

Aprepitant, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-abr-2018
Fecha Oficial	01-may-2018
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 Aprepitant, Cápsulas. El propósito de la revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir un medicamento que fue aprobado con condiciones de disolución y criterios de aceptación diferentes.

- La *Prueba de Disolución 3* fue validada usando una columna L1 marca XTerra RP18. El tiempo de retención típico de aprepitant es aproximadamente 7,4 minutos.

Se actualizó la *Prueba de Disolución 2* para agregar una nota acerca de cuándo se debe etiquetar la prueba como tal.

El Boletín de Revisión de Aprepitant, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en USP42–NF37.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico Asociado (301-816-8155 o afc@usp.org).

Aprepitant, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Aprepitant contienen no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$).

IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA (197U)**
Intervalo de longitud de onda: 200–400 nm
Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Aprepitant USP en metanol. Usar ultrasonido hasta disolver.
Solución muestra: Transferir el contenido de las Cápsulas, equivalente a 100 mg de aprepitant, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 75 mL de metanol y someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos, agitando intermitentemente. Enfriar, diluir con metanol a volumen, diluir adicionalmente con metanol hasta obtener una solución que contenga 0,1 mg/mL de aprepitant y pasar a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m.
Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.
- **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

- **PROCEDIMIENTO**
Ácido fosfórico diluido: Diluir 1 mL de ácido fosfórico con agua hasta 1 litro.
Fase móvil: Acetonitrilo y *Ácido fosfórico diluido* (45:55)
Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Aprepitant USP en *Fase móvil*. Usar ultrasonido según sea necesario hasta disolver.
Solución muestra: Nominalmente 0,05 mg/mL de aprepitant en *Fase móvil*, que se prepara según se indica a continuación. Mezclar el contenido de no menos de 20 Cápsulas y transferir una porción del contenido, equivalente a 100 mg de aprepitant, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar aproximadamente 75 mL de *Fase móvil* y someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos, agitando intermitentemente. Enfriar, diluir con *Fase móvil* a volumen, diluir adicionalmente con *Fase móvil* hasta obtener una solución que contenga 0,05 mg/mL de aprepitant y pasar a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m.
Sistema cromatográfico
(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)
Modo: HPLC
Detector: UV 210 nm
Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m
Temperatura de la columna: 40°
Velocidad de flujo: 1,5 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 el porcentaje de la cantidad declarada de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$) en la porción de Cápsulas 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 Aprepitant USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración nominal de aprepitant en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 95,0%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 2,2% en agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión. [NOTA—Se puede obtener un dispositivo de sumersión adecuado en VanKel, www.chem.agilent.com, N° de catálogo 12-3050. La forma apropiada de colocar las Cápsulas en los dispositivos de sumersión es con la tapa de la cápsula orientada hacia el extremo donde se fijan las puntas del dispositivo.]

Tiempo: 20 min

Ácido fosfórico diluido: Diluir 1 mL de ácido fosfórico con agua hasta 1 litro.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Ácido fosfórico diluido* (50:50)

Solución estándar: ($L/900$) mg/mL de ER Aprepitant USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada en mg/Cápsula. Disolver primero en una cantidad mínima de metanol (usando no más de 2% del volumen final) antes de diluir con *Medio*.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm \times 15 cm; relleno L7 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 μ L para Cápsulas que contengan 40 mg/Cápsula; 10 μ L para los demás contenidos.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Aprepitant USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$)

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP. (BR 01-may-2018)

Medio: Dodecil sulfato de sodio al 2,2% en agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales de alambre u otros dispositivos de sumersión adecuados

2 Aprepitant

Tiempo: 30 min

Ácido fosfórico diluido y Fase móvil: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: $(L/900)$ mg/mL de ER Aprepitant USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula. Disolver primero en una cantidad mínima de metanol (usando no más de 2% del volumen final) antes de diluir con *Medio*.

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

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe usar una temperatura de 15° para el muestreador automático.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$)

• **Prueba 3:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio: Lauril sulfato de sodio al 2,2% en agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión. Use vasos con pico.

Tiempo: 30 min

Ácido fosfórico diluido: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Fase móvil: *Ácido fosfórico diluido* y acetonitrilo (52:48)

Solución madre del estándar: 440 μ g/mL de ER Aprepitant USP en *Fase móvil*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: 44 μ g/mL de ER Aprepitant USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m. Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 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 aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de aprepitant ($C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$) (BR 01-may-2018)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Ácido fosfórico diluido: Diluir 1 mL de ácido fosfórico con agua hasta 1 litro.

Solución A: Acetonitrilo y *Ácido fosfórico diluido* (5:95)

Solución B: Acetonitrilo y *Ácido fosfórico diluido* (95:5)

Diluyente: Acetonitrilo y *Ácido fosfórico diluido* (50:50)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	60	40
20	58	42
25	35	65
33	35	65

Volver a las condiciones originales y reequilibrar el sistema durante 10 minutos.

Solución de aptitud del sistema: 0,6 mg/mL de ER Aprepitant USP y 0,0012 mg/mL de ER Desfluoro Aprepitant USP y de ER Compuesto Relacionado A de Aprepitant USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,0012 mg/mL de ER Aprepitant USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,6 mg/mL de aprepitant, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el contenido de las Cápsulas, equivalente a 120 mg de aprepitant, a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar aproximadamente 150 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos, agitando intermitentemente. Enfriar, diluir con *Diluyente* a volumen y pasar a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC
Detector: UV 210 nm
Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm
Temperatura de la columna: 35°
Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: Solución de aptitud del sistema y Solución estándar

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre los picos de desfluoro aprepitant y aprepitant, Solución de aptitud del sistema

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

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra
Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual en la porción de Cápsulas 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 aprepitant de la Solución estándar

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

C_u = concentración nominal de aprepitant en la Solución muestra (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Desfluoro aprepitant	0,85	— ^a
Aprepitant	1,0	—

^a Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales para el medicamento.

^b Los diastereómeros no se separan mediante este procedimiento y se deben identificar basándose en el tiempo de retención del compuesto relacionado A de aprepitant (diastereómero R,R,R), que es un componente de la Solución de aptitud del sistema.

Tabla 2 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Diastereómeros de aprepitant (R,R,R y R,S,S) ^b	1,3	— ^a
Cualquier otra impureza individual	—	0,2
Impurezas totales	—	0,2

^a Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales para el medicamento.

^b Los diastereómeros no se separan mediante este procedimiento y se deben identificar basándose en el tiempo de retención del compuesto relacionado A de aprepitant (diastereómero R,R,R), que es un componente de la Solución de aptitud del sistema.

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 Aprepitant USP
ER Compuesto Relacionado A de Aprepitant USP
Diastereómero R,R,R: 3-[[[(2R,3R)-2-[(R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)morfolino]metil]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona.
C₂₃H₂₁F₇N₄O₃ 534,43
ER Desfluoro Aprepitant USP
5-[[[(2R,3S)-2-[(R)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-fenilmorfolino]metil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona.
C₂₃H₂₂F₆N₄O₃ 516,44