

## Cloruro de Potasio, Cápsulas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	18-dic-2020
<b>Fecha Oficial</b>	1-ene-2021
<b>Comité de Expertos</b>	Moléculas Pequeñas 5

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 5 ha revisado la monografía de Cloruro de Potasio, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 4 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 4 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L106 marca Dionex Ion Pac CS12A-Analytical. El tiempo de retención típico para potasio es de aproximadamente 5,6 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Josan Thomas, Enlace Científico (+91-4044488948 o [josan.thomas@usp.org](mailto:josan.thomas@usp.org)).

## Cloruro de Potasio, Cápsulas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-potassium-chloride-20201218-esp>.

### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Cloruro de Potasio contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de cloruro de potasio (KCl).

### IDENTIFICACIÓN

- **A. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** <191>, *Pruebas Químicas de Identificación, Potasio*

**Solución muestra:** Una porción del filtrado, obtenido según se indica para la *Solución madre de la muestra* en la *Valoración*.

**Criterios de aceptación:** Cumplen con los requisitos.

- **B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** <191>, *Pruebas Químicas de Identificación, Cloruros*

**Solución muestra:** Una porción del filtrado, obtenido según se indica para la *Solución madre de la muestra* en la *Valoración*.

**Criterios de aceptación:** Cumplen con los requisitos.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución madre del estándar:** 19,07 µg/mL de cloruro de potasio, previamente secado a 105° durante 2 horas, en agua. Esta solución contiene 10 µg/mL de potasio.

**Soluciones estándar:** Transferir 10,0; 15,0 y 20,0 mL, respectivamente, de *Solución madre del estándar* a sendos matraces volumétricos de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico a cada matraz, y diluir con agua a volumen. Las *Soluciones estándar* contienen, respectivamente, 1,0; 1,5 y 2,0 µg/mL de potasio.

**Solución madre de la muestra:** Colocar no menos de 20 Cápsulas en un recipiente adecuado con 400 mL de agua, calentar a ebullición y mantener en ebullición durante 20 minutos. Dejar que se enfríe, transferir la solución a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con agua a volumen. Filtrar, desechando los primeros 20 mL del filtrado. Transferir un volumen medido del filtrado subsiguiente, equivalente a 60 mg de cloruro de potasio, a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con agua a volumen. [NOTA—Reservar una porción del filtrado para usarla en las pruebas de *Identificación*.]

**Solución muestra:** Transferir 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico, y diluir con agua a volumen.

#### Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* <852>.)

**Modo:** Espectrofotometría de absorción atómica

**Longitud de onda analítica:** Línea de emisión de potasio a 766,5 nm

**Lámpara:** Potasio, de cátodo hueco

**Llama:** Aire-acetileno

**Blanco:** Agua

#### Análisis

**Muestras:** *Soluciones estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*  
Graficar la absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de potasio, en µg/mL, y trazar la línea recta que mejor se ajuste a los tres puntos graficados. A partir de la gráfica, determinar la concentración de potasio en la *Solución muestra* (µg/mL).

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de cloruro de potasio (KCl) en cada Cápsula tomada:

$$\text{Resultado} = (C/C_U) \times (M_r/A_r) \times 100$$

- C = concentración de potasio en la *Solución muestra*, según se determina en esta prueba (µg/mL)  
C<sub>U</sub> = concentración de cloruro de potasio en la *Solución muestra* (µg/mL)  
M<sub>r</sub> = peso molecular de cloruro de potasio, 74,55  
A<sub>r</sub> = peso atómico de potasio, 39,10

**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

**Tiempo:** 2 h

**Solución madre del estándar:** 19,07 µg/mL de cloruro de potasio, previamente secado a 105° durante 2 horas, en agua. Esta solución contiene 10 µg/mL de potasio.

**Soluciones estándar:** Transferir 10,0; 15,0 y 20,0 mL, respectivamente, de *Solución madre del estándar* a sendos matraces volumétricos de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico a cada matraz, y diluir con agua a volumen. Las *Soluciones estándar* contienen, respectivamente, 1,0; 1,5 y 2,0 µg/mL de potasio.

**Solución madre de la muestra:** Filtrar la solución en análisis y diluir cuantitativamente con *Medio* hasta obtener una solución que contenga 60 µg/mL de cloruro de potasio.

**Solución muestra:** Agregar 5,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico, y diluir con agua a volumen.

#### Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* <852>.)

**Modo:** Espectrofotometría de absorción atómica

**Longitud de onda analítica:** Línea de emisión de potasio a 766,5 nm

**Lámpara:** Potasio, de cátodo hueco

**Llama:** Aire-acetileno

**Blanco:** Agua

#### Análisis

**Muestras:** *Soluciones estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*  
Graficar la absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de la concentración de potasio, en µg/mL, y trazar la línea recta que mejor se ajuste a los tres puntos graficados. A partir de la gráfica, determinar la concentración de potasio en la *Solución muestra* (µg/mL).

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de potasio (KCl), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = [C \times D \times (V/L)] \times (M_r/A_r) \times 100$$

- C = concentración de potasio en la *Solución muestra*, según se determina en esta prueba (µg/mL)  
D = factor de dilución de la *Solución muestra*  
V = volumen de *Medio*, 900 mL  
L = cantidad declarada de cloruro de potasio (µg/Cápsula)  
M<sub>r</sub> = peso molecular de cloruro de potasio, 74,55  
A<sub>r</sub> = peso atómico de potasio, 39,10

**Tolerancias:** No más de 35% (Q) de la cantidad declarada de cloruro de potasio (KCl) se disuelve en 2 horas. Los

requisitos se cumplen si las cantidades disueltas a partir de las Cápsulas analizadas se ajustan a la *Tabla 1* en lugar de lo especificado en la tabla en *Disolución* (711).

**Tabla 1**

Etapa	Nº de Unidades Analizadas	Criterios de Aceptación
$S_1$	6	Cada unidad se encuentra dentro del intervalo $Q \pm 30\%$ .
$S_2$	6	El promedio de 12 unidades ( $S_1 + S_2$ ) se encuentra dentro del intervalo entre $Q - 30\%$ y $Q + 35\%$ y ninguna unidad se encuentra fuera del intervalo $Q \pm 40\%$ .
$S_3$	12	El promedio de 24 unidades ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) se encuentra dentro del intervalo entre $Q - 30\%$ y $Q + 35\%$ y no más de 2 unidades se encuentran fuera del intervalo $Q \pm 40\%$ .

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

**Solución madre del estándar y Soluciones estándar:**

Preparar según se indica en la *Prueba 1*.

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2; 4 y 6 h

**Solución madre de la muestra:** Transferir 4,0 mL de la solución en análisis a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con agua a volumen y filtrar.

**Solución muestra:** Transferir 4,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico, y diluir con agua a volumen.

**Solución blanco:** Agregar 2,0 mL de solución de cloruro de sodio (200 mg/mL) y 1,0 mL de ácido clorhídrico a un matraz volumétrico de 100 mL, y diluir con agua a volumen.

**Condiciones instrumentales:** Proceder según se indica en la *Prueba 1*, excepto que no se debe usar el *Blanco*.

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Soluciones estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Linealidad:** Coeficiente de correlación de no menos de 0,99

**Desviación estándar relativa:** No más de 5,0% en 5 análisis repetidos de la *Solución estándar* de 1,5 µg/mL

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar* de 1,5 µg/mL, *Solución muestra* y *Solución blanco*

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de potasio (KCl), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado}_i = [(A_i/A_s) \times C_s \times D \times (V/L)] \times (M_r/A_r) \times 100$$

- $A_i$  = absorbancia de potasio en la *Solución muestra*
- $A_s$  = absorbancia de potasio en la *Solución estándar*
- $C_s$  = concentración de potasio en la *Solución estándar* (µg/mL)
- $D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*
- $V$  = volumen de *Medio*, 900 mL
- $L$  = cantidad declarada de cloruro de potasio (µg/Cápsula)
- $M_r$  = peso molecular de cloruro de potasio, 74,55
- $A_r$  = peso atómico de potasio, 39,10

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%) 750 mg/Cápsula
1	1	25–45
2	2	45–65
3	4	70–90
4	6	No menos de 85

Las cantidades disueltas de cloruro de potasio (KCl), 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 cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

[NOTA—Usar agua con una conductividad de no más de 1 µS/cm para preparar las soluciones, excepto el *Medio*.]

**Medio:** Agua; 900 mL

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 2; 4 y 8 h

**Solución A:** Ácido metanosulfónico 100 mM, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 6,5 mL de ácido metanosulfónico a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con agua a volumen.

**Fase móvil:** *Solución A* y agua (20:80)

**Solución madre del estándar:** 600 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua

**Solución estándar A:** 3 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar B:** 12 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar C:** 30 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar D:** 48 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar E:** 60 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar F:** 72 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución estándar G:** 90 µg/mL de ER Cloruro de Potasio USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros mililitros del filtrado. Reemplazar la porción retirada con el mismo volumen de *Medio*. Diluir el filtrado con agua, si fuera necesario, hasta obtener una solución con una concentración similar a la de la *Solución estándar E*.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** Conductividad con supresión

**Columnas**

**Guarda columna:** 4 mm × 5 cm; relleno L106 de 8,5 µm

**Columna analítica:** 4 mm × 25 cm; relleno L106 de 8,5 µm

**Supresor:** Catiónico de 4 mm o un supresor adecuado

**Temperatura de la columna:** 30°  
**Velocidad de flujo:** 1 mL/min  
**Volumen de inyección:** 50 µL  
**Tiempo de corrida:** No menos de 2,5 veces el tiempo de retención de potasio

**Aptitud del sistema**

**Muestras:** *Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Solución estándar E, Solución estándar F y Solución estándar G*

**Requisitos de aptitud**

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

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

**Coefficiente de correlación:** No menos de 0,999, a partir de la regresión lineal en el *Análisis*

**Ordenada al origen:** ±2% de la respuesta de la *Solución estándar E*, a partir de la curva de calibración en el *Análisis*

**Análisis**

**Muestras:** *Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Solución estándar E, Solución estándar F, Solución estándar G y Solución muestra*

Determinar las respuestas para *Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Solución estándar E, Solución estándar F y Solución estándar G*. Construir una curva de calibración lineal graficando los valores de respuesta de *Solución estándar A, Solución estándar B, Solución estándar C, Solución estándar D, Solución estándar E, Solución estándar F y Solución estándar G* en función de sus concentraciones correspondientes en mg/mL.

A partir de la curva lineal de calibración, determinar el *Coefficiente de correlación* y la *Ordenada al origen*.

Calcular la concentración ( $C_i$ ) de cloruro de potasio (KCl) en la muestra retirada del vaso en el tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

$r_U$  = respuesta del pico de potasio de la *Solución muestra* en el tiempo de muestreo  $i$

$r_S$  = respuesta del pico de potasio de la *Solución estándar E*

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

$D$  = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario

Calcular la cantidad disuelta de cloruro de potasio (KCl), 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 cloruro de potasio en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo  $i$  (mg/mL)

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

$V_S$  = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 3*.

**Tabla 3**

Tiempo de Muestreo ( $i$ )	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	2	25–45
3	4	55–80
4	8	No menos de 80

La cantidad disuelta de cloruro de potasio (KCl), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-ene-2021)

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

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a una temperatura que no exceda de 30°.
- **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*.

**Agregar lo siguiente:**

- ▲ **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11> ER Cloruro de Potasio USP ▲ (BR 1-ene-2021)