

## Itraconazol, Cápsulas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	31–may–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–ago–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 1
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 1 ha revisado la monografía de Itraconazol, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias distintas a las de la prueba de disolución existente. Se ha incorporado el *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

Además, en la prueba de *Impurezas Orgánicas*, se han eliminado los factores de respuesta relativa en la *Tabla 2* dado que pertenecen a las impurezas del proceso, y se actualizó la nota al pie b para aclarar que las impurezas del proceso no se monitorean ni se incluyen en el cálculo de las impurezas totales.

El Boletín de Revisión de Itraconazol, Cápsulas reemplaza la versión prevista a ser oficial en el *Primer Suplemento de USP 42–NF 37* y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Enlace Científico Sénior–Líder de Equipo (301-230-7426 o [sns@usp.org](mailto:sns@usp.org)).

**Agregar lo siguiente:**

## ▲ Itraconazol, Cápsulas

### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Itraconazol contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ ).

### 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*.
- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución A:** 5,8 g/L de fosfato monobásico de amonio en agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,0. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

**Solución B:** Acetonitrilo y tetrahydrofurano (90:10)

**Fase móvil:** *Solución A* y *Solución B* (45:55)

**Diluyente:** Metanol y tetrahydrofurano (50:50)

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Itraconazol USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

**Solución madre de la muestra:** Nominalmente 1 mg/mL de itraconazol en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad nominalmente equivalente a 100 mg de itraconazol, a partir del contenido de no menos de 20 Cápsulas, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 70 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu$ m.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de itraconazol en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 225 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  15 cm; relleno L1 de 3  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de itraconazol

#### 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 itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ ) 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 itraconazol de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de itraconazol de la *Solución estándar*

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

$C_U$  = concentración nominal de itraconazol en la *Solución muestra* (mg/mL)

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

##### ▲ Prueba 1 (BR 1-Ago-2019)

**Medio:** Lauril sulfato de sodio al 0,25% (p/v) en ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

**Aparato 2:** 75 rpm, con un dispositivo de sumersión de tres puntas

**Tiempo:** 45 min

**Solución madre del estándar:** 0,55 mg/mL de ER Itraconazol USP en ácido acético glacial al 40%. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

**Solución estándar:** 0,02 mg/mL de ER Itraconazol USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Una porción filtrada de la solución en análisis, diluida adecuadamente con *Medio*, hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

**Blanco:** *Medio*

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 260 nm

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% en 5 inyecciones repetidas

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad liberada de itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Cápsula)

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

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

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ )

▲ **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP. Todas las soluciones que contengan itraconazol deben almacenarse en material de vidrio con protección actínica o material de vidrio ámbar y protegerse de la luz.

**Medio:** Fluido gástrico simulado sin enzimas, desgasificado; 900 mL

**Aparato 2:** 100 rpm; con un dispositivo de sumersión

**Tiempo:** 60 min

**Solución madre del estándar:** 0,55 mg/mL de ER Itraconazol USP en metanol, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Itraconazol USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente a aproximadamente el 80% del volumen del matraz. Calentar la solución a 65° en un baño de agua, agitando

intermitentemente, hasta disolver. Diluir con metanol a volumen final.

**Solución estándar:** 0,022 mg/mL de ER Itraconazol USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y diluir con *Medio*, si fuera necesario.

**Blanco:** *Medio*

#### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitud de onda analítica:** 255 nm

#### 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 itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ ), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$A_U$	= absorbancia de la <i>Solución muestra</i>
$A_S$	= absorbancia de la <i>Solución estándar</i>
$C_S$	= concentración de ER Itraconazol USP en la <i>Solución estándar</i> (mg/mL)
$L$	= cantidad declarada (mg/Cápsula)
$V$	= volumen de <i>Medio</i> , 900 mL
$D$	= factor de dilución de la <i>Solución muestra</i> , si aplica

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de itraconazol ( $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ )▲ (BR 1-Ago-2019)

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

#### IMPUREZAS

##### Cambio en la redacción:

##### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución A, Solución B y Diluyente:** Preparar según se indica en la *Valoración*.

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	60	40
25	45	55
40	45	55
42	60	40
50	60	40

**Solución de aptitud del sistema:** 5 mg/mL de ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Itraconazol USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

**Solución estándar:** 0,025 mg/mL de ER Itraconazol USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario, hasta disolver.

**Solución muestra:** Nominalmente 5 mg/mL de itraconazol en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Combinar el contenido de no menos de 20 Cápsulas y transferir una porción nominalmente equivalente a 500 mg de itraconazol a un matraz de 100 mL. Agregar aproximadamente 70 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante 30 minutos, agitando

intermitentemente. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 225 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre itraconazol e isómero *n*-butilo, *Solución de aptitud del sistema*

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

**Desviación estándar relativa:** No más de 10,0%, *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 cualquier impureza individual de la <i>Solución muestra</i>
$r_S$	= respuesta del pico de itraconazol de la <i>Solución estándar</i>
$C_S$	= concentración de ER Itraconazol USP en la <i>Solución estándar</i> (mg/mL)
$C_U$	= concentración nominal de itraconazol en la <i>Solución muestra</i> (mg/mL)

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	▲ (BR 1-Ago-2019)	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Derivado 4-metoxi <sup>a, b</sup>	0,28	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Isómero 4-triazolilo <sup>b, c</sup>	0,64	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Análogo propílico y análogo isopropílico <sup>b, d, e</sup>	0,77	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Epímero <sup>b, f</sup>	0,84	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Itraconazol	1,0	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Isómero <i>n</i> -butilo <sup>b, g</sup>	1,1	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Análogo didioxolanílico <sup>b, h</sup>	1,4	▲ (BR 1-Ago-2019)	—
Cualquier impureza individual no especificada	—	▲ (BR 1-Ago-2019)	0,2

**Tabla 2** (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	▲▲(BR 1-Ago-2019)	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Impurezas totales	—	▲▲(BR 1-Ago-2019)	1,50

<sup>a</sup> 2-sec-Butil-4-[4-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il]fenil]-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona.

<sup>b</sup> Impureza relacionada con el proceso ▲ que se incluye en la tabla solo para fines de identificación. Las impurezas relacionadas con el proceso ▲ (BR 1-Ago-2019) se controlan en el fármaco ▲ y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales del medicamento. ▲ (BR 1-Ago-2019)

<sup>c</sup> 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(4H-1,2,4-Triazol-4-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-sec-butil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

<sup>d</sup> 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

<sup>e</sup> 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-isopropil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

<sup>f</sup> 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-sec-butil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

<sup>g</sup> 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-butil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

<sup>h</sup> Mezcla de 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y 4-(4-[4-[4-((2RS,4SR)-2-[(1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]fenil]piperazin-1-il]fenil)-2-((2SR,4RS)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

### Agregar lo siguiente:

- ▲ **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*. ▲ (BR 1-Ago-2019)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)  
ER Itraconazol USP  
ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Itraconazol USP  
Esta es una mezcla de itraconazol, isómero 4-triazolilo, análogo propílico, epímero, isómero *n*-butilo y análogo didioxolanílico (también se pueden encontrar otras impurezas). ▲ (USP 1-Ago-2019)