

Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-mar-2018
Fecha Oficial	01-abr-2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
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 3 ha revisado la monografía de Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de la revisión es agregar la *Prueba de Disolución 8* para un medicamento aprobado por la FDA con condiciones de disolución y tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución vigentes.

- La *Prueba de Disolución 8* fue validada usando una columna L11 marca Inertsil Phenyl PH-3 de GL Sciences. El tiempo de retención típico de oxibutinina es aproximadamente 9 minutos.

Además, se cambia el requisito de usar varillas de acero inoxidable para el *Aparato 7* a usar “una varilla adecuada” para permitir flexibilidad en la realización del análisis de la *Prueba de Disolución 6*.

El Boletín de Revisión de Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 42–NF 37*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Behnaz Almasi, Enlace Científico Asociado (301-692-3412 o ba@usp.org).

Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Cloruro de Oxibutinina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197)

Estándar: Disolver 15 mg de ER Cloruro de Oxibutinina USP en 5 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de entre 7 y 8. Extraer la solución dos veces con 10 mL de éter. Combinar los extractos, evaporar el éter y secar al vacío sobre gel de sílice durante al menos 30 minutos. Redisolver el residuo seco en una pequeña cantidad de acetona, transferir la solución a una placa de sal para IR y evaporar hasta obtener una película delgada.

Muestra: Agregar una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a aproximadamente 15 mg de cloruro de oxibutinina, a 5 mL de agua por Tableta. Mezclar durante 1 minuto. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de entre 7 y 8. Extraer la solución dos veces con 10 mL de éter. Combinar los extractos, evaporar el éter y secar al vacío sobre gel de sílice durante al menos 30 minutos. Redisolver el residuo seco en una pequeña cantidad de acetona, transferir la solución a una placa de sal para IR y evaporar hasta obtener una película delgada.

- 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

• PROCEDIMIENTO

Diluyente: Usar agua ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Solución A: Metanol y acetonitrilo (1:1)

Fase móvil: Acetonitrilo, trietilamina y agua (700:3:1300). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,9.

Solución madre de impurezas: 0,11 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución madre del estándar: 0,37 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución de aptitud del sistema: Transferir 10 mL de *Solución madre del estándar* y 1 mL de *Solución madre de impurezas* a un matraz volumétrico de 100 mL, y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg de cloruro de oxibutinina: Colocar 10 Tabletas en un matraz volumétrico de 500 mL, agregar 150 mL de *Solución A* y mezclar durante al menos 4 horas o hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Mezclar minuciosamente, centrifugar y usar el sobrenadante transparente.

Para Tabletas con un contenido declarado de 10 mg o más de cloruro de oxibutinina: Colocar 10 Tabletas en un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar 300 mL de *Solución A* y mezclar durante al menos 4 horas o hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Si fuera necesario, diluir adicionalmente con *Diluyente*

hasta obtener una solución con una concentración final equivalente a 0,1 mg/mL de cloruro de oxibutinina. Mezclar minuciosamente, centrifugar y usar el sobrenadante transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para oxibutinina y compuesto relacionado A de oxibutinina son aproximadamente 1,0 y 1,6, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre oxibutinina y compuesto relacionado A de oxibutinina

Factor de asimetría: Más de 0,75 y no más de 2,5 para cada pico

Desviación estándar relativa: No más de 3% para cada compuesto en seis inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) 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 Cloruro de Oxibutinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de cloruro de oxibutinina 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: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos* (724), 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud, a $37,0^\circ \pm 0,5^\circ$.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Solución A: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de $2,2 \pm 0,2$.

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

Solución B: Agregar ácido fosfórico a 1 litro de agua, gota a gota, hasta un pH de 3,5 y mezclar bien.

Soluciones madre del estándar: 250; 300 y 350 µg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Soluciones estándar: Preparar una serie de diluciones de las *Soluciones madre del estándar* en *Solución B* con concentraciones finales similares a las esperadas en la *Solución muestra*.

Solución de aptitud del sistema: Usar una *Solución estándar* de ER Cloruro de Oxibutinina USP de concentración intermedia.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis. Si la solución está turbia, centrifugar a 2000 rpm durante 10 minutos y usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

2 Oxibutinina

Modo: HPLC
Detector: UV 230 nm
Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L11
Temperatura de la columna: 35°
Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
Volumen de inyección: 50 µL
Aptitud del sistema
Muestra: *Solución de aptitud del sistema*
Requisitos de aptitud
Factor de asimetría: Más de 0,5 y menos de 2,5
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar* y *Solución muestra*
Trazar una curva de calibración graficando la respuesta del pico en función de la concentración de las *Soluciones estándar*. Se aplica un factor de corrección, $1/x$, a la línea de regresión de la curva de calibración para incrementar la exactitud de las concentraciones bajas del estándar. Determinar la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje, en cada intervalo, a partir de un análisis de regresión lineal de la curva de calibración.
Tolerancias: Ver las *Tablas 1 y 2*.

Tabla 1. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 ó 10 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 20%
10	34,5%–59,5%
24	No menos de 80%

Tabla 2. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 20%
10	34,5%–59,5%
24	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio de la etapa ácida: Fluido gástrico simulado, sin enzimas, pH $1,2 \pm 0,05$; 250 mL (primera fila)

Medio de la etapa amortiguada: Fluido intestinal simulado, sin enzimas, pH $6,8 \pm 0,1$; 250 mL (filas 2–4)

Aparato 3: 25 inmersiones/min; malla 20 de polipropileno en la parte superior e inferior; 30 segundos de tiempo de goteo

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida* (primera fila); 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio de medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* (filas 2–4)

Solución A: Transferir 1 mL de trietilamina a 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (4:1)

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa ácida*

Solución estándar de trabajo: Transferir 5,0 mL de *Solución madre del estándar* para las Tabletas con un contenido declarado de 5 mg, o transferir 10 mL para las Tabletas con un contenido declarado de 10 mg o

transferir 15 mL para las Tabletas con un contenido declarado de 15 mg, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis a aproximadamente 3000 rpm durante 10 minutos. Usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 203 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de trabajo*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de trabajo* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (C_{T2} , C_{T4} , C_{T8} , C_{T16}):

$$C_i = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

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

C_S = concentración de la *Solución estándar de trabajo* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 250 mL

C_{T2} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 2 h, C_2

C_{T4} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 4 h, $C_2 + C_4$

C_{T8} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 8 h, $C_2 + C_4 + C_8$

C_{T16} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 16 h, $C_2 + C_4 + C_8 + C_{16}$

Tolerancias: Ver las *Tablas 3 y 4*.

Tabla 3. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 ó 10 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	0%–10%
4	10%–30%
8	40%–65%
16	No menos de 80%

Tabla 4. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	0%–10%
4	10%–30%
8	35%–65%
16	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos (724)*. Usar varillas acrílicas. 30 inmersiones/min, $37,0 \pm 0,5^\circ$, 10 segundos de tiempo de goteo. Intervalo de tiempo de inmersión: fila 1, 1 hora; fila 2, 3 horas; fila 3, 6 horas; fila 4, 5 horas; fila 5, 9 horas.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,3:

3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de potasio 2 N a un pH de $2,30 \pm 0,05$.

Solución estándar: $(L/200)$ mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio*, donde *L* es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de nailon adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$, desechando los primeros mililitros.

Fase móvil: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,3* y acetonitrilo (7:3)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L10

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 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*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$), en mg, en cada intervalo de tiempo:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 50 mL

Calcular la cantidad disuelta de oxibutinina, como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = \frac{\sum(\text{cantidad disuelta en el intervalo de tiempo actual} + \text{cantidad disuelta en intervalos de tiempo previos}) \times 100/L}{L}$$

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 25%
10	40%–65%
24	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de sodio de pH 6,0 con 0,2% de lauril sulfato de sodio; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión.

[NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en www.QLA-LLC.com con número de catálogo CAPWHT-2S.]

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*; 4; 6 y 14 horas (correspondientes a 2; 4 y 12 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada*

Solución estándar: $(L/1000)$ mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa amortiguada*, donde *L* es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$.

Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5:

6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5* y acetonitrilo (1:1)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) en mg/mL de cloruro de oxibutinina ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) en cada tiempo de muestreo (i):

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de cloruro de oxibutinina ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$), como porcentaje acumulativo de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

En $i = 1$

$$Q_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

En $i = 2$ a n

$$Q_i = \frac{(C_i \times 900) + \sum_{j=2}^{i-1} C_j V_s + C_n \times [900 - (n-2)V_s] \times 100}{L}$$

$i = 1; 2; \dots, n$

$j = 2; 3; \dots, n-1$

C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

C_j = concentración de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* desde el tiempo de muestreo 2 hasta $n-1$ (mg/mL)

4 Oxibutinina

V_s = volumen de muestreo (mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	No más de 10%
4	10%–40%
6	40%–75%
14	No menos de 85%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Solución amortiguadora de acetato de pH 4,5, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 2,99 g de acetato de sodio a un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver en 700 mL de agua, ajustar con ácido acético glacial a un pH de 4,5 y diluir con agua a volumen; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempos: 2; 8; 12 y 24 h

Solución madre del estándar: 0,28 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros del filtrado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5: 6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5* y acetonitrilo (1:1)

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en seis inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

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

C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	No más de 10%
8	30%–50%
12	55%–75%
24	No menos de 85%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos (724)*; • cada Tableta está pegada a una varilla adecuada. (BR 01-abr-2018) con pegamento insoluble en agua. Al final de cada intervalo de prueba especificado, los sistemas se transfieren a la siguiente fila de tubos nuevos que contienen 50 mL de *Medio* recientemente preparado, 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el siguiente método.

Solución amortiguadora: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de $2,2 \pm 0,2$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora (25:75)*

Diluyente: Agregar ácido fosfórico a 1 litro de agua, gota a gota, hasta un pH de 3,5 y mezclar bien.

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros del filtrado. Diluir con *Diluyente*, si

fuera necesario, hasta obtener una solución con una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,5–2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 8*:

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

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

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

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

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo mostrado en la *Tabla 8*:

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

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

$$\text{Resultado}_3 = (C_1 + C_2 + C_3) \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

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

V = volumen de *Medio*, 50 mL

D = factor de dilución para la *Solución muestra*

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
4	No más de 20
10	35–60
24	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

• (BR 01-ago-2017)

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de sodio de pH 6,0 con 0,2% de lauril sulfato de sodio; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión.

[NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en www.QLA-LLC.com con número de catálogo CAPWHT-2S.]

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*; 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* para *Tabletas* de 5 mg y 6; 10 y 16 horas (correspondientes a 4; 8 y 14 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* para *Tabletas* de 10 mg y 15 mg.

Procedimiento: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, retirar una muestra de la solución y filtrar. Reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con el *Medio de la etapa amortiguada*, y llevar a cabo la prueba en los tiempos especificados.

Solución amortiguadora: 6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:1)

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa amortiguada*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF 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: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 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*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C_i) de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo i durante la etapa amortiguada:

$$C_i = (r_i/r_S) \times C_S$$

r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo i

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad

6 Oxibutinina

declarada, en cada tiempo de muestreo i durante la etapa amortiguada:

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

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_5)]] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo i durante la etapa amortiguada (mL)

Tolerancias: Ver las *Tablas 9 y 10*.

Tabla 9. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
4	15–35
8	40–70
16	No menos de 70

Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 10 y 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
6	35–60
10	60–85
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

(BR 01-nov-2017)

● **Prueba 8:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Fluido gástrico simulado, sin enzimas, pH 1,2; 250 mL (primera fila)

Medio de la etapa amortiguada: Fluido intestinal simulado, sin enzimas, pH 6,8; 250 mL (filas 2-4)

Aparato 3: 25 inmersiones/min; malla 20 de polipropileno en la parte superior e inferior; 30 segundos de tiempo de goteo

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida* (primera fila); 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio de medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* (filas 2-4)

Solución amortiguadora: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 4,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (35:65)

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa ácida*

Solución estándar:

Transferir el volumen de *Solución madre del estándar* especificado en la *Tabla 11* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Tabla 11

Contenido de la Tableta (mg)	Volumen de Solución madre del estándar (mL)	Volumen Final (mL)
5	5,0	100,0
10	10,0	100,0
15	15,0	100,0

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm \times 5 cm; relleno L7 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

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*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje total de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (C_{T_2} , C_{T_4} , C_{T_8} , $C_{T_{16}}$):

$$C_i = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

C_i = porcentaje de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo i

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 250 mL

C_{T_2} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 2 h, C_{T_2}

C_{T_4} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 4 h, $C_{T_2} + C_{T_4}$

C_{T_8} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 8 h, $C_{T_2} + C_{T_4} + C_{T_8}$

$C_{T_{16}}$ = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 16 h, $C_{T_2} + C_{T_4} + C_{T_8} + C_{T_{16}}$

Tolerancias: Ver la *Tabla 12*.

Tabla 12

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
4	5–25
8	34–59
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación* 2.● (BR 01-abr-2018)

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

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Diluyente, Solución A, Fase móvil, Solución madre de impurezas, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar de impurezas: 1 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de impurezas*

Análisis

Muestras: *Solución estándar de impurezas* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza 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 impureza de la *Solución muestra*

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

C_s = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de la *Solución muestra* (mg/mL)

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.]

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: Se encuentra no más de 1% de compuesto relacionado A de oxibutinina.

Impurezas totales: No más de 2%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Cloruro de Oxibutinina USP
ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP
Ácido fenilciclohexilglicólico.
 $C_{14}H_{18}O_3$ 234,30