

Succinato de Metoprolol, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30–nov–2018
Fecha Oficial	01–dic–2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Succinato de Metoprolol, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 5* para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones y tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes. La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba de Disolución 5* fue validada usando relleno L7 marca Agilent Eclipse XDB C8. El tiempo de retención típico para metoprolol es aproximadamente 2,2 minutos.

El Boletín de Revisión de Succinato de Metoprolol, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Ver información adicional acerca del texto propuesto a continuación.¹

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Ph.D., Enlace Científico Sénior para el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 (301-230-7457 o ddm@usp.org).

¹Actualmente se está proponiendo agregar la *Prueba de Disolución 3* a la monografía de Succinato de Metoprolol, Tabletas de Liberación Prolongada en el proceso de Monografías Pendientes.

Succinato de Metoprolol, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Succinato de Metoprolol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de succinato de metoprolol [(C₁₅H₂₅NO₃)₂ · C₄H₆O₄].

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

Solución muestra: Equivalente a 200 mg de succinato de metoprolol, a partir de no menos de 1 Tableta en un tubo de centrífuga con tapón. Agregar 40 mL de solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*) y 40 mL de cloruro de metileno, y agitar durante 5 minutos. Centrifugar, filtrar y usar la fase acuosa como la *Solución muestra*.

Muestra: Transferir 3 mL de *Solución muestra* a un separador. Agregar 2 mL de hidróxido de amonio y extraer con 20 mL de cloruro de metileno. Filtrar la fase de cloruro de metileno. Moler 1 mL del filtrado con 300 mg de bromuro de potasio, secar en una corriente de aire tibio y preparar un disco.

Criterios de aceptación: El espectro IR de la *Muestra* presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que los obtenidos a partir de una preparación similar de ER Succinato de Metoprolol USP (presencia de metoprolol).

• B. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

Muestra: Transferir 5 mL de *Solución muestra*, preparada en *Identificación A*, a un tubo de ensayo con tapón de vidrio. Agregar 2 mL de ácido clorhídrico 5 N y extraer con 5 mL de éter. Filtrar la fase etérea. Moler 2 mL del filtrado con 300 mg de bromuro de potasio, secar en una corriente de aire tibio y preparar un disco.

Criterios de aceptación: El espectro IR de la *Muestra* presenta máximos solo a las mismas longitudes de onda que los obtenidos a partir de una preparación similar de ácido succínico (presencia de succinato).

• C. 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: Mezclar 50 mL de fosfato monobásico de sodio 1 M y 8,0 mL de ácido fosfórico 1 M y diluir con agua hasta 1000 mL. Si fuera necesario, ajustar con fosfato monobásico de potasio 1 M o ácido fosfórico 1 M a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (250:750)

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Succinato de Metoprolol USP en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de succinato de metoprolol, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número adecuado de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado, agregar aproximadamente 5 mL de agua y dejar que las Tabletas se desintegren. Agregar un volumen de alcohol hasta completar el 30% del volumen del matraz y agitar durante 30 minutos. Agregar una porción de ácido clorhídrico 0,1 N hasta completar el 50% del volumen del matraz y agitar durante 30 minutos adicionales. Diluir con ácido clorhídrico 0,1 N a volumen. Filtrar y desechar los primeros 10 mL del filtrado.

Solución muestra: Nominalmente 0,05 mg/mL de succinato de metoprolol, a partir de la *Solución madre de la muestra* en *Fase móvil*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 40 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 el porcentaje de la cantidad declarada de succinato de metoprolol [(C₁₅H₂₅NO₃)₂ · C₄H₆O₄] 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 metoprolol de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de succinato de metoprolol en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones Amortiguadoras*); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4; 8 y 20 h

Solución amortiguadora, Fase móvil y Solución estándar: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Análisis: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se deben usar 5,0 mL de una porción filtrada de la solución en análisis como la *Solución muestra* y usar *Medio* como el blanco, en comparación con una *Solución estándar* con una concentración conocida de ER Succinato de Metoprolol USP en el mismo *Medio*.

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 25
4	20–40
8	40–60
20	No menos de 80

Las cantidades disueltas de succinato de metoprolol [(C₁₅H₂₅NO₃)₂ · C₄H₆O₄], como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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: Fluido gástrico simulado sin enzimas de pH 1,2; 500 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempos: 1; 4; 8 y 20 h

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de sodio 1 M, ácido fosfórico 1 M y agua (50:8:942). Si fuera necesario, ajustar con fosfato monobásico de sodio 1 M o ácido fosfórico 1 M a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (250:750)

Solución estándar: Preparar una solución de ER Succinato de Metoprolol USP en *Medio* según se indica en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Contenido de la Tableta (mg de succinato de metoprolol)	Concentración (mg/mL)
200	0,380
100	0,190
50	0,095
25	0,048

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Contenido de la Tableta (mg de succinato de metoprolol)	Volumen (µL)
25	40
50	20
100	10
200	5

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1500 platos teóricos

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 concentración (C_i) disuelta de succinato de metoprolol en *Medio*, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

r_S = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta, (Q_i), de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_i) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times [V - (3 \times V_S)]] + [(C_3 + C_2 + C_i) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de succinato de metoprolol en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	4	20–40
3	8	55–85
4	20	No menos de 80

Las cantidades disueltas de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,93 g de hidróxido de sodio en 1 litro de agua, ajustar con hidróxido de sodio a un pH de 6,8); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 4; 8 y 24 h

Solución amortiguadora: 5,0 mL/L de trietilamina en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

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

Solución estándar: Preparar una solución de ER Succinato de Metoprolol USP en *Medio* según se indica en la *Tabla 5*.

Tabla 5

Contenido de la Tableta (mg)	Concentración (mg/mL)
200	0,4
100	0,2
50	0,1
25	0,05

Solución muestra: Retirar una alícuota de 10 mL en cada tiempo de muestreo. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Reemplazar la porción retirada con un volumen igual de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 223 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 5 µL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de metoprolol

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 concentración (C_i) disuelta de succinato de metoprolol en *Medio*, en cada tiempo de muestreo (i):

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

- r_U = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Succinato de Metoprolol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta, (Q_i), de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_S)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de succinato de metoprolol en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)
- V = volumen de *Medio*, 500 mL
- L = cantidad declarada (mg/Tableta)
- V_S = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Tableta con un contenido declarado de 25 mg) (%)	Cantidad Disuelta (Tabletas con un contenido declarado de 50; 100 y 200 mg) (%)
1	1	No más de 20	No más de 20
2	4	20–40	15–35
3	8	42–67	38–64
4	24	No menos de 80	No menos de 80

Las cantidades disueltas de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación*

2.▲ (RB 1-ago-2018)

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

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 (disolver 27,22 g de fosfato monobásico de potasio y 3,6 g de hidróxido de sodio en 4 litros de agua; ajustar con hidróxido de sodio 1 N o ácido fosfórico a un pH de 6,8); 500 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempos: 1; 4; 8 y 20 h

Solución amortiguadora: Transferir 3,0 mL de trietilamina y 1,0 mL de ácido fosfórico a un matraz volumétrico de 1000 mL que contenga 600 mL de agua. Diluir con agua a volumen.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (25:75)

Solución estándar: Preparar una solución de ER Succinato de Metoprolol USP en *Medio* según se indica en la *Tabla 7*.

Tabla 7

Contenido de la Tableta (mg)	Concentración (mg/mL)
200	0,2
100	0,2
50	0,05
25	0,05

Solución muestra: Retirar una alícuota de 10 mL en cada tiempo de muestreo. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Reemplazar la porción retirada con un volumen igual de *Medio*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 280 nm

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

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 40 µL para 25 y 50 mg; 10 µL para 100 y 200 mg

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de metoprolol

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) disuelta de succinato de metoprolol en *Medio*, en cada tiempo de muestreo (i):

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

- r_U = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Succinato de Metoprolol USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta, (Q_i), de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de succinato de metoprolol en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo (i) (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada del *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 10
2	4	5–30
3	8	30–55
4	20	No menos de 75

Las cantidades disueltas de succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4]$, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (RB 1-dic-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora: 1,15 mL de ácido fosfórico en 2 litros de agua. Agregar 2,6 g de dodecil sulfato de sodio. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución A: Metanol y *Solución amortiguadora* (30:70)

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (75:25)

Fase móvil: Ver la ▲ *Tabla 9*.

Tabla 9 ▲ (RB 1-dic-2018)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	65	35
20	65	35
25	40	60
30	35	65
35	35	65
37	65	35
50	65	35

Diluyente: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (40:60)

Solución de aptitud del sistema: 3 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Metoprolol USP y 1 mg/mL de ER Succinato de Metoprolol USP en *Diluyente*

Solución estándar: 3 µg/mL de ER Succinato de Metoprolol USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 0,5 µg/mL de ER Succinato de Metoprolol USP, a partir de *Solución estándar* en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de succinato de metoprolol, a partir de *Tabletas*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de *Tabletas* reducidas a polvo fino (no menos de 20), equivalente a 50 mg de succinato de metoprolol, a un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar *Diluyente* hasta completar el 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 30 minutos agitando intermitentemente. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar la solución 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 223 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

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

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

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

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación no especificado 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 cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de metoprolol de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Succinato de Metoprolol USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

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

Criterios de aceptación: Ver la ▲ *Tabla 10*. ▲ (RB 1-dic-2018)

Umbral de informe: 0,05%

▲Tabla 10 ▲ (RB 1-dic-2018)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido succínico ^a	0,1	—
Compuesto relacionado A de metoprolol	0,83	—
Metoprolol	1,0	—
Cualquier producto de degradación no especificado	—	0,20
Impurezas totales	—	0,75

^a Contraíón incluido solo para fines de identificación.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando el contenido de succinato de metoprolol y su equivalente, expresado como succinato de metoprolol $[(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6]$. Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el

etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Compuesto Relacionado A de Metoprolol USP
1-Etilamino-3-[4-(2-metoxietil)fenoxi]propan-2-ol.
 $C_{14}H_{23}NO_3$ 253,34
ER Succinato de Metoprolol USP