

Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–sep–2019
Fecha Oficial	01–oct–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
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 3 ha revisado la monografía de Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 9 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes. Además, se ha agregado el *Procedimiento 2* a la *Valoración* para incorporar diferentes preparaciones del *Diluyente* y de la *Solución muestra* para incluir un método de *Valoración* del patrocinador de este medicamento.

- La *Prueba de Disolución 9* fue validada usando una columna L7 marca Hypersil BDS C8. El tiempo de retención típico de oxibutinina es aproximadamente 4,5 minutos.
- La *Valoración, Procedimiento 2* fue validada usando una columna L11 marca Inertsil Phenyl. El tiempo de retención típico de oxibutinina es aproximadamente 5,5 minutos.

La revisión también requiere actualizar las referencias cruzadas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Behnaz Almasi, Enlace Científico (301-816-3412 o ba@usp.org).

Cloruro de Oxibutinina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Cloruro de Oxibutinina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197)

Estándar: Disolver 15 mg de ER Cloruro de Oxibutinina USP en 5 mL de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de entre 7 y 8. Extraer la solución dos veces con 10 mL de éter. Combinar los extractos, evaporar el éter y secar al vacío sobre gel de sílice durante al menos 30 minutos. Redisolver el residuo seco en una pequeña cantidad de acetona, transferir la solución a una placa de sal para IR y evaporar hasta obtener una película delgada.

Muestra: Agregar una cantidad de Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a aproximadamente 15 mg de cloruro de oxibutinina, a 5 mL de agua por Tableta. Mezclar durante 1 minuto. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de entre 7 y 8. Extraer la solución dos veces con 10 mL de éter. Combinar los extractos, evaporar el éter y secar al vacío sobre gel de sílice durante al menos 30 minutos. Redisolver el residuo seco en una pequeña cantidad de acetona, transferir la solución a una placa de sal para IR y evaporar hasta obtener una película delgada.

- **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

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO [▲]1▲ (BR 1-Oct-2019)

Diluyente: Usar agua ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

Solución A: Metanol y acetonitrilo (1:1)

Fase móvil: Acetonitrilo, trietilamina y agua (700:3:1300). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,9.

Solución madre de impurezas: 0,11 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución madre del estándar: 0,37 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución de aptitud del sistema: Transferir 10 mL de *Solución madre del estándar* y 1 mL de *Solución madre de impurezas* a un matraz volumétrico de 100 mL, y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg de cloruro de oxibutinina: Colocar 10 Tabletas en un matraz volumétrico de 500 mL, agregar 150 mL de *Solución A* y mezclar durante al menos 4 horas o hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Mezclar minuciosamente, centrifugar y usar el sobrenadante transparente.

Para Tabletas con un contenido declarado de 10 mg o más de cloruro de oxibutinina: Colocar 10 Tabletas en un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar 300 mL de *Solución A* y mezclar durante al menos 4 horas o hasta disolver. Diluir con *Diluyente* a volumen. Si fuera necesario, diluir adicionalmente con *Diluyente* hasta

obtener una solución con una concentración final equivalente a 0,1 mg/mL de cloruro de oxibutinina. Mezclar minuciosamente, centrifugar y usar el sobrenadante transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para oxibutinina y compuesto relacionado A de oxibutinina son aproximadamente 1,0 y 1,6, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre oxibutinina y compuesto relacionado A de oxibutinina

Factor de asimetría: Más de 0,75 y no más de 2,5 para cada pico

Desviación estándar relativa: No más de 3% para cada compuesto en seis inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) 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 Cloruro de Oxibutinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

Agregar lo siguiente:

- ▲ **PROCEDIMIENTO 2:** Usar el *Procedimiento 2* para Tabletas que declaran cumplir con los requisitos de la *Prueba de Disolución 9* de la USP.

Fase móvil, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis: Proceder según se indica en la *Valoración, Procedimiento 1*.

Diluyente: Metanol y agua (80:20)

Solución madre de impurezas: 0,11 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en metanol. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

Solución madre del estándar: 0,37 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

Solución de aptitud del sistema: Transferir 10 mL de *Solución madre del estándar* y 1 mL de *Solución madre de impurezas* a un matraz volumétrico de 100 mL, y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de cloruro de oxibutinina, que se prepara según se indica a continuación. Colocar 10 Tabletas en un matraz volumétrico apropiado, agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante al

menos 60 minutos, agitando intermitentemente. Mantener la temperatura del equipo de ultrasonido entre 20 y 25°. Diluir con *Diluyente* a volumen. Mezclar minuciosamente, centrifugar y usar el sobrenadante transparente. Diluir adicionalmente con *Diluyente*, según sea necesario. [NOTA—Puede ser adecuado centrifugar a 6000 durante 10 minutos.]

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0% ▲ (BR 1-Oct-2019)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos* (724), 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud, a 37,0° ± 0,5°.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Solución A: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,2 ± 0,2.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (7:13)

Solución B: Agregar ácido fosfórico a 1 litro de agua, gota a gota, hasta un pH de 3,5 y mezclar bien.

Soluciones madre del estándar: 250; 300 y 350 µg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Soluciones estándar: Preparar una serie de diluciones de las *Soluciones madre del estándar* en *Solución B* con concentraciones finales similares a las esperadas en la *Solución muestra*.

Solución de aptitud del sistema: Usar una *Solución estándar* de ER Cloruro de Oxibutinina USP de concentración intermedia.

Solución muestra: Usar porciones de la solución en análisis. Si la solución está turbia, centrifugar a 2000 rpm durante 10 minutos y usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L11

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: Más de 0,5 y menos de 2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Soluciones estándar* y *Solución muestra*

Trazar una curva de calibración graficando la respuesta del pico en función de la concentración de las *Soluciones estándar*. Se aplica un factor de corrección, $1/x$, a la línea de regresión de la curva de calibración para incrementar la exactitud de las concentraciones bajas del estándar.

Determinar la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje, en cada intervalo, a partir de un análisis de regresión lineal de la curva de calibración.

Tolerancias: Ver las *Tablas 1 y 2*.

Tabla 1. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 ó 10 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 20%
10	34,5%–59,5%

Tabla 1. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 ó 10 mg de Cloruro de Oxibutinina (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
24	No menos de 80%

Tabla 2. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 20%
10	34,5%–59,5%
24	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 de la etapa ácida: Fluido gástrico simulado, sin enzimas, pH 1,2 ± 0,05; 250 mL (primera fila)

Medio de la etapa amortiguada: Fluido intestinal simulado, sin enzimas, pH 6,8 ± 0,1; 250 mL (filas 2–4)

Aparato 3: 25 inmersiones/min; malla 20 de polipropileno en la parte superior e inferior; 30 segundos de tiempo de goteo

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida* (primera fila); 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio de medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* (filas 2–4)

Solución A: Transferir 1 mL de trietilamina a 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,50 ± 0,05.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (4:1)

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa ácida*

Solución estándar de trabajo: Transferir 5,0 mL de *Solución madre del estándar* para las Tabletas con un contenido declarado de 5 mg, o transferir 10 mL para las Tabletas con un contenido declarado de 10 mg o transferir 15 mL para las Tabletas con un contenido declarado de 15 mg, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis a aproximadamente 3000 rpm durante 10 minutos. Usar el sobrenadante.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 203 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de trabajo*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de trabajo* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (C_{T2} , C_{T4} , C_{T8} , C_{T16}):

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

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de trabajo*
 C_S = concentración de la *Solución estándar de trabajo* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 250 mL
 C_{T2} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 2 h, C_2
 C_{T4} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 4 h, $C_2 + C_4$
 C_{T8} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 8 h, $C_2 + C_4 + C_8$
 C_{T16} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 16 h, $C_2 + C_4 + C_8 + C_{16}$

Tolerancias: Ver las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 ó 10 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	0%–10%
4	10%–30%
8	40%–65%
16	No menos de 80%

Tabla 4. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	0%–10%
4	10%–30%
8	35%–65%
16	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

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: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos (724)*. Usar varillas acrílicas. 30 inmersiones/min, $37,0 \pm 0,5^\circ$, 10 segundos de tiempo de goteo. Intervalo de tiempo de inmersión: fila 1, 1 hora; fila 2, 3 horas; fila 3, 6 horas; fila 4, 5 horas; fila 5, 9 horas.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,3: 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de potasio 2 N a un pH de $2,30 \pm 0,05$.

Solución estándar: ($L/200$) mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de nailon adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros.

Fase móvil: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 2,3* y acetónitrilo (7:3)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L10

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ 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 la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), en mg, en cada intervalo de tiempo:

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

- 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 (mg/Tableta)
 V = volumen de *Medio*, 50 mL

Calcular la cantidad disuelta de oxibutinina, como porcentaje de la cantidad declarada:

Resultado = Σ (cantidad disuelta en el intervalo de tiempo actual + cantidad disuelta en intervalos de tiempo previos) \times 100/L

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
4	No más de 25%
10	40%–65%
24	No menos de 75%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de fosfato de sodio de pH 6,0 con 0,2% de lauril sulfato de sodio; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión.

[NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en www.QLA-LLC.com con número de catálogo CAPWHT-2S.]

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*; 4; 6 y 14 horas (correspondientes a 2; 4 y 12 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada*

Solución estándar: ($L/1000$) mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa amortiguada*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5: 6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5 y acetonitrilo (1:1)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 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) en mg/mL de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en cada tiempo de muestreo (i):

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

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)

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje acumulativo de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

En $i = 1$

$$Q_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

En $i = 2$ a n

$$\frac{(C_1 \times 900) + \sum_{j=2}^{n-1} C_j V_S + C_n \times [900 - (n-2)V_S]}{L} \times 100$$

i = 1; 2; ..., n

j = 2; 3; ..., $n-1$

C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la Solución muestra en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

C_j = concentración de cloruro de oxibutinina en la Solución muestra desde el tiempo de muestreo 2 hasta $n-1$ (mg/mL)

V_S = volumen de muestreo (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	No más de 10%
4	10%–40%
6	40%–75%
14	No menos de 85%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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 acetato de pH 4,5, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 2,99 g de acetato de sodio a un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver en 700 mL de agua, ajustar con ácido acético glacial a un pH de 4,5 y diluir con agua a volumen; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempos: 2; 8; 12 y 24 h

Solución madre del estándar: 0,28 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros del filtrado. Reemplazar la porción de solución retirada con un volumen igual de *Medio*.

Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5: 6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,50 ± 0,05.

Fase móvil: Solución amortiguadora de fosfato de pH 3,5 y acetonitrilo (1:1)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 2000 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% en seis inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar

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

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

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

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

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

C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
2	No más de 10%
8	30%–50%
12	55%–75%
24	No menos de 85%

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Fluido gástrico simulado sin enzimas; 50 mL

Aparato 7: Ver *Liberación de Fármacos* (724); cada Tableta está pegada a una varilla adecuada con pegamento insoluble en agua. Al final de cada intervalo de prueba especificado, los sistemas se transfieren a la siguiente fila de tubos nuevos que contienen 50 mL de *Medio* recientemente preparado, 30 ciclos/min; 2–3 cm de amplitud.

Tiempos: 4; 10 y 24 h

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, usando el siguiente método.

Solución amortiguadora: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de $2,2 \pm 0,2$.

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

Diluyente: Agregar ácido fosfórico a 1 litro de agua, gota a gota, hasta un pH de 3,5 y mezclar bien.

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en acetonitrilo

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros del filtrado. Diluir con *Diluyente*, si fuera necesario, hasta obtener una solución con una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm \times 5 cm; relleno L11 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,5–2,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$) en la muestra retirada del

vaso en cada tiempo de muestreo (i) mostrado en la *Tabla 8*:

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

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

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

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

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo mostrado en la *Tabla 8*:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 50 mL

D = factor de dilución para la *Solución muestra*

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
4	No más de 20
10	35–60
24	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina ($C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

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

Medio de la etapa amortiguada: *Solución amortiguadora* de fosfato de sodio de pH 6,0 con 0,2% de lauril sulfato de sodio; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión.

[NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en www.QLA-LLC.com con número de catálogo CAPWHT-2S.]

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*; 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* para Tabletas de 5 mg y 6; 10 y 16 horas (correspondientes a 4; 8 y 14 horas después del cambio del medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* para Tabletas de 10 mg y 15 mg.

Procedimiento: Después de 2 horas en el *Medio de la etapa ácida*, retirar una muestra de la solución y filtrar.

Reemplazar el *Medio de la etapa ácida* con el *Medio de la etapa amortiguada*, y llevar a cabo la prueba en los tiempos especificados.

Solución amortiguadora: 6,94 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de $3,50 \pm 0,05$.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:1)

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa amortiguada*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en el *Medio de la etapa ácida*:

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

- r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Cloruro de Oxibutinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C_i) de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo *i* durante la etapa amortiguada:

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

- r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo *i*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Cloruro de Oxibutinina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo *i* durante la etapa amortiguada:

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= \{[C_2 \times (V - V_5)] + (C_1 \times V_5)\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{[C_3 \times [V - (2 \times V_5)]] + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de cloruro de oxibutinina en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo *i* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_5 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo *i* durante la etapa amortiguada (mL)

Tolerancias: Ver las *Tablas 9 y 10*.

Tabla 9. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 5 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
4	15–35
8	40–70
16	No menos de 70

Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 10 y 15 mg de Cloruro de Oxibutinina

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
6	35–60
10	60–85
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Fluido gástrico simulado, sin enzimas, pH 1,2; 250 mL (primera fila)

Medio de la etapa amortiguada: Fluido intestinal simulado, sin enzimas, pH 6,8; 250 mL (filas 2-4)

Aparato 3: 25 inmersiones/min; malla 20 de polipropileno en la parte superior e inferior; 30 segundos de tiempo de goteo

Tiempos: 2 horas en el *Medio de la etapa ácida* (primera fila); 4; 8 y 16 horas (correspondientes a 2; 6 y 14 horas después del cambio de medio) en el *Medio de la etapa amortiguada* (filas 2-4)

Solución amortiguadora: 4,83 g/L de fosfato monobásico de sodio en agua. Agregar 2,3 mL/L de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico diluido a un pH de 4,0.

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

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Cloruro de Oxibutinina USP en *Medio de la etapa ácida*

Solución estándar: Transferir el volumen de *Solución madre del estándar* especificado en la *Tabla 11* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Tabla 11

Contenido de la Tableta (mg)	Volumen de Solución madre del estándar (mL)	Volumen Final (mL)
5	5,0	100,0
10	10,0	100,0
15	15,0	100,0

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC
Detector: UV 230 nm
Columna: 4,6 mm × 5 cm; relleno L7 de 5 µm
Temperatura de la columna: 35°
Velocidad de flujo: 1,5 mL/min
Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra
Calcular la cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje total de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (C_{T2}, C_{T4}, C_{T8}, C_{T16}):

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

- C_i = porcentaje de cloruro de oxibutinina en la Solución muestra retirada en el tiempo de muestreo i
r_U = respuesta del pico de la Solución muestra
r_S = respuesta del pico de la Solución estándar
C_S = concentración de ER Cloruro de Oxibutinina USP en la Solución estándar (mg/mL)
L = cantidad declarada (mg/Tableta)
V = volumen de Medio, 250 mL
C_{T2} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 2 h, C_{T2}
C_{T4} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 4 h, C_{T2} + C_{T4}
C_{T8} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 8 h, C_{T2} + C_{T4} + C_{T8}
C_{T16} = cantidad disuelta, como porcentaje, a las 16 h, C_{T2} + C_{T4} + C_{T8} + C_{T16}

Tolerancias: Ver la Tabla 12.

Tabla 12

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	No más de 10
4	5–25
8	34–59
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

▲Prueba 9: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la Prueba de Disolución 9 de la USP.

Medio de la etapa ácida, Medio de la etapa amortiguada, Aparato 3, Tiempos, Solución A, Fase móvil, Solución madre del estándar, Solución estándar de trabajo, Solución muestra, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis: Proceder según se indica en la Prueba 2.

Tolerancias: Ver la Tabla 13.

Tabla 13

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
2	0–10
4	10–30
8	46–66
16	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de oxibutinina (C₂₂H₃₁NO₃ · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.▲ (BR 1-Oct-2019)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Diluyente, Solución A ▲(si se usa la Valoración, Procedimiento 1),▲ (BR 1-Oct-2019) Fase móvil, Solución madre de impurezas, Solución de aptitud del sistema, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en el procedimiento de la Valoración ▲correspondiente▲ (BR 1-Oct-2019).
Solución estándar de impurezas: 1 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en el Diluyente ▲correspondiente▲ (BR 1-Oct-2019), a partir de la Solución madre de impurezas ▲correspondiente▲ (BR 1-Oct-2019)

Análisis

Muestras: Solución estándar de impurezas y Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada impureza 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 impureza de la Solución muestra
r_S = respuesta del pico de la Solución estándar de impurezas
C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP en la Solución estándar (mg/mL)
C_U = concentración nominal de la Solución muestra (mg/mL)

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,1%.]

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: Se encuentra no más de 1% de compuesto relacionado A de oxibutinina.

Impurezas totales: No más de 2%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** 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 Cloruro de Oxibutinina USP
ER Compuesto Relacionado A de Oxibutinina USP
Ácido fenilciclohexilglicólico.
C₁₄H₁₈O₃ 234,30