

## Amoxicilina, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión, Aplazamiento
<b>Fecha de Publicación</b>	27-abr-2018
<b>Fecha Oficial</b>	01-mayo-2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 1
<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 1 ha pospuesto la prueba de *Impurezas Orgánicas* en la monografía de Amoxicilina, Tabletas. Este aplazamiento también requiere posponer la incorporación del ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y del ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en la sección de *Estándares de Referencia USP*.

La USP ha recibido comentarios con respecto al tiempo de retención relativo de una de las impurezas, y a los límites de varias impurezas que son más estrictos que los límites aprobados. Para resolver dichas inquietudes se requerirá de información adicional. Se invita a las partes interesadas a ponerse en contacto con la USP para recibir información adicional sobre este tema y para participar en el proceso de revisión. El proceso y las fechas de la revisión serán determinados teniendo en cuenta las consideraciones adicionales del Comité de Expertos y del personal de la USP.

El Boletín de Revisión de Amoxicilina, Tabletas reemplazará a la monografía que se oficializa en *USP 41-NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Ramanujam Prasad, Enlace Científico Sénior (301-816-8211 o [rsp@usp.org](mailto:rsp@usp.org)).

## Amoxicilina, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Amoxicilina contienen no menos de 90,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ).

### 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*.

### VALORACIÓN

#### Cambio en la redacción:

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución amortiguadora:** 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de potasio al 45% SR a un pH de  $5,0 \pm 0,1$ .

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:24)

**Solución estándar:** 1,2 mg/mL de ER Amoxicilina USP en *Solución amortiguadora*. [NOTA—Usar esta solución dentro de las 6 horas.]

**Solución muestra:** Colocar no menos de 5 Tabletas en el vaso de vidrio de un mezclador de alta velocidad que contenga suficiente *Solución amortiguadora* para obtener una concentración de 1 mg/mL de amoxicilina anhidra. Mezclar durante  $4 \pm 1$  minutos, dejar en reposo durante 5 minutos y centrifugar una porción de la mezcla. [NOTA—Si el volumen de *Solución amortiguadora* requerido excede los 500 mL, colocar 5 Tabletas en un matraz volumétrico de capacidad tal que, cuando se diluya finalmente a volumen, se obtenga una concentración de 1 mg de amoxicilina anhidra por mililitro. Agregar un volumen de *Solución amortiguadora* equivalente a tres cuartos de la capacidad del matraz volumétrico y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Diluir con *Solución amortiguadora* a volumen, agregar una barra mezcladora magnética y mezclar durante 30 minutos. Centrifugar una porción de esta solución.]

Pasar una porción del sobrenadante transparente a través de un filtro adecuado. [NOTA—Usar esta solución dentro de las 6 horas.]

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 230 nm

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

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

**Factor de asimetría:** No más de 2,5

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0%

#### Análisis

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

Calcular el porcentaje de ▲la cantidad declarada de ▲<sup>▲USP41</sup> amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) en ▲la porción de Tabletas<sup>▲USP41</sup> tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de amoxicilina de la *Solución muestra*

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

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

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

$P$  = potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (μg/mg)

$F$  = factor de conversión, 0,001 mg/μg

**Criterios de aceptación:** 90,0%–120,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 min

Determinar la cantidad disuelta de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ) usando el siguiente método.

**Solución amortiguadora:** 27,2 g de fosfato monobásico de potasio en 3 litros de agua. Ajustar con hidróxido de potasio al 45% SR a un pH de  $5,0 \pm 0,1$ . Diluir con agua hasta obtener 4 litros de solución.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:39)

**Solución estándar:** 0,05 mg/mL de ER Amoxicilina USP en *Solución amortiguadora*. [NOTA—Usar esta solución dentro de las 6 horas.]

**Solución muestra:** Pasar una porción de la muestra a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,5 μm. Diluir cuantitativamente un volumen del filtrado con agua hasta obtener una concentración estimada de 0,045 mg/mL de amoxicilina. Usar esta solución dentro de las 6 horas.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 230 nm

#### Columnas

**Guarda columna:** 2 mm × 2 cm; relleno L2

**Columna analítica:** 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

**Temperatura de la columna:**  $40 \pm 1^\circ$

**Velocidad de flujo:** 0,7 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**<sup>▲USP41</sup>

**Factor de asimetría:** No más de 2,5

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,5%

#### Análisis

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

Calcular ▲la cantidad disuelta de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:<sup>▲USP41</sup>

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

$r_U$  = respuesta del pico de amoxicilina de la *Solución muestra*

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

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V$  = volumen del medio de disolución, 900 mL

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

$P$  = potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (μg/mg)

$F$  = factor de conversión, 0,001 mg/μg

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina ( $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ )

## 2 Amoxicilina

Para productos etiquetados como **Tabletas masticables**: Proceder según se indicó anteriormente.

Para **Tabletas masticables con un contenido declarado de 200 ó 400 mg**

Tiempo: 20 min

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S)

Para **Tabletas masticables con un contenido declarado de 125 ó 250 mg**

Tiempo: 90 min

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S)

Para **productos veterinarios**: Proceder según se indicó anteriormente, excepto que se debe usar el *Aparato 2* a 100 rpm.

### IMPUREZAS

#### Cambio en la redacción:

#### ▲ IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución A:** Disolver 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con una solución de hidróxido de sodio al 20% (p/v) a un pH de 5,0 ± 0,1.

**Solución B:** Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
5	100	0
25	94	6
40	84	16
50	84	16
51	100	0
60	100	0

**Solución madre de impurezas:** 0,15 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y de ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar acetonitrilo hasta completar el 10% del volumen del matraz y *Solución A* hasta completar el 60% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución A* a volumen.

**Solución de aptitud del sistema:** 1,5 mg/mL de ER Amoxicilina USP, y 0,015 mg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP y de ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP en *Solución A*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad pesada de ER Amoxicilina USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Solución A* hasta completar el 60% del volumen del matraz. Agregar un

volumen apropiado de *Solución madre de impurezas* al matraz volumétrico. Someter a ultrasonido hasta disolver y diluir con *Solución A* a volumen.

**Solución estándar:** 0,017 mg/mL de ER Amoxicilina USP en *Solución A*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver. Usar esta solución inmediatamente después de su preparación.

**Solución muestra:** Nominalmente 1,5 mg/mL de amoxicilina en *Solución A*, a partir de las *Tabletas reducidas a polvo*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad de *Tabletas reducidas a polvo*, equivalente a 75 mg de amoxicilina, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar *Solución A* hasta completar el 60% del volumen final del matraz. Someter a ultrasonido durante 15 minutos y diluir con *Solución A* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Usar esta solución inmediatamente después de su preparación.

#### Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre compuesto relacionado C de amoxicilina y compuesto relacionado H de amoxicilina, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5,0%, *Solución estándar*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de *Tabletas* tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times P \times (F_1/F_2) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de cada producto de degradación de la *Solución muestra*

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

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

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

$P$  = potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (µg/mg)

$F_1$  = factor de conversión, 0,001 mg/µg

$F_2$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado I de amoxicilina <sup>a,b</sup> (D-hidroxifenilglicina)	0,19	—	—
Compuesto relacionado D de amoxicilina <sup>c,d</sup> (amoxicilina de anillo abierto)	0,36; 0,47	0,8	2,0
Compuesto relacionado A de amoxicilina <sup>a,e</sup> (ácido 6-aminopenicilánico)	0,66	—	—
Compuesto relacionado B de amoxicilina <sup>a,f</sup> (L-amoxicilina)	0,82	—	—
Amoxicilina	1,0	1,0	—
Compuesto relacionado E de amoxicilina <sup>a,g</sup>	2,5; 3,32	1,0	5,0
Compuesto relacionado G de amoxicilina <sup>a,h</sup> (D-hidroxifenilglicilamoxicilina)	3,03	—	—
Compuesto relacionado C de amoxicilina <sup>i</sup> (producto de reordenamiento de amoxicilina)	3,63; 3,84	1,0	1,0
Compuesto relacionado H de amoxicilina <sup>a,j</sup> (N-pivaloil pHPG)	4,03	—	—
Compuesto relacionado F de amoxicilina <sup>k</sup> (pirazin-2-ol)	4,12	1,1	1,0
Compuesto relacionado K de amoxicilina <sup>a,l</sup> (dímeros 1 y 2 de ácido amoxiciloico)	4,39; 4,75	0,64	1,0
6-APA amoxicilinamida <sup>a,m</sup>	6,24	—	—

<sup>a</sup> Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. Se listan aquí solo para referencia, y no deben informarse.

<sup>b</sup> Ácido (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético.

<sup>c</sup> Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido](carboxi)metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>d</sup> Algunos sistemas cromatográficos pueden resolver los picos de los isómeros, y el límite es para la suma de todos los isómeros.

<sup>e</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>f</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>g</sup> Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico y ácido (4R)-2-[[[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>h</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>i</sup> Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>j</sup> Ácido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.

<sup>k</sup> 3-(4-Hidroxifenil)pirazin-2-ol.

<sup>l</sup> Oligómeros de ácidos peniciloicos de amoxicilina.

<sup>m</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>n</sup> Cooligómeros de amoxicilina y ácidos peniciloicos de amoxicilina.

Tabla 2 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Dímeros 1; 2; 3 y 4 de ácido amoxiciloico y ácido amoxiciloico <sup>d</sup>	6,18; 6,40; 6,56	0,46	1,0
Compuesto relacionado J de amoxicilina <sup>n</sup> (dímero de amoxicilina de anillo abierto)	7,02	0,64	2,5
N-Pivaloil amoxicilina	7,96	—	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	—	1,0
Impurezas totales	—	—	10,0

<sup>a</sup> Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. Se listan aquí solo para referencia, y no deben informarse.

<sup>b</sup> Ácido (R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acético.

<sup>c</sup> Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido](carboxi)metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>d</sup> Algunos sistemas cromatográficos pueden resolver los picos de los isómeros, y el límite es para la suma de todos los isómeros.

<sup>e</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>f</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>g</sup> Ácido (4S)-2-[[[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico y ácido (4R)-2-[[[(S)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]metil]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>h</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>i</sup> Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

<sup>j</sup> Ácido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.

<sup>k</sup> 3-(4-Hidroxifenil)pirazin-2-ol.

<sup>l</sup> Oligómeros de ácidos peniciloicos de amoxicilina.

<sup>m</sup> Ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico.

<sup>n</sup> Cooligómeros de amoxicilina y ácidos peniciloicos de amoxicilina.

▲ USP41

● (Pospuesto el 01-may-2018) ● (BR 01-may-2018)

## PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBAS DE RECuento MICROBIANO <61> y PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS <62>**: El recuento total de microorganismos aerobios no excede de 10<sup>3</sup> ufc/g, y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras no excede de 10<sup>2</sup> ufc/g.

## REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO**: Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO**: Etiquetar las Tabletas masticables indicando que se deben masticar antes de tragarlas. Las Tabletas destinadas solo para uso veterinario se etiquetan como tales.

## Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**

ER Amoxicilina USP

▲ER Compuesto Relacionado C de Amoxicilina USP

Ácido (4S)-2-[5-(4-hidroxifenil)-3,6-dioxopiperazin-2-il]-5,5-dimetiltiazolidina-4-carboxílico.

4 Amoxicilina

$C_{16}H_{19}N_3O_5S$  365,40  
ER Compuesto Relacionado H de Amoxicilina USP  
Acido (R)-2-(4-hidroxifenil)-2-pivalamidoacético.  
 $C_{13}H_{17}NO_4$  251,28▲<sup>USP41</sup>  
●(Pospuesto el 01-may-2018)● (BR 01-may-2018)