

## Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	25–oct–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–dic–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 2
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente. También se ha agregado una sección de *Etiquetado*.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Edith Chang, Enlace Científico Sénior—Líder del Equipo (301-816-8392 o [yec@usp.org](mailto:yec@usp.org)).

**Agregar lo siguiente:**

**▲ Clorhidrato de Amiodarona, Tabletas**

**DEFINICIÓN**

Las Tabletas de Clorhidrato de Amiodarona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ).

**IDENTIFICACIÓN**

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

**VALORACIÓN**

• **PROCEDIMIENTO**

**Solución amortiguadora:** Agregar 3 mL de ácido acético glacial a 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de amonio al 25% a un pH de 3,0.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Fase móvil*

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Fase móvil*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad, equivalente a 100 mg de clorhidrato de amiodarona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar *Fase móvil* hasta completar aproximadamente el 50% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido, agitando ocasionalmente hasta disolver. Enfriar la solución y diluir con *Fase móvil* a volumen.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 240 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L1 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de amiodarona

**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 el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ) 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 amiodarona de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de amiodarona de la *Solución estándar*

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

$C_U$  = concentración nominal de clorhidrato de amiodarona 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 1-Dic-2019)

**Medio:** Dodecil sulfato de sodio al 1% (p/v); 1000 mL

**Aparato 2:** 100 rpm

**Tiempo:** 60 min

**Solución madre del estándar:** 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Amiodarona USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar el 5% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar:** 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Diluir una porción de la solución en análisis con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

**Condiciones instrumentales**

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

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 243 nm

**Celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

$A_U$  = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

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

$V$  = volumen de *Medio*, 1000 mL

$L$  = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ )

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

**Medio:** Polisorbato 80 al 0,2% (v/v) en ácido clorhídrico 0,05 N, que se prepara según se indica a continuación. Agregar 26 mL de ácido clorhídrico y 12 mL de polisorbato 80 a 6 litros de agua desgasificada; 900 mL.

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Solución estándar:** 0,22 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Amiodarona USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar el 20% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Medio* a volumen.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 244 nm

**Celda:** 0,1 cm

**Blanco:** *Medio*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$  = absorbancia de amiodarona de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de amiodarona de la *Solución estándar*

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

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

$L$  = cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de amiodarona ( $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ )▲ (BR 1-Dic-2019)

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

#### IMPUREZAS

##### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución amortiguadora:** Agregar 3 mL de ácido acético glacial a 800 mL de agua. Ajustar con solución de hidróxido de amonio al 10% (v/v) a un pH de 4,9. Diluir con agua hasta 1000 mL.

**Fase móvil:** Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (40:30:30)

**Diluyente:** Acetonitrilo y agua (50:50)

**Solución estándar:** 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Diluyente*

**Solución de sensibilidad:** 0,3 µg/mL de ER Clorhidrato de Amiodarona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar*

**Solución muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de clorhidrato de amiodarona en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad, equivalente a 50 mg de clorhidrato de amiodarona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar *Diluyente* hasta completar el 50% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido, agitando ocasionalmente hasta disolver. Enfriar la solución y diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros y recoger el filtrado.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 240 nm

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

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de amiodarona de la *Solución estándar*; no menos de 3,4 veces el tiempo de retención de amiodarona de la *Solución muestra*

#### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*

#### Requisitos de aptitud

**Desviación estándar relativa:** No más de 10,0%, *Solución estándar*

**Relación señal-ruido:** No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de amiodarona o cualquier producto de degradación no especificado en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de compuesto relacionado D de amiodarona o cualquier producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de amiodarona de la *Solución estándar*

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

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

$F$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 1*)

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 1*. El umbral de informe es 0,03%.

**Tabla 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de amiodarona <sup>a, b</sup>	0,22	—	—
Compuesto relacionado D de amiodarona <sup>c</sup>	0,29	0,90	0,5
Compuesto relacionado C de amiodarona <sup>d, b</sup>	0,52	—	—
Amiodarona	1,00	—	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,00	0,2
Productos de degradación totales	—	—	1,0

<sup>a</sup> (2-Butilbenzofuran-3-il){4-[2-(dietilamino)etoxi]fenil}metanona.

<sup>b</sup> Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en los productos de degradación totales del medicamento.

<sup>c</sup> (2-Butilbenzofuran-3-il)(4-hidroxi-3,5-diyodofenil)metanona.

<sup>d</sup> (2-Butilbenzofuran-3-il){4-[2-(dietilamino)etoxi]-3-yodofenil}metanona.

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

**Agregar lo siguiente:**

- ▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-Dic-2019)

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
ER Clorhidrato de Amiodarona USP ▲ (USP 1-Dic-2019)