



Niacina, 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	Suplementos Dietéticos No Botánicos
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Suplementos Dietéticos No Botánicos ha revisado la monografía de Niacina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar dos pruebas de disolución, Prueba 3 y Prueba 4, para medicamentos aprobados por la FDA.

El Boletín de Revisión de Niacina, 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 Natalia Davydova (301–816-8328 o nd@usp.org)

Descargar el Boletín de Revisión de Niacina, Tabletas de Liberación Prolongada

Niacina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Niacina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de niacina ($C_6H_5NO_2$).

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

Diluyente: Metanol y agua (82:18)

Fase móvil: Metanol y agua (82:18), ajustada con ácido acético glacial a un pH de $3,15 \pm 0,05$

Solución estándar: 250 µg/mL de ER Niacina USP, 50 µg/mL de ER Ácido 6-Hidroxinicotínico USP y 97,8 µg/mL de piridina en *Diluyente*

Solución muestra: Transferir una cantidad de polvo, equivalente a 50 mg de niacina, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz adecuado, agregar *Diluyente* y mezclar durante 2 horas. Diluir con *Diluyente* hasta una concentración final de 250 µg/mL de niacina.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L8 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 4* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre piridina y ácido 6-hidroxinicotínico, y no menos de 1,5 entre ácido 6-hidroxinicotínico y niacina

Desviación estándar relativa: No más de 3,0% para cada uno de los picos

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de niacina ($C_6H_5NO_2$) 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 niacina de la *Solución muestra*

r_s = área del pico de niacina de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Niacina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de niacina 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: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1, 3, 6, 9, 12 y 20 horas; sin reemplazar el *Medio*. [NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo.]

Solución A: Solución de heptanosulfonato de sodio en ácido acético, metanol y agua (4:44:33:19), p/p¹

Fase móvil: Mezcla de metanol, agua y *Solución A* (560:440:25)

Solución estándar: ER Niacina USP a una concentración conocida en agua en el intervalo de 75–750 µg/mL

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, diluida adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 10 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 15 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 el contenido de niacina ($C_6H_5NO_2$), en mg/mL, en *Medio* en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times C_s \times D$$

r_u = área del pico de niacina de la *Solución muestra*

r_s = área del pico de niacina de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Niacina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución para la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

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

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_3) + (C_1 + C_2) \times V_3] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_3) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_3] \times 100/L$$

¹ Disponible comercialmente en Waters Corporation como PIC B7 Reagent (Part #85103).

2 Niacina

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 20 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, C_2, \dots, C_6 , el contenido de niacina en el Medio en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 se ajusta a la Tabla de Aceptación 2 en Disolución (711).

Tabla 1. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg o menos/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	17–32
6	33–48
9	43–63
12	52–77
20	No menos de 75

Tabla 2. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	16–31
6	31–46
9	42–62
12	51–76
20	No menos de 75

Tabla 3. Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	15–30
6	30–45
9	40–60
12	50–75
20	No menos de 75

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,89 g de pellets de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con hidró-

xido de sodio diluido o ácido fosfórico diluido a un pH de 6,8; 900 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1, 4, 12 y 24 h: 1 y 4 horas en el Medio de la etapa ácida; 12 y 24 horas en el Medio de la etapa amortiguada. Reemplazar el volumen retirado con un volumen igual de medio precalentado a $37 \pm 0,5^\circ$.

Procedimiento: Después de 4 horas, reemplazar el Medio de la etapa ácida con el Medio de la etapa amortiguada y correr la prueba durante los tiempos especificados (20 horas adicionales para un total de 24 horas).

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado.]

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Niacina USP en agua

Solución estándar 1: Diluir Solución madre del estándar con Medio de la etapa ácida hasta una concentración final de 0,01 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución estándar 2: Diluir Solución madre del estándar con Medio de la etapa amortiguada hasta una concentración final de 0,01 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg: Diluir 25 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Diluir 33 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg: Diluir 50 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Condiciones instrumentales

(Ver Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 262 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: Medio de la etapa ácida o Medio de la etapa amortiguada

Análisis

Muestras: Solución estándar 1 o Solución estándar 2 y Solución muestra

Determinar la concentración de niacina ($C_6H_5NO_2$), en mg/mL, en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U - A_B)/A_S] \times C_5 \times D$$

A_U = absorbancia de la Solución muestra

A_B = absorbancia del Blanco

A_S = absorbancia de la Solución estándar

C_5 = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (mg/mL)

D = factor de dilución para la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V) \times 100/L$$

A las 4 horas:

$$\text{Resultado}_2 = (C_2 \times V + C_1 \times V_5) \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [(C_3 + C_2) \times V + C_1 \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [(C_4 + C_2) \times V + (C_1 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, \dots, C_4 , el contenido de niacina en el medio de disolución relacionado en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 4 y la Tabla 5 se ajusta a la Tabla de Aceptación 2 en Disolución (711).

Tabla 4. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 25
4	30–50
12	65–85
24	No menos de 80

Tabla 5. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 y 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 25
4	30–50
12	55–75
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.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3; 6; 9; 12 y 20 horas; sin reemplazar el Medio.

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de acero inoxidable.]

Solución A: 1 mg/mL de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato en agua

Fase móvil: Mezcla de Solución A, metanol y ácido acético glacial (840:150:10)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Niacina USP en Medio, donde L es la cantidad declarada en mg/Tableta.

[NOTA—Usar ultrasonido para completar la disolución, si fuera necesario.]

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Enfriador de la muestra: 10°

Detector: UV 262 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 10 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 2 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Platos teóricos: No menos de 1000

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 niacina

($C_6H_5NO_2$) en el Medio en cada tiempo de muestreo:

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

r_U = área del pico de niacina de la Solución muestra

r_S = área del pico de niacina de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

$$\text{Resultado}_2 = [C_2 \times (V - V_5) + C_1 \times V_5] \times 100/L$$

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 20 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, C_2, \dots, C_6 , el contenido de niacina en el Medio en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 6 y la Tabla 7, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

4 Niacina

Tabla 6. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 20
3	15-35
6	30-50
9	40-65
12	50-80
20	No menos de 70

Tabla 7. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 16
3	15-35
6	30-50
9	40-65
12	50-75
20	No menos de 75

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3; 6; 9; 12 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg/Tableta, y 1; 6; 12 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/Tableta; sin reemplazar el Medio.

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de membrana de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2 mL del filtrado.]

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Niacina USP en agua

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta una concentración final de 0,02 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg: Diluir 25 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Diluir 40 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg: Diluir 50 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 262 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Determinar la concentración de niacina (C₆H₅NO₂), en mg/mL, en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U - A_B)/A_S] \times C_S \times D$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_B = absorbancia del *Blanco*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución para la *Solución muestra*

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg: Calcular la cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

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

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Calcular la cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 6 horas:

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

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, C_2, \dots, C_6 , el contenido de niacina en el *Medio* en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la *Tabla 8*, la *Tabla 9* y la *Tabla 10*, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Tabla 8. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	17-32
6	33-48
9	48-68
12	60-80
24	No menos de 80

Tabla 9. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
6	20-40
12	48-68
24	No menos de 80

Tabla 10. Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	12-27
6	25-45
9	35-55
12	50-70
24	No menos de 80

• (BR 01-feb-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN <905>**: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

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

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de ácido 6-hidroxinicotínico o piridina 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 ácido 6-hidroxinicotínico o piridina de la Solución muestra
 r_S = área del pico de ácido 6-hidroxinicotínico o piridina de la Solución estándar
 C_S = concentración de ER Ácido 6-Hidroxinicotínico USP o piridina en la Solución estándar (µg/mL)
 C_U = concentración nominal de niacina en la Solución muestra (µg/mL)
 Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada 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 cada impureza de la Solución muestra
 r_S = área del pico de niacina de la Solución estándar
 C_S = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (µg/mL)
 C_U = concentración nominal de niacina en la Solución muestra (µg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 11.

Tabla 11

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Piridina	0,14	0,2
Ácido 6-hidroxinicotínico	0,64	0,2
Niacina	1,0	—
Cualquier impureza no especificada	—	0,1
Impurezas totales	—	1,0

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.
- **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 Ácido 6-Hidroxinicotínico USP
ER Niacina USP

Niacina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Niacina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de niacina ($C_6H_5NO_2$).

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

Diluyente: Metanol y agua (82:18)

Fase móvil: Metanol y agua (82:18), ajustada con ácido acético glacial a un pH de $3,15 \pm 0,05$

Solución estándar: 250 µg/mL de ER Niacina USP, 50 µg/mL de ER Ácido 6-Hidroxinicotínico USP y 97,8 µg/mL de piridina en *Diluyente*

Solución muestra: Transferir una cantidad de polvo, equivalente a 50 mg de niacina, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, a un matraz adecuado, agregar *Diluyente* y mezclar durante 2 horas. Diluir con *Diluyente* hasta una concentración final de 250 µg/mL de niacina.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 260 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L8 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 4* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre piridina y ácido 6-hidroxinicotínico, y no menos de 1,5 entre ácido 6-hidroxinicotínico y niacina

Desviación estándar relativa: No más de 3,0% para cada uno de los picos

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de niacina ($C_6H_5NO_2$) 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 niacina de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de niacina de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de niacina 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: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1, 3, 6, 9, 12 y 20 horas; sin reemplazar el *Medio*. [NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo.]

Solución A: Solución de heptanosulfonato de sodio en ácido acético, metanol y agua (4:44:33:19), p/p¹

Fase móvil: Mezcla de metanol, agua y *Solución A* (560:440:25)

Solución estándar: ER Niacina USP a una concentración conocida en agua en el intervalo de 75–750 µg/mL

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis, diluida adecuadamente con *Medio*, si fuera necesario.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 10 µm

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 15 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 el contenido de niacina ($C_6H_5NO_2$), en mg/mL, en *Medio* en cada tiempo de muestreo:

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

r_U = área del pico de niacina de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de niacina de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución para la *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

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

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_3) + (C_1 + C_2) \times V_3] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_3) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_3] \times 100/L$$

¹ Disponible comercialmente en Waters Corporation como PIC B7 Reagent (Part #85103).

2 Niacina

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 20 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, C_2, \dots, C_6 , el contenido de niacina en el Medio en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3 se ajusta a la Tabla de Aceptación 2 en Disolución (711).

Tabla 1. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg o menos/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	17–32
6	33–48
9	43–63
12	52–77
20	No menos de 75

Tabla 2. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	16–31
6	31–46
9	42–62
12	51–76
20	No menos de 75

Tabla 3. Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	15–30
6	30–45
9	40–60
12	50–75
20	No menos de 75

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

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: 6,8 g de fosfato monobásico de potasio y 0,89 g de pellets de hidróxido de sodio en 1000 mL de agua. Ajustar con hidró-

xido de sodio diluido o ácido fosfórico diluido a un pH de 6,8; 900 mL.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1, 4, 12 y 24 h: 1 y 4 horas en el Medio de la etapa ácida; 12 y 24 horas en el Medio de la etapa amortiguada. Reemplazar el volumen retirado con un volumen igual de medio precalentado a $37 \pm 0,5^\circ$.

Procedimiento: Después de 4 horas, reemplazar el Medio de la etapa ácida con el Medio de la etapa amortiguada y correr la prueba durante los tiempos especificados (20 horas adicionales para un total de 24 horas).

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado.]

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Niacina USP en agua

Solución estándar 1: Diluir Solución madre del estándar con Medio de la etapa ácida hasta una concentración final de 0,01 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución estándar 2: Diluir Solución madre del estándar con Medio de la etapa amortiguada hasta una concentración final de 0,01 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg: Diluir 25 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Diluir 33 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg: Diluir 50 veces una porción filtrada de la solución en análisis con medio de disolución apropiado.

Condiciones instrumentales

(Ver Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 262 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: Medio de la etapa ácida o Medio de la etapa amortiguada

Análisis

Muestras: Solución estándar 1 o Solución estándar 2 y Solución muestra

Determinar la concentración de niacina ($C_6H_5NO_2$), en mg/mL, en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U - A_B)/A_S] \times C_5 \times D$$

A_U = absorbancia de la Solución muestra

A_B = absorbancia del Blanco

A_S = absorbancia de la Solución estándar

C_5 = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (mg/mL)

D = factor de dilución para la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V) \times 100/L$$

A las 4 horas:

$$\text{Resultado}_2 = (C_2 \times V + C_1 \times V_5) \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [(C_3 + C_2) \times V + C_1 \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [(C_4 + C_2) \times V + (C_1 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, \dots, C_4 , el contenido de niacina en el medio de disolución relacionado en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 4 y la Tabla 5 se ajusta a la Tabla de Aceptación 2 en Disolución (711).

Tabla 4. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 25
4	30–50
12	65–85
24	No menos de 80

Tabla 5. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 y 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 25
4	30–50
12	55–75
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.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3; 6; 9; 12 y 20 horas; sin reemplazar el Medio.

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de acero inoxidable.]

Solución A: 1 mg/mL de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato en agua

Fase móvil: Mezcla de Solución A, metanol y ácido acético glacial (840:150:10)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Niacina USP en Medio, donde L es la cantidad declarada en mg/Tableta.

[NOTA—Usar ultrasonido para completar la disolución, si fuera necesario.]

Solución muestra: Una porción filtrada de la solución en análisis

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Enfriador de la muestra: 10°

Detector: UV 262 nm

Columna: 3,9 mm × 15 cm; relleno L1 de 10 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 2 μL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Platos teóricos: No menos de 1000

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 niacina

($C_6H_5NO_2$) en el Medio en cada tiempo de muestreo:

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

r_U = área del pico de niacina de la Solución muestra

r_S = área del pico de niacina de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

$$\text{Resultado}_2 = [C_2 \times (V - V_5) + C_1 \times V_5] \times 100/L$$

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 20 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C_1, C_2, \dots, C_6 , el contenido de niacina en el Medio en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de Medio, 900 mL

V_5 = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina ($C_6H_5NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la Tabla 6 y la Tabla 7, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

4 Niacina

Tabla 6. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg/Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 20
3	15-35
6	30-50
9	40-65
12	50-80
20	No menos de 70

Tabla 7. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 16
3	15-35
6	30-50
9	40-65
12	50-75
20	No menos de 75

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3; 6; 9; 12 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg/Tableta, y 1; 6; 12 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/Tableta; sin reemplazar el Medio.

[NOTA—Retirar el mismo volumen en cada tiempo de muestreo. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de membrana de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 2 mL del filtrado.]

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Niacina USP en agua

Solución estándar: Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta una concentración final de 0,02 mg/mL de ER Niacina USP.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg: Diluir 25 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Diluir 40 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg: Diluir 50 veces una porción filtrada de la solución en análisis con *Medio*.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 262 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Determinar la concentración de niacina (C₆H₅NO₂), en mg/mL, en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U - A_B)/A_S] \times C_S \times D$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_B = absorbancia del *Blanco*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución para la *Solución muestra*

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 y 1000 mg: Calcular la cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 3 horas:

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

A las 6 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 9 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_5 = [C_5 \times (V - 4 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4) \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_6 = [C_6 \times (V - 5 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) \times V_5] \times 100/L$$

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg: Calcular la cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

A la primera hora:

$$\text{Resultado}_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A las 6 horas:

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

A las 12 horas:

$$\text{Resultado}_3 = [C_3 \times (V - 2 \times V_5) + (C_1 + C_2) \times V_5] \times 100/L$$

A las 24 horas:

$$\text{Resultado}_4 = [C_4 \times (V - 3 \times V_5) + (C_1 + C_2 + C_3) \times V_5] \times 100/L$$

C = como C₁, C₂, ..., C₆, el contenido de niacina en el *Medio* en cada tiempo de muestreo (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

V₅ = volumen de la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: La cantidad disuelta de niacina (C₆H₅NO₂), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados en la *Tabla 8*, la *Tabla 9* y la *Tabla 10*, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Tabla 8. Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	17-32
6	33-48
9	48-68
12	60-80
24	No menos de 80

Tabla 9. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
6	20-40
12	48-68
24	No menos de 80

Tabla 10. Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg/ Tableta

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	No más de 15
3	12-27
6	25-45
9	35-55
12	50-70
24	No menos de 80

• (BR 01-feb-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN <905>**: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

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

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de ácido 6-hidroxinicotínico o piridina 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 ácido 6-hidroxinicotínico o piridina de la Solución muestra
 r_S = área del pico de ácido 6-hidroxinicotínico o piridina de la Solución estándar
 C_S = concentración de ER Ácido 6-Hidroxinicotínico USP o piridina en la Solución estándar (µg/mL)
 C_U = concentración nominal de niacina en la Solución muestra (µg/mL)
 Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada 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 cada impureza de la Solución muestra
 r_S = área del pico de niacina de la Solución estándar
 C_S = concentración de ER Niacina USP en la Solución estándar (µg/mL)
 C_U = concentración nominal de niacina en la Solución muestra (µg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 11.

Tabla 11

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Piridina	0,14	0,2
Ácido 6-hidroxinicotínico	0,64	0,2
Niacina	1,0	—
Cualquier impureza no especificada	—	0,1
Impurezas totales	—	1,0

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables.
- **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 Ácido 6-Hidroxinicotínico USP
ER Niacina USP