



Clarithromicina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-ene-2017
Fecha Oficial Aplicable	01-feb-2017
Comité de Expertos	Monografías—Medicamentos Químicos 1
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 1 ha revisado la monografía de Claritromicina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la Prueba de Disolución 5 para un medicamento aprobado por la FDA. Este procedimiento analítico se valida usando una columna L1 marca Acquity UPLC BEH C18. El tiempo de retención típico para claritromicina es aproximadamente 1,2 minutos.

El Boletín de Revisión de Claritromicina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Morgan Puderbaugh, Enlace Científico (301-998-6833 o mxp@usp.org).

Claritromicina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Claritromicina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$).

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

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora A: Fosfato monobásico de potasio 0,067 M

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora A* (13:7). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4,0. Pasar a través de un filtro adecuado.

Solución madre del estándar: 625 µg/mL de claritromicina, a partir de ER Claritromicina USP en metanol. Agitar y someter a ultrasonido, si fuera necesario, para facilitar la disolución.

Solución estándar: 125 µg/mL de claritromicina en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre del estándar*. Pasar a través de un filtro adecuado.

Solución madre de aptitud del sistema: 625 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Claritromicina USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: 125 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Claritromicina USP, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema* y 125 µg/mL de claritromicina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra: Transferir nominalmente 2000 mg de claritromicina, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz volumétrico de 500 mL con ayuda de metanol. Agregar aproximadamente 350 mL de metanol y agitar mecánicamente durante 30 minutos. Diluir con metanol a volumen y someter a ultrasonido durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y dejar en reposo durante al menos 16 horas. Mezclar, dejar que sedimente el material insoluble y usar el sobrenadante.

Solución muestra: Transferir 3,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Fase móvil* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columnas

Guarda columna (opcional): Relleno L1

Columna analítica: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20–50 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para claritromicina y compuesto relacionado A de claritromicina son aproximadamente 0,75 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre claritromicina y compuesto relacionado A de claritromicina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: 0,9–1,5, *Solución estándar*
Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$) 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 claritromicina en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de claritromicina en la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Solución amortiguadora B: Disolver 816,5 g de fosfato monobásico de potasio y 48 g de hidróxido de sodio en aproximadamente 4 L de agua, mezclar y diluir con agua hasta 20 L. Ajustar con ácido fosfórico concentrado o con hidróxido de sodio 1 N a un pH de $6,0 \pm 0,05$.

Medio: *Solución amortiguadora B*; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempos: 30, 45, 60 y 120 min

Soluciones estándar: Preparar cinco soluciones de ER Claritromicina USP disueltas en acetonitrilo y diluido con *Medio*, con concentraciones conocidas en el intervalo de aproximadamente 60–600 µg/mL.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis pasadas a través de un filtro de polietileno con un tamaño de poro de 35 µm.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que el *Volumen de inyección* debe ser de 50 µL.

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar* y *Solución muestra*
Realizar un análisis de regresión lineal para generar una curva estándar usando el área del pico de cada *Solución estándar* en función de su concentración. Determinar la cantidad disuelta de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentaje de la cantidad declarada en cada intervalo de tiempo especificado, usando el área del pico de cada *Solución muestra* y los datos estadísticos de la regresión lineal para las *Soluciones estándar*.

Tolerancias: Las cantidades disueltas de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a la *Tabla 1*.

Tabla 1

Nivel	Tiempo (min)	Cantidad Disuelta, Límites Individuales (%)	Cantidad Disuelta, Límites Promedio (%)
L1	30	No más de 65	—
	45	55–85	—
	60	No menos de 75	—
	120	No menos de 85	—

2 Claritromicina

Tabla 1 (Continuación)

Nivel	Tiempo (min)	Cantidad Disuelta, Límites Individuales (%)	Cantidad Disuelta, Límites Promedio (%)
L2	30	No más de 75	No más de 65
	45	45-95	55-85
	60	No menos de 65	No menos de 75
	120	No menos de 75	No menos de 85
L3	30	No más de 2 Tabletas liberan más de 75%; y ninguna Tableta individual libera más de 85%	No más de 65
	45	No más de 2 Tabletas están fuera del intervalo de 45%-95%; y ninguna Tableta individual está fuera del intervalo de 35%-105%	55-85
	60	No más de 2 Tabletas liberan menos de 65%; y ninguna Tableta individual libera menos de 55%	No menos de 75
	120	No más de 2 Tabletas liberan menos de 75%; y ninguna Tableta individual libera menos de 65%	No menos de 85

Prueba 2

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

Solución amortiguadora C: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M con un pH de 6,8, que contiene 0,5% de lauril sulfato de sodio.

Medio: Solución amortiguadora C; 900 mL, desgasificada mediante ultrasonido y vacío

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2, 12 y 24 h

Solución amortiguadora D: 9,2 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato en agua, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,5 antes de la dilución final

Fase móvil: Metanol y Solución amortiguadora D (65:35)

Solución estándar: 0,56 mg/mL de ER Claritromicina USP en una solución de metanol y Medio (1 en 10). Disolver primero usando un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen final y diluir con Medio a volumen.

Solución muestra: Centrifugar la solución en análisis a 2500 rpm durante 10 minutos.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 5 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 claritromicina

(C₃₈H₆₉NO₁₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (Q_T):

$$Q_2 = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

$$Q_{12} = [Q_2 \times (V_S/V)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - V_S) \times 100]$$

$$Q_{24} = [Q_2 \times (V_S/V)] + [Q_{12} \times V_S/(V - 2V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 2V_S) \times 100]$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar

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

V = volumen de Medio, 900 mL

V_S = volumen de muestra retirado en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Las cantidades disueltas de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃), como porcentajes de las cantidades declaradas, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 20
12	45-70
24	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.

Solución amortiguadora E: Disolver 3,59 g de acetato de sodio trihidrato y 11,0 mL de ácido acético 2 N en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido acético 2 N a un pH de 4,75.

Medio: Solución amortiguadora E; 1000 mL

Aparato 1: Malla 10; 50 rpm

Tiempos: 1, 2, 4, 8 y 12 h

Solución amortiguadora F: 9,12 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Fase móvil: Metanol y Solución amortiguadora F (65:35). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4,0.

Solución madre del estándar: 625 µg/mL de claritromicina, a partir de ER Claritromicina USP en metanol. Agitar y someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

Solución estándar: 125 µg/mL de claritromicina, a partir de Solución madre del estándar en Fase móvil

Solución madre de aptitud del sistema: 625 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Claritromicina USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: 125 µg/mL de compuesto relacionado A de claritromicina, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema* y 125 µg/mL de claritromicina, a partir de *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

Solución muestra: Retirar 10 mL de la solución en análisis de cada vaso y reemplazar con 10 mL de *Medio*. Transferir 3 mL de la solución retirada a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir con *Fase móvil* a volumen. Pasar a través de un filtro 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 L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para claritromicina y compuesto relacionado A de claritromicina son aproximadamente 0,75 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre claritromicina y compuesto relacionado A de claritromicina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: 0,9–2, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (Q_T):

$$Q_1 = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

$$Q_2 = [Q_1 \times (V_S/V)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - V_S) \times 100]$$

$$Q_4 = [Q_1 \times (V_S/V)] + [Q_2 \times V_S/(V - 2V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 2V_S) \times 100]$$

$$Q_8 = [Q_1 \times (V_S/V)] + [Q_2 \times V_S/(V - 2V_S)] + [Q_4 \times V_S/(V - 3V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 3V_S) \times 100]$$

$$Q_{12} = [Q_1 \times (V_S/V)] + [Q_2 \times V_S/(V - 2V_S)] + [Q_4 \times V_S/(V - 3V_S)] + [Q_8 \times V_S/(V - 4V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 4V_S) \times 100]$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

V_S = volumen de muestra retirado en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Las cantidades disueltas de claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃), como porcentajes de la cantidad decla-

rada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación* 2.

Tabla 3

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
2	10–30
4	35–55
8	No menos de 80
12	No menos de 90

Prueba 4

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

Solución amortiguadora G: 6,8 g/L de fosfato diácido de potasio y 0,18 g/L de hidróxido de sodio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio diluido o ácido fosfórico a un pH de 6,0 ± 0,1.

Medio: *Solución amortiguadora G*; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 2, 4, 8 y 12 h

Solución amortiguadora H: 6,8 g/L de fosfato diácido de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio diluido o ácido fosfórico a un pH de 4,5 ± 0,1.

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora H* (64:36)

Solución estándar: 0,4 mg/mL de ER Claritromicina USP en metanol y *Medio* (4:96). Disolver primero usando un volumen de *Medio* equivalente al 60% del volumen final. Someter a ultrasonido aproximadamente durante 10 minutos hasta que se disuelva. Agregar un volumen de metanol equivalente al 4% del volumen final. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Usar la solución en análisis, pasada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 203 nm

Columna: 4,0 mm × 12,5 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 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 claritromicina (C₃₈H₆₉NO₁₃) en la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo:

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

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)

4 Claritromicina

Calcular la cantidad disuelta de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (Q_7):

$$Q_2 = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

$$Q_4 = [Q_2 \times (V_S/V)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - V_S) \times 100]$$

$$Q_8 = [Q_2 \times (V_S/V)] + [Q_4 \times V_S/(V - 2V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 2V_S) \times 100]$$

$$Q_{12} = [Q_2 \times (V_S/V)] + [Q_4 \times V_S/(V - 2V_S)] + [Q_8 \times V_S/(V - 3V_S)] + [(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times (V - 3V_S) \times 100]$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Las cantidades disueltas de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentajes de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 25
4	20–40
8	45–75
12	No menos de 80

• Prueba 5

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

Medio: Solución amortiguadora de fosfato, pH 6,0 (6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,18 g/L de hidróxido de sodio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido fosfórico diluido a un pH de 6,0 ± 0,1); 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivo de sumersión (ver *Disolución* (711), *Figura 2a*)

Tiempos: 2; 4; 8 y 14 h

Solución amortiguadora: 9,11 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido fosfórico diluido a un pH de 2,5 ± 0,05.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (55:45)

Solución estándar: 0,55 mg/mL de ER Claritromicina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido hasta disolver antes de diluir a volumen final.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,22 µm. Reemplazar la porción de la solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 2,1 mm × 10 cm; relleno L1 de 1,7 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 0,25 mL/min

Volumen de inyección: 2 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 la concentración (C_i) de claritromicina

($C_{38}H_{69}NO_{13}$) 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 claritromicina

($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

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

C_i = concentración de claritromicina 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 5*.

Tabla 5

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 25
2	4	20–40
3	8	45–75
4	14	No menos de 80

Las cantidades disueltas de claritromicina ($C_{38}H_{69}NO_{13}$), como porcentajes de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. (BR 01-feb-2017)

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

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Proteger de la luz. Almacenar a 25°, con variaciones permitidas entre 15° y 30°.

• **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, sólo si no se usa la *Prueba 1*.

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Claritromicina USP
ER Compuesto Relacionado A de Claritromicina USP
6,11-Di-O-metileritromicina A.

$C_{39}H_{71}NO_{13}$ 762,00