Potasio

A las 5 horas:

$$\text{Resultado}_3 = \frac{\{C_3 \times D_3 \times [V - 2 \times V_s] + (C_1 \times D_1 + C_2 \times D_2) \times V_s\} \times D \times 100}{L \times A}$$

**C** = como  $C_1, C_2, C_3$ , concentración de potasio en la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

**D** = como  $D_1, D_2, D_3$ , factor de dilución de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo

**V** = volumen de *Medio*, 900 mL

**L** = cantidad declarada (mEq/Tableta)

**A** = peso atómico de potasio, 39,1

**V<sub>s</sub>** = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Las cantidades disueltas de potasio, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la *Tabla 5*, se ajustan a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

**Tabla 5**

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
0,5	30-50
1	45-65
5	No menos de 85

• (BR 01-abr-2017)

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

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.
- **ETIQUETADO:** La etiqueta indica la cantidad de citrato de potasio como monohidrato ( $C_6H_5K_3O_7 \cdot H_2O$ ) en mEq y en g/Tableta. El etiquetado indica la prueba de *Disolución* con la que cumple el producto.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**  
 ER Ácido Cítrico USP