

## Clonidina, Sistema Transdérmico

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	28–ago–2020
<b>Fecha Oficial</b>	01–sep–2020
<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 Clonidina, Sistema Transdérmico. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 4 de Liberación de Fármacos* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de liberación de fármacos distintas a las de las pruebas de liberación de fármacos existentes.

- La *Prueba 4 de Liberación de Fármacos* fue validada usando una columna analítica y guarda columna L1 marca Waters Symmetry C18. El tiempo de retención típico para clonidina es aproximadamente 5,3 minutos.

El Boletín de Revisión de Clonidina, Sistema Transdérmico reemplaza la monografía oficial vigente de Clonidina, Sistema Transdérmico y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Yanyin Yang, Enlace Científico Asociado (301-692-3623 o [yanyin.yang@usp.org](mailto:yanyin.yang@usp.org)).

## Clonidina, Sistema Transdérmico

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/clonidine-transdermal-system-20200828-esp>.

### DEFINICIÓN

El Sistema Transdérmico de Clonidina contiene no menos de 80,0% y no más de 120,0% de la cantidad declarada de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

[NOTA—Durante la realización de los siguientes procedimientos, evitar el uso de tetrahydrofurano estabilizado con butil hidroxitolueno (BHT). En presencia de peróxidos, el BHT puede reaccionar con clonidina y producir picos de impurezas.]

### IDENTIFICACIÓN

#### • A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo: 197K*

**Solución amortiguadora:** 242,28 g/L de tris(hidroximetil)aminometano en agua. Ajustar con ácido clorhídrico diluido a un pH de 9,2.

**Muestra:** Quitar cuidadosamente la cubierta de protección de cada Sistema Transdérmico y colocar un número de Sistemas Transdérmicos, equivalente a 25 mg de clonidina, en un tubo de centrifuga de 50 mL con tapa de rosca. Agregar 5 mL de cloroformo y mezclar en un mezclador de vórtice durante 5 minutos. Dejar en reposo durante 30 minutos y mezclar intermitentemente en un mezclador de vórtice. Transferir la solución clorofórmica a otro tubo de centrifuga de 50 mL y lavar el residuo con 3 mL adicionales de cloroformo, combinando los extractos. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico 0,5 N al extracto, mezclar en un mezclador de vórtice durante 1 minuto y centrifugar a aproximadamente 1000 rpm durante 4 minutos. Retirar y desechar la capa clorofórmica inferior. Extraer la capa acuosa con 4 mL de cloroformo. Centrifugar a 1000 rpm durante 5 minutos adicionales y desechar nuevamente la capa clorofórmica inferior. Agregar 5 mL de *Solución amortiguadora* y 3 mL de cloruro de metileno. Mezclar en un mezclador de vórtice durante 1 minuto. Centrifugar a 1000 rpm durante 4 minutos. Transferir la capa inferior de cloruro de metileno a un vaso de precipitados de 100 mL y secar el cloruro de metileno con sulfato de sodio anhidro (aproximadamente 1/4 de la altura del líquido). Decantar y evaporar hasta sequedad con una corriente de nitrógeno. Secar a 105° durante 30 minutos y dejar que se enfríe en un desecador.

**Análisis:** Determinar el espectro IR de la *Solución muestra* y ER Clonidina USP en la región de longitud de onda de 3500–600 cm<sup>-1</sup>.

**Criterios de aceptación:** Cumple con los requisitos.

#### • 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

**Solución amortiguadora:** 2,5 mL de trietilamina en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

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

[NOTA—Mezclar la solución durante 30 minutos.]

**Diluyente:** Tetrahydrofurano y metanol (1:1)

**Solución de aptitud del sistema:** 250 µg/mL de ER Clonidina USP y 10 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Clonidina USP en *Diluyente*

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Clonidina USP en tetrahydrofurano

**Soluciones estándar:** Preparar un mínimo de cuatro *Soluciones estándar*, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*, que comprendan la concentración esperada de clonidina en la muestra. Las concentraciones estándar deben estar comprendidas en un intervalo de 50–300 µg/mL. [NOTA—Las *Soluciones estándar* se mantienen estables hasta 2 días si se almacenan a 4°.]

**Solución muestra:** 357 µg/mL de clonidina preparada según se indica a continuación. Retirar cada Sistema Transdérmico de su envase, desechar la cubierta de protección de cada sistema y transferir a un tubo de centrifuga de 50 mL con tapa de rosca con recubrimiento interno de teflón. Agregar el volumen apropiado de tetrahydrofurano, según se indica en la *Tabla 1*.

Tabla 1

Para sistemas que contienen aproximadamente 2,5 mg de clonidina	7,0 mL
Para sistemas que contienen aproximadamente 5,0 mg de clonidina	14,0 mL
Para sistemas que contienen aproximadamente 7,5 mg de clonidina	21,0 mL

Mezclar vigorosamente en un mezclador de vórtice hasta que los sistemas estén lavados y completamente sumergidos en el tetrahydrofurano. Dejar que los sistemas se empapen en tetrahydrofurano durante aproximadamente 5 minutos y mezclar en un mezclador de vórtice hasta que se produzca la completa deslaminación de los sistemas. Dejar los sistemas sumergidos durante 60 minutos adicionales, mezclando en un mezclador de vórtice cada 30 minutos. Agregar metanol en un volumen igual al volumen de tetrahydrofurano y mezclar vigorosamente en un mezclador de vórtice. La solución se torna lechosa. Centrifugar durante 10 minutos a 2000 rpm. Usar el sobrenadante como *Solución muestra*.

### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 y 242 nm

[NOTA—Programar el detector inicialmente a 242 nm y cambiar a 210 nm después de la elución del pico de clonidina pero antes de la elución del pico de compuesto relacionado B de clonidina.]

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L10

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

**Volumen de inyección:** 25 µL

### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para clonidina y compuesto relacionado B de clonidina son 1,0 y 1,5, respectivamente.]

### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2,0 entre clonidina y compuesto relacionado B de clonidina

**Factor de capacidad (k<sub>'</sub>):** No menos de 0,6 para clonidina

**Factor de asimetría:** No más de 3,0 para clonidina y para compuesto relacionado B de clonidina

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para el área del pico de clonidina

### Análisis

**Muestras:** Al menos tres *Soluciones estándar* que comprendan el intervalo de concentración esperado de la muestra y la *Solución muestra*.

Calcular los cocientes de las respuestas de los picos del analito y graficar los resultados. Determinar la ecuación de

regresión lineal de los estándares, utilizando el método de los cuadrados medios, y registrar la ecuación de regresión lineal y el coeficiente de correlación, que debe ser no menos de 0,995.

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3$ ) en el Sistema Transdérmico tomado:

$$\text{Resultado} = (C_s/C_u) \times 100$$

- $C_s$  = concentración de clonidina, a partir del análisis de regresión lineal ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $C_u$  = concentración nominal de clonidina en la Solución muestra ( $\mu\text{g/mL}$ )

Criterios de aceptación: 80,0%–120,0%

## PRUEBAS DE DESEMPEÑO

### Cambio en la redacción:

#### • LIBERACIÓN DE FÁRMACOS (724)

##### Prueba 1

**Medio:** Ácido fosfórico 0,001 M; 80 mL para sistemas que contienen 5 mg o menos de clonidina; 200 mL para sistemas que contienen más de 5 mg de clonidina.

**Tiempos:** 8, 24, 96 y 168 h

**Aparato 7:** Proceder según se indica en el capítulo, usando el portamuestras de sistema transdérmico de disco angular (ver *Liberación de Fármacos (724), Figura 5a*). El tamaño apropiado del portamuestras, de 1,42 ó 1,98 pulgadas, debe seleccionarse en función del tamaño del sistema para evitar que sobresalga. Usar vasos de precipitados de 100 mL para volúmenes de Medio de 80 mL y vasos de precipitados de 300 mL para volúmenes de Medio de 200 mL. Presionar suavemente el Sistema Transdérmico sobre un trozo de membrana de celulosa, o equivalente, cuadrado, liso y seco, con el lado adhesivo contra la membrana. Unir la membrana/sistema a un portamuestras inerte adecuado con una junta tipo anillo Viton, o equivalente, de modo que la parte posterior del sistema quede adyacente al fondo del portamuestras y centrada en él. Recortar el exceso de membrana de celulosa con tijeras. Suspender cada portamuestras del brazo de un agitador de oscilación de modo tal que cada sistema esté continuamente sumergido en un vaso de precipitados que contenga el volumen especificado de Medio. Pesar y equilibrar previamente a  $32,0 \pm 0,3^\circ$  los vasos de precipitados llenos, antes de sumergir la muestra de prueba. Agitar la muestra con un movimiento ascendente-descendente a una frecuencia de 30 ciclos/min y con una amplitud de  $2,0 \pm 0,1$  cm. El Medio debe agregarse a diario a los vasos de precipitados durante cada intervalo para mantener la muestra sumergida. Al final de cada intervalo, transferir la muestra de prueba a un nuevo vaso de precipitados que contenga el volumen apropiado de Medio, pesado y equilibrado previamente a  $32,0 \pm 0,3^\circ$ .

**Fase móvil:** Solución de trietilamina al 0,1% en una mezcla de metanol y agua (30:70). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de  $6,0 \pm 0,2$ .

**Solución de aptitud del sistema:** 10  $\mu\text{g/mL}$  de ER Clonidina USP en ácido fosfórico 0,001 M

**Soluciones estándar:** Preparar un mínimo de cuatro Soluciones estándar de ER Clonidina USP en ácido fosfórico 0,001 M con concentraciones conocidas de clonidina similares a las de las Soluciones muestra.

**Soluciones muestra:** Al final de cada intervalo de liberación, dejar que los vasos de precipitados se enfríen a temperatura ambiente y compensar las pérdidas por

evaporación de Medio agregando Medio hasta obtener el peso original, luego mezclar.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1

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

**Volumen de inyección:** 25  $\mu\text{L}$

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** Solución de aptitud del sistema

#### Requisitos de aptitud

**Eficiencia de la columna:** No menos de 2000 platos teóricos

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Factor de capacidad ( $k'$ ):** No menos de 0,5

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

#### Análisis

**Muestras:** Soluciones estándar y Soluciones muestra

Trazar una curva estándar de concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) de clonidina en las Soluciones estándar en función del área de los picos mediante análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación es no menos de 0,995.

Calcular la velocidad de liberación de clonidina:

$$\text{Resultado} = CV/TA$$

- $C$  = concentración de clonidina en la muestra, a partir de la curva estándar ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $V$  = volumen de Medio (mL)  
 $T$  = tiempo (h)  
 $A$  = área del Sistema Transdérmico ( $\text{cm}^2$ )

**Tolerancias:** Ver la Tabla 2.

**Tabla 2**

Tiempo (h)	Tiempo de Muestreo (h)	Velocidad de Liberación ( $\mu\text{g/h/cm}^2$ )
0–8	8	7,5–16,0
8–24	24	1,5–4,6
24–96	96	1,5–4,6
96–168	168	1,5–3,3

La velocidad de liberación de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3$ ) desde el Sistema Transdérmico, expresada como  $\mu\text{g/h/cm}^2$ , en los tiempos especificados, se ajusta a *Liberación de Fármacos (724), Tabla de Aceptación 1*.

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

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL para sistemas que declaran liberar 0,1 mg/día, 900 mL para sistemas que declaran liberar 0,2 ó 0,3 mg/día.

**Aparato 6:** 100 rpm. Aplicar cinta adhesiva doble a la circunferencia inferior del cilindro, sobreponiendo los extremos para evitar que la cinta se desprenda del cilindro. Retirar la capa exterior de la cinta. Unir el Sistema Transdérmico al cilindro con la parte posterior contra la cinta adhesiva doble y el eje longitudinal paralelo al fondo del cilindro. Cuidadosamente, alisar presionando el sistema para eliminar cualquier burbuja de aire y retirar la cubierta de protección del sistema. Para sistemas que requieren 500 mL de Medio, aplicar la cinta adhesiva doble al sistema de modo tal que los bordes inferiores estén a no más de 2 mm del fondo del cilindro para evitar la evaporación por exposición al aire durante la realización

de la prueba. Después de colocar el cilindro en el vaso, cubrir el vaso para minimizar la evaporación.

**Tiempos:** 6, 48, 96 y 168 h

**Solución amortiguadora:** Trietilamina al 0,3% en fosfato monobásico de potasio 0,025 M. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de  $6,20 \pm 0,10$ .

**Fase móvil:** *Solución amortiguadora* y tetrahidrofurano (94:6)

**Soluciones estándar:** Soluciones que contengan 0,7; 3,0; 5,3; 7,5 y 9,8 µg/mL de ER Clonidina USP en *Medio*. Se puede usar una pequeña cantidad de metanol (que no exceda de 10% del volumen final) para disolver la clonidina.

**Solución muestra:** Alícuotas de 1,5 mL de la solución en análisis. Después de muestrear el último tiempo de muestreo, medir el volumen de *Medio* remanente en el vaso.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 nm

**Columnas**

**Guarda columna:** 3,0 mm × 4 mm; relleno L1

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

**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min

**Volumen de inyección:** 50 µL

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** 5,3 µg/mL de la *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

**Desviación estándar relativa:** No más de 3,0%

**Análisis**

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

Trazar una curva estándar de concentración (µg/mL) de clonidina en las *Soluciones estándar* en función del área de los picos mediante análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación es no menos de 0,997.

Calcular la velocidad de liberación de clonidina.

Calcular la velocidad de pérdida de volumen en mL/h (L):

$$L = [V - F + (N \times 1,5)]/T$$

V = volumen inicial de *Medio* (mL)

F = volumen final de *Medio* (mL)

N = número de muestras tomadas a los tiempos de muestreo

T = tiempo total transcurrido entre el comienzo de la corrida y la medición del volumen final (h)

Calcular el volumen (mL) en cada tiempo de muestreo, ajustado por la evaporación ( $V_{adj}$ ):

$$V_{adj} = V - (L \times t_c) - [(n - 1) \times 1,5]$$

$t_c$  = tiempo acumulado para la toma de muestra (6, 48, 96 ó 168 h)

n = número de muestras tomadas (1, 2, 3 ó 4 para las 6, 48, 96 y 168 horas de tiempo de muestreo, respectivamente)

Calcular la velocidad de liberación de clonidina (µg/h/cm<sup>2</sup>):

$$\text{Resultado} = [(r_U - b) \times V_{adj}]/(m \times A \times t_i)$$

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

b = intersección en el eje 'y' de la curva estándar

m = pendiente de la curva estándar

A = área del sistema (cm<sup>2</sup>)

$t_i$  = intervalo de tiempo (h)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo (h)	Tiempo de Muestreo (h)	Intervalo de Tiempo (h)	Velocidad de Liberación (µg/h/cm <sup>2</sup> )
0-6	6	6	7,6-12,0
6-48	48	42	1,7-2,5
48-96	96	48	2,0-2,9
96-168	168	72	1,7-2,6

La velocidad de liberación de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) desde el Sistema Transdérmico, expresada como µg/h/cm<sup>2</sup>, en los tiempos especificados, se ajusta a *Liberación de Fármacos* (724), *Tabla de Aceptación 1*.

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

**Medio:** Solución amortiguadora de acetato 100 mM, de pH 5,0, con 0,01% de bromuro de cetiltrimetilamonio (13,6 g/L de acetato de sodio monohidratado en agua, ajustar con ácido acético glacial a un pH de 5,0 y agregar 0,1 g/L de bromuro de cetiltrimetilamonio); 900 mL

**Aparato 5:** 100 rpm, con disco de 76 mm

**Tiempos:** 8, 24, 96 y 168 h

**Solución A:** 2,4 g/L de sal sódica del ácido octanosulfónico y 2 mL/L de ácido fosfórico en agua

**Fase móvil:** Metanol y *Solución A* (45:55). Ajustar con hidróxido de sodio 10 N a un pH de 3,0.

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Clonidina USP en metanol

**Solución estándar:** Diluir la *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una concentración final similar a la concentración esperada en la *Solución muestra*, considerando completa la liberación del fármaco.

**Solución muestra:** Aplicar cinta adhesiva doble al disco de acero inoxidable hasta cubrir un área del disco suficiente para que todo el parche esté asegurado por la cinta.

Aplicar un Sistema Transdérmico con la cubierta de protección intacta hacia la capa adhesiva en el disco de acero inoxidable. Presionar la película posterior del parche contra la cinta adhesiva con la película transparente de la cubierta de protección del sistema hacia arriba. Retirar la cubierta de protección del sistema fijada en el disco ensamblado. Colocar el disco ensamblado plano en el fondo del vaso con el adhesivo transdérmico expuesto hacia arriba y paralelo al borde inferior del aspa de la paleta. Bajar la paleta y encender el aparato. A cada tiempo de muestreo, retirar un volumen adecuado de la solución en análisis.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L7

**Temperatura de la columna:** 30°

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

**Volumen de inyección:** 30 µL

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 1,8

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

**Análisis:**

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

Calcular la concentración (C<sub>i</sub>) de clonidina (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) en el *Medio* (mg/mL) en cada tiempo de muestreo:

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

- $r_U$  = 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)  
 $i$  = intervalo, donde  $i = 1$  a las 8 h,  $i = 2$  a las 24 h,  $i = 3$  a las 96 h,  $i = 4$  a las 168 h

Calcular la velocidad de liberación de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3$ ), en  $\mu\text{g/h/cm}^2$ , en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(C_i - C_{i-1}) \times V_i \times 1000] / [S \times (T_i - T_{i-1})]$$

$$V_i = V_0 - [(i - 1) \times V_A]$$

- $V_i$  = volumen de *Medio* en un tiempo de muestreo dado  
 $V_0$  = volumen inicial de *Medio*, 900 mL  
 $V_A$  = volumen de *Medio* retirado en cada tiempo de muestreo  
 1000 = factor de conversión de mg a  $\mu\text{g}$   
 $S$  = tamaño del sistema, en  $\text{cm}^2$   
 $T_i$  = tiempo de muestreo actual  
 $T_{i-1}$  = tiempo de muestreo anterior

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 4*.

**Tabla 4**

Tiempo (h)	Velocidad de Liberación ( $\mu\text{g/h/cm}^2$ )
8	5,5-11,0
24	2,5-5,5
96	2,5-5,0
168	2,0-3,8

La velocidad de liberación de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3$ ) desde el Sistema Transdérmico, expresada como  $\mu\text{g/h/cm}^2$ , en los tiempos especificados, se ajusta a *Liberación de Fármacos (724), Tabla de Aceptación 1*.

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

**Medio:** Ácido fosfórico 0,1 mM; 80 mL para Sistemas Transdérmicos que declaran liberar 0,1 mg/día y 0,2 mg/día; 200 mL para Sistemas Transdérmicos que declaran liberar 0,3 mg/día.

**Tiempos:** 8; 24; 96 y 168 h

**Aparato 7:** 30 inmersiones/min con una amplitud de  $2,0 \pm 0,2$  cm. Usar el portamuestras apropiado: Disco oscilante portamuestras con un diámetro de 5,092 cm para Sistemas Transdérmicos que declaran liberar 0,1 mg/día y 0,2 mg/día (ver *Liberación de Fármacos (724), Figura 4*); portamuestras cilíndrico para Sistemas Transdérmicos que declaran liberar 0,3 mg/día (ver *Liberación de Fármacos (724), Figura 5b*).

Retirar la cubierta de protección del Sistema Transdérmico. Colocar el Sistema Transdérmico sobre un trozo de membrana de celulosa adecuada de tamaño suficiente para encajar en el portamuestras usado, de modo que el lado adhesivo de contacto del sistema esté contra la membrana. Asegurarse de que no existan burbujas de aire ni arrugas entre la membrana y el Sistema Transdérmico. Acoplar la membrana y sistema al portamuestras apropiado usando juntas tipo anillo,<sup>1</sup> de modo que el lado adhesivo esté orientado hacia el

exterior. Pesar los tubos para medio vacíos y secos. Llenar cada tubo para medio con 80 mL o con 200 mL de *Medio* y equilibrar a  $32,0 \pm 0,3^\circ$ . Acoplar a los brazos oscilantes de la estación de liberación de fármacos el ensamblado de membrana-sistema-portamuestras, sumergir la muestra de prueba en *Medio* y empezar la prueba de liberación de fármacos. En los tiempos de muestreo especificados de 8; 24 y 96 h, retirar la *Solución muestra* para el análisis y reemplazar inmediatamente con *Medio* recientemente preparado. Continuar la prueba de liberación de fármacos. A las 168 horas, retirar cada tubo de *Medio*, secar el agua del baño en el exterior del tubo y pesar. Reemplazar la pérdida por evaporación calculada de *Medio* con agua.

**Solución amortiguadora:** 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

**Fase móvil:** Metanol y *Solución amortiguadora* (10:90)

**Solución madre del estándar:** 0,1 mg/mL de ER Clonidina USP, que se prepara según se indica a continuación. Pesar una cantidad adecuada de ER Clonidina USP en un matraz volumétrico adecuado.

Agregar metanol hasta completar aproximadamente el 10% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido si fuera necesario. Diluir con *Medio* a volumen.

**Soluciones estándar:** Preparar un mínimo de 5 *Soluciones estándar* de ER Clonidina USP en *Medio* con concentraciones diversas que puedan comprender las de las *Soluciones muestra* en los distintos tiempos de muestreo, a partir de *Solución madre del estándar*.

**Soluciones muestra:** En cada tiempo de muestreo especificado, retirar una cantidad apropiada de la solución en análisis.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columnas**

**Guarda columna:** 3,9 mm  $\times$  2 cm; relleno L1 de 5  $\mu\text{m}$

**Columna analítica:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 5  $\mu\text{m}$

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

**Velocidad de flujo:** 1,25 mL/min

**Volumen de inyección:** 25  $\mu\text{L}$

**Tiempo de corrida:** No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de clonidina

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar* con una concentración cercana al nivel medio

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,0

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

**Análisis**

**Muestras:** *Soluciones estándar* y *Soluciones muestra*  
 Graficar una curva estándar de concentración ( $\mu\text{g/mL}$ ) en función de la respuesta del pico de clonidina mediante análisis de regresión lineal usando las *Soluciones estándar*. El cuadrado del coeficiente de correlación es no menos de 0,995.

Calcular la velocidad de liberación de clonidina ( $C_9H_9Cl_2N_3$ ), en  $\mu\text{g/h/cm}^2$ , en cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

$$\text{Resultado} = (C_i \times V) / (T \times A)$$

- $C_i$  = concentración de clonidina en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo ( $i$ ), según se determina a partir de la curva estándar ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 $V$  = volumen de *Medio*, 80 ó 200 mL

<sup>1</sup> Juntas tipo anillo Viton o equivalente.

$T$  = tiempo en cada tiempo de muestreo (h)  
 $A$  = área del Sistema Transdérmico ( $\text{cm}^2$ )

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 5*.

**Tabla 5**

Tiempo de Muestreo (t)	Tiempo (h)	Velocidad de Liberación ( $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ )
1	8	13,7–22,2
2	24	2,9–6,0
3	96	0,9–2,7
4	168	0,4–1,4

La velocidad de liberación de clonidina ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3$ ) desde el Sistema Transdérmico, expresada como  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ , en los tiempos especificados, se ajusta a *Liberación de Fármacos* (724), *Tabla de Aceptación 1*. ▲ (BR 1-sep-2020)

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

#### IMPUREZAS

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

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

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Clonidina USP en tetrahidrofurano

**Soluciones estándar:** Preparar un mínimo de cuatro *Soluciones estándar* en *Diluyente* que comprendan la concentración esperada de compuesto relacionado B de clonidina en la muestra. Las concentraciones estándar deben estar comprendidas en el intervalo de 0,2–10,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

[NOTA—Las *Soluciones estándar* se mantienen estables hasta 2 días si se almacenan a 4°.]

#### Análisis

**Muestras:** Al menos tres *Soluciones estándar* que comprendan el intervalo de concentración esperada de la muestra y la *Solución muestra*.

Medir las respuestas del compuesto relacionado B de clonidina. Calcular los cocientes de las respuestas de los picos del analito y graficar los resultados. Determinar la ecuación de regresión lineal de los estándares, utilizando el método de los cuadrados medios, y registrar la ecuación de regresión lineal y el coeficiente de correlación, que debe ser no menos de 0,995. Determinar la concentración de compuesto relacionado B de clonidina.

Calcular la cantidad, en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , de compuesto relacionado B de clonidina en la porción de Sistema Transdérmico tomada:

$$\text{Resultado} = CV/A$$

- $C$  = concentración de compuesto relacionado B de clonidina, a partir del análisis de regresión lineal ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
- $V$  = volumen de la *Solución muestra* (mL)
- $A$  = área de la muestra (área del sistema), ( $\text{cm}^2$ )

**Criterios de aceptación:** No más de 10,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

#### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis sellados, a una temperatura que no exceda de 30°.
- **ETIQUETADO:** La etiqueta indica la cantidad total de clonidina en el Sistema Transdérmico y la velocidad de liberación, en mg/día, durante la duración de la aplicación de un sistema. Cuando se especifica más de una prueba de *Liberación de Fármacos*, el etiquetado indica la prueba de *Liberación de Fármacos* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)  
ER Clonidina USP  
ER Compuesto Relacionado B de Clonidina USP  
2-[(E)-2,6-Diclorofenilimino]-1-(1-{2-[(E)-2,6-diclorofenilimino]-imidazolidin-1-il}-etil)imidazolidina.  
 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_6$  486,23