

Clorhidrato de Buspirona, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	28-may-2021
Fecha Oficial	1-jun-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 4

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 4 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Buspirona, Tabletas. El propósito de esta revisión es modificar la *Prueba de Disolución* existente para incluir el uso de un dispositivo de sumersión adecuado para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones de disolución distintas, y para agregar una longitud de onda alterna para el procedimiento analítico basado en UV.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Devendra Pratap Singh, Enlace Científico Asociado (404-448-8975 o dxp@usp.org).

Clorhidrato de Bupiriona, Tabletas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-bupirione-hcl-tabs-20210528-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Bupiriona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de bupiriona ($C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

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

Muestra: Moler 20 Tabletas hasta polvo fino, agregar 50 mL de cloroformo, mezclar durante 3–5 minutos y filtrar en un matraz de evaporación de 250 mL. Evaporar la solución hasta sequedad con ayuda de un evaporador rotatorio usando baja temperatura. Usar el residuo.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

- B.** El tiempo de retención para el pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora A: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,93 g/L de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 3,4.

Solución amortiguadora B: 3,4 g/L de fosfato monobásico de potasio y 3,52 g/L de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato, ajustada con ácido fosfórico a un pH de 2,2.

Solución A: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora A* (5:95)

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

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
6	90	10
34	42	58
45	42	58
55	0	100
56	100	0
60	100	0
61	90	10

Diluyente: *Solución A*

Solución madre de impurezas: 0,25 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado G de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado K de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado L de Bupiriona USP y de ER Compuesto Relacionado N de Bupiriona USP en acetonitrilo

Solución de aptitud del sistema: 1,0 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupiriona USP y 0,001 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado G de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado K de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado L de Bupiriona USP y de ER Compuesto Relacionado N de Bupiriona USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de impurezas*

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupiriona USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de bupiriona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del polvo a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 30 minutos. Dejar que la solución se enfríe a temperatura ambiente y luego diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar la solución y filtrar el sobrenadante. Diluir adicionalmente el filtrado con *Diluyente*, según sea necesario.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre los picos de bupiriona y compuesto relacionado G de bupiriona, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5, *Solución estándar*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de bupiriona ($C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm, ▲ con dispositivo de sumersión adecuado, si fuera necesario.▲ (BR 1-jun-2021)

Tiempo: 30 min

Solución muestra: Filtrar una porción de la solución en análisis y diluir con *Medio*, según sea necesario.

Solución estándar: ER Clorhidrato de Bupiriona USP en *Medio* con una concentración similar a la esperada en la *Solución muestra*

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima a aproximadamente 235 ▲ ó 237▲ (BR 1-jun-2021) nm

Análisis

Muestras: *Solución muestra* y *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de bupiriona ($C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$) como porcentaje de la cantidad declarada:

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

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de clorhidrato de bupiriona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Bupiriona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de bupiriona ($C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$)

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

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución amortiguadora A, Solución amortiguadora B, Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente, Solución madre de impurezas y Solución de aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 0,001 mg/mL de ER Clorhidrato de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado A de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado G de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado K de Bupiriona USP, de ER Compuesto Relacionado L de Bupiriona USP y de ER Compuesto Relacionado N de Bupiriona USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de clorhidrato de bupiriona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del polvo a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 30 minutos. Dejar que la solución se enfríe a temperatura ambiente y luego diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar la solución y filtrar el sobrenadante. Usar el filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 y 240 nm

Columna: 4,6 mm x 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución a 240 nm: No menos de 2,0 entre los picos de bupiriona y compuesto relacionado G de bupiriona, *Solución de aptitud del sistema*

Resolución a 210 nm: No menos de 4,0 entre los picos de compuesto relacionado L de bupiriona y compuesto relacionado N de bupiriona, *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Para impurezas detectadas a UV 240 nm

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de bupiriona 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 compuesto relacionado A de bupiriona de la *Solución muestra*

- r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado A de bupiriona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado A de Bupiriona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupiriona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual 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 cualquier producto de degradación individual no especificado de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de bupiriona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Bupiriona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupiriona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación

Para impurezas detectadas a UV 240 nm: Ver la *Tabla 2*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de bupiriona ^a	0,2	0,20
Sal de espiroamónio ^{b, c}	0,3	—
Bispirimidinilpiperazinil butano ^{c, d}	0,6	—
Bispirimidinilpiperazinilbutil éter ^{c, e}	0,7	—
Bupiriona de anillo abierto ^{c, f}	0,8	—
Dímero de bupiriona de anillo abierto ^{c, g}	0,9	—
Bupiriona	1,0	—
Compuesto relacionado G de bupiriona ^{c, h}	1,05	—
Dímero de diéster de bupiriona ^{c, i}	1,1	—
Clorobupiriona ^{c, j}	1,2	—
Espirodímero de bupiriona de anillo abierto ^{c, k}	1,5	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Impurezas totales	—	Ver la <i>Tabla 3</i>

^a 2-(Piperazin-1-il)pirimidina.

^b 8-(Pirimidin-2-il)-8-aza-5-azoniaespiro[4.5]decano.

^c Impureza del proceso incluida solo para fines de identificación y no incluida en el cálculo de los productos de degradación totales.

^d 1,4-Bis[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butano.

^e Bis[4-[1-(pirimidin-2-il)piperazin-4-il]butan-1-il]éter.

^f Ácido 2-[1-[2-oxo-2-((4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil)amino)etil]ciclopentil]acético.

^g 2-[1-[2-Oxo-2-((4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil)amino)etil]ciclopentil]acetato de 4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butilo.

^h 1,4-Di(pirimidin-2-il)piperazina.

ⁱ 2,2'-(Ciclopentano-1,1-dil)diacetato de bis[4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butilo].

^j 8-[4-[4-(5-Cloropirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil]-8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.

^k 2-[1-[2-Oxo-2-((4-[4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il]butil)amino)etil]ciclopentil]acetato de 4-(7,9-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)butilo.

Para impurezas detectadas a UV 210 nm

Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación individual 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 cualquier producto de degradación individual no especificado de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de bupirona de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Bupirona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de bupirona en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación

Para impurezas detectadas a UV 210 nm: Ver la *Tabla 3*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado K de bupirona ^{a, b}	0,6	—
Bupirona	1,0	—
Compuesto relacionado L de bupirona ^{b, c}	1,7	—
Análogo bromobutilo de bupirona ^{b, d}	1,8	—
Compuesto relacionado N de bupirona ^{b, e}	1,9	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Impurezas totales	—	2,0 ^f

^a 8-Azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.

^b Impureza del proceso incluida solo para fines de identificación y no incluida en el cálculo de los productos de degradación totales.

^c 8-(4-Clorobutil)-8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.

^d 8-(4-Bromobutil)-8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.

^e 8,8'-(Butano-1,4-diil)bis(8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona).

^f Las impurezas totales incluyen impurezas detectadas a UV 240 nm.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables, resistentes a la luz y a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Bupirona USP
ER Compuesto Relacionado A de Bupirona USP
2-(Piperazin-1-il)pirimidina.
 $C_8H_{12}N_4$ 164,21
ER Compuesto Relacionado G de Bupirona USP
1,4-Di(pirimidin-2-il)piperazina.
 $C_{12}H_{14}N_6$ 242,28
ER Compuesto Relacionado K de Bupirona USP
8-Azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.
 $C_9H_{13}NO_2$ 167,21
ER Compuesto Relacionado L de Bupirona USP
8-(4-Clorobutil)-8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona.
 $C_{13}H_{20}ClNO_2$ 257,76
ER Compuesto Relacionado N de Bupirona USP
8,8'-(Butano-1,4-diil)bis(8-azaespiro[4.5]decano-7,9-diona).
 $C_{22}H_{32}N_2O_4$ 388,50