

## Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	26–oct–2018
<b>Fecha Oficial</b>	01–nov–2018
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 5
<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 5 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 4* para incluir un medicamento aprobado por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 4* fue validada usando una columna L11 marca Zorbax SB-Phenyl. El tiempo de retención típico para fexofenadina es aproximadamente 2,9 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald Hsu, Ph.D., Enlace Científico Sénior (240-221-2097 o [gdh@usp.org](mailto:gdh@usp.org)).

## Clorhidrato de Fexofenadina, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Fexofenadina contienen no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina ( $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### • A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

**Solución estándar:** Transferir 60 mg de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP a un tubo adecuado con tapa y agregar 10 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1).

**Solución muestra:** Transferir el equivalente a 60 mg de clorhidrato de fexofenadina, a partir de un número suficiente de Tabletas pesadas y reducidas a polvo fino, a un tubo adecuado con tapa y agregar 10 mL de una mezcla de acetonitrilo y metanol (10:1).

**Análisis:** Agitar o mezclar la *Solución estándar* y la *Solución muestra* en un mezclador de vórtice durante 1–2 minutos para dispersar la muestra. Dejar la solución en reposo durante 10 minutos o centrifugar durante 2–3 minutos. Pasar el líquido a través de un filtro de politetrafluoroetileno para jeringa de 0,45  $\mu$ m a un vaso de precipitados de 50 mL. Evaporar el disolvente hasta que queden aproximadamente 0,5 mL, usando una corriente de nitrógeno con calentamiento suave (que no exceda de 75°). Agregar 5 mL de agua y 5 gotas de ácido clorhídrico diluido, y mezclar para inducir la precipitación. Enfriar en un baño de hielo durante 30 minutos. Filtrar la solución a través de un crisol de vidrio sinterizado de 10 a 15  $\mu$ m. Secar el precipitado en un horno de aire durante 1 hora a 105°. Preparar una dispersión en bromuro del residuo.

**Criterios de aceptación:** El espectro de absorción IR de una dispersión en bromuro de potasio del residuo de la muestra presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que el de una dispersión en bromuro de potasio del Estándar.

- 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 A:** Ácido acético glacial y agua (17:983). Diluir 100 mL de esta solución con agua hasta 1 litro.

**Solución B:** Diluir 15 mL de una solución que contenga acetonitrilo y trietilamina (1:1) con *Solución A* hasta 1 litro. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 5,25.

**Diluyente:** Acetonitrilo y *Solución A* (3:1)

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución B* (9:16)

**Solución madre del estándar:** 0,25 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Diluyente*

**Solución estándar:** 0,015 mg/mL, a partir de la *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

**Solución madre de la muestra:** Transferir un número suficiente de Tabletas enteras (no menos de 10) a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Solución A* (equivalente al 20% del volumen total del matraz) y agitar mecánicamente a alta velocidad durante 30 minutos o hasta que las Tabletas se desintegren por completo y se dispersen finamente. Agregar acetonitrilo (suficiente para llenar el matraz hasta 80% de su volumen) y agitar mecánicamente durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de politetrafluoroetileno con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m o menor y usar el filtrado. Diluir, si fuera necesario, con *Diluyente* para obtener una

solución que contenga el equivalente a 1,2 mg/mL de clorhidrato de fexofenadina.

**Solución muestra:** 0,018 mg/mL, a partir de la *Solución madre de la muestra* en *Fase móvil*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L11 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 35°

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ 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 el porcentaje de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  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 Clorhidrato de Fexofenadina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

**Criterios de aceptación:** 95,0%–105,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### Prueba 1

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL, desgasificado

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempo:** 10 y 30 minutos

Determinar la cantidad disuelta de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ , como porcentaje de la cantidad declarada usando el siguiente método.

**Solución A:** 1,0 g de fosfato monobásico de sodio, 0,5 g de perclorato de sodio y 0,3 mL de ácido fosfórico concentrado en 300 mL de agua

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución A* (7:3)

**Solución estándar:** ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Medio* hasta obtener una solución con una concentración conocida similar a la esperada en la solución en análisis. [NOTA—Se puede usar una pequeña cantidad de metanol, que no exceda de 0,5% del volumen total, para disolver el clorhidrato de fexofenadina.]

**Solución de aptitud del sistema:** 0,44 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP en agua. Transferir 1,0 mL de esta solución a un vial y agregar 40 mL de la *Solución estándar*. [NOTA— Se puede usar una pequeña cantidad de ácido acético glacial, que no exceda de 5% del volumen total, para disolver el compuesto relacionado A de fexofenadina.]

**Solución muestra:** Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro de fibra de vidrio con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm  
**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L1  
**Velocidad de flujo:** 1 mL/min  
**Volumen de inyección:** Carga de columna de 2–3 µg de clorhidrato de fexofenadina

**Aptitud del sistema**

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

**Requisitos de aptitud**

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

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

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
 Calcular la cantidad disuelta de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ , como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$r_U$  = área del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = área del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada por Tableta (mg)  
 $D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

**Tolerancias:** No menos de 60% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  se disuelve en 10 minutos; no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$  se disuelve en 30 minutos.

**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:** Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL

**Aparato 2:** 50 rpm. Usar paletas y ejes recubiertos con Teflón.

**Tiempo:** 30 minutos

Determinar la cantidad disuelta de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ , como porcentaje de la cantidad declarada usando el siguiente método.

**Solución A:** 7 mg/mL de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de  $4,0 \pm 0,05$ .

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución A* (2:3)

**Solución estándar 1:** Transferir 20 mg de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 3,0 mL de metanol y mezclar. Diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar 2:** Transferir 15,0 mL de *Solución estándar 1* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con *Medio* a volumen.

**Solución estándar 3:** Transferir 7,5 mL de *Solución estándar 1* a un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir con *Medio* a volumen.

**Solución muestra:** Pasar porciones de la solución en análisis 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 259 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L11

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

**Volumen de inyección:** 10 µL para la *Solución estándar 1* y 30 µL para las *Soluciones estándar 2* y 3

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** Cualquiera de las *Soluciones estándar*

**Requisitos de aptitud**

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

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

**Análisis**

**Muestras:** *Soluciones estándar 1*; 2 y 3 y la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ , como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$r_U$  = área del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = área del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* correspondiente (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada por Tableta (mg)

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de  $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ .

**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:** Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL para Tabletas con un contenido declarado de 30 mg o 60 mg y 1800 mL para Tabletas con un contenido declarado de 180 mg

**Aparato 2:** 50 rpm

**Tiempo:** 45 min

**Solución amortiguadora:** 6,64 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 0,84 g/L de perclorato de sodio monohidrato en agua. Agregar 4 mL/L de trietilamina. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de  $2,3 \pm 0,1$ .

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

**Solución madre del estándar:** 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en *Fase móvil*. Esta solución permanece estable durante 3,5 meses refrigerada o durante 18 días a temperatura ambiente.

**Solución estándar:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* para obtener una concentración final de 0,07 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP. Esta solución permanece estable durante 8 días refrigerada o durante 24 horas a temperatura ambiente.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis 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 220 nm

**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 5 µm

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 2,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

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

**Eficiencia de la columna:** No menos de 1000 platos teóricos

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de fexofenadina, como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $L$  = cantidad declarada por Tableta (mg)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 ó 1800 mL

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina

**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:** Ácido clorhídrico 0,001 N; 900 mL, desgasificado

**Aparato 2:** 75 rpm

**Tiempo:** 15 min

**Solución amortiguadora:** 6,64 g/L de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 0,84 g/L de perclorato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0.

**Fase móvil:** Acetonitrilo, *Solución amortiguadora* y trietilamina (50: 50: 0,3)

**Solución madre del estándar:** 0,55 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en ácido clorhídrico 0,01 N

**Solución estándar:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* para obtener una concentración final de 0,22 mg/mL de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L11 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 25°

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** No menos de 2,7 veces el tiempo de retención de fexofenadina

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

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

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,0%

#### Análisis

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de fexofenadina ( $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de la *Solución muestra*  
 $r_S$  = respuesta del pico de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL  
 $L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de fexofenadina ( $C_{32}H_{39}NO_4 \cdot HCl$ )<sup>▲</sup> (RB 1-nov-2018)

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

## IMPUREZAS

### IMPUREZAS ORGÁNICAS

#### Procedimiento

**Solución A, Solución B, Diluyente, Fase móvil, Solución madre del estándar, Solución madre de la muestra y Solución muestra:** Preparar según se indica en la *Valoración*.

**Solución estándar:** 0,015 mg/mL de clorhidrato de fexofenadina y 0,0045 mg/mL de compuesto relacionado A de fexofenadina, a partir de *Solución de límite cuantitativo* y *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

**Solución madre de aptitud del sistema:** Diluir 4,0 mL de *Solución madre del estándar* con *Fase móvil* hasta 100 mL.

**Solución de aptitud del sistema:** Diluir 6,0 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* con *Fase móvil* hasta 100 mL.

**Solución de límite cuantitativo:** 0,05 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP en *Diluyente*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  25 cm; relleno L11 de 5  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 35°

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

**Volumen de inyección:** 20  $\mu$ L

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Para los tiempos de retención relativos, ver la *Tabla de Impurezas 1*.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 7 entre fexofenadina y compuesto relacionado A de fexofenadina, *Solución estándar*

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

**Desviación estándar relativa:** No más de 6%, *Solución de aptitud del sistema*; no más de 2,0% y no más de 3,0% para fexofenadina y compuesto relacionado A de fexofenadina, *Solución estándar*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar*, *Solución madre de la muestra* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de fexofenadina en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = área del pico de compuesto relacionado A de fexofenadina en la *Solución madre de la muestra*  
 $r_S$  = área del pico de compuesto relacionado A de fexofenadina en la *Solución estándar*  
 $C_S$  = concentración de compuesto relacionado A de fexofenadina en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $C_U$  = concentración de clorhidrato de fexofenadina en la *Solución madre de la muestra*

Calcular el porcentaje del producto de degradación descarboxilado [(±)-4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]-butil]-isopropilbenceno] en la porción de Tabletas tomada:

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

$r_U$  = área del pico del producto de degradación descarboxilado en la *Solución madre de la muestra*  
 $r_S$  = área del pico de fexofenadina en la *Solución estándar*

## 4 Fexofenadina

Boletín de Revisión  
Oficial: 1 de noviembre de 2018

- $C_S$  = concentración de ER Clorhidrato de Fexofenadina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $C_U$  = concentración de clorhidrato de fexofenadina en la *Solución madre de la muestra*  
 $F$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla de Impurezas 1*)

Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = r_U / (F \times r_S + r_T) \times 100$$

- $r_U$  = área del pico de cada impureza individual desconocida en la *Solución madre de la muestra*  
 $F$  = diferencia entre la concentración de la *Solución madre de la muestra* y de la *Solución muestra*, 66,7  
 $r_S$  = área del pico de fexofenadina en la *Solución muestra*  
 $r_T$  = suma de las áreas de los picos de todas las impurezas desconocidas en la *Solución madre de la muestra*

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.]

### Criterios de aceptación

**Impurezas individuales:** Ver la *Tabla de Impurezas 1*.

**Impurezas totales:** No más de 0,5%

**Tabla de Impurezas 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de fexofenadina	1,6	—	0,4
Producto de degradación descarboxilado	6,7	1,1	0,15
Fexofenadina	1,0	—	—
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,2

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
 ER Clorhidrato de Fexofenadina USP  
 ER Compuesto Relacionado A de Fexofenadina USP  
 Ácido 4-[1-oxi-4-[4-(hidroxidifenilmetil)-1-piperidinil]butil]- $\alpha,\alpha$ -dimetil bencenoacético.  
 $C_{32}H_{37}NO_4$  499,65