

Prasugrel, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	28-may-2021
Fecha Oficial	1-ago-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 2

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 2 ha revisado la monografía de Prasugrel, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 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. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba 2 de Disolución*.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Peerless Basic C18. El tiempo de retención típico para prasugrel es de aproximadamente 3,4 minutos.

El Boletín de Revisión de Prasugrel, Tabletas reemplaza la versión prevista para ser oficial el 1° de agosto de 2021 y será incorporado en una próxima publicación. Se debe tener en cuenta que la Sección 3.10 de las *Advertencias y Requisitos Generales USP-NF* trata la Adopción Temprana. Para preguntas sobre cumplimiento, por favor contactar a la autoridad reglamentaria pertinente.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Donald Min, Científico de Planta (301-230-7457 o ddm@usp.org).

Agregar lo siguiente:

▲Prasugrel, 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-prasugrel-tabs-20210528-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Prasugrel contienen una cantidad de clorhidrato de prasugrel ($C_{20}H_{20}FNO_3S \cdot HCl$) equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de prasugrel ($C_{20}H_{20}FNO_3S$).

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**

Fase móvil: Acetonitrilo y ácido fosfórico al 0,1% (30:70)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 0,55 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Prasugrel USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 70% del volumen del matraz y someter a ultrasonido. Diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,055 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm y usar el filtrado.

Solución madre de la muestra: Nominalmente equivalente a 0,5 mg/mL de prasugrel, que se prepara según se indica a continuación. Transferir Tabletas (no menos de 10) a un matraz volumétrico adecuado, agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 75% del volumen final del matraz y someter a ultrasonido agitando intermitentemente para dispersar las Tabletas completamente. Continuar mezclando con un agitador magnético adecuado durante 30 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm y usar el filtrado.

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 0,05 mg/mL de prasugrel, a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

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

Temperatura de la columna: 45°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2,9 veces el tiempo de retención de prasugrel

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 prasugrel ($C_{20}H_{20}FNO_3S$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• **DISOLUCIÓN** (711)

▲ **Prueba 1** (BR,1-ago-2021)

Solución A: Ácido cítrico 0,023 M, que se prepara disolviendo 4,83 g de ácido cítrico en 1000 mL de agua

Solución B: Fosfato dibásico de sodio anhidro 0,026 M, que se prepara disolviendo 3,69 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 1000 mL de agua

Medio: *Solución A* y *Solución B* (50:50). Ajustar con *Solución A* o *Solución B* a un pH de 4,0; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 20 min

Fase móvil: Acetonitrilo y ácido fosfórico al 0,1% (30:70)

Solución madre del estándar: 0,3 mg/mL de ER

Clorhidrato de Prasugrel USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución estándar

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg/

Tableta: 0,003 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, que se prepara según se indica a continuación. Diluir 4 mL de *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta 200 mL en un recipiente adecuado y mezclar bien. Diluir inmediatamente 5 mL de esta solución con acetonitrilo hasta 10 mL. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Para Tabletas con un contenido declarado de 10 mg/

Tableta: 0,006 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, que se prepara según se indica a continuación. Diluir 4 mL de *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta 100 mL en un recipiente adecuado y mezclar. Diluir inmediatamente 5 mL de esta solución con acetonitrilo hasta 10 mL. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir inmediatamente 5 mL de esta solución con acetonitrilo hasta 10 mL.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 210 nm

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

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL
Tiempo de corrida: No menos de 2,6 veces el tiempo de retención de prasugrel

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 prasugrel (C₂₀H₂₀FNO₃S), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de prasugrel de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de prasugrel de la Solución estándar

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

V = volumen de Medio, 900 mL

M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de prasugrel (C₂₀H₂₀FNO₃S)

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: Solución amortiguadora de citrato fosfato de pH 4,0 (Disolver 4,63 g de fosfato dibásico de sodio dihidrato y 4,83 g de ácido cítrico en 1000 mL de agua. Ajustar con fosfato dibásico de sodio dihidrato 0,2 M o ácido cítrico monohidrato 0,1 M a un pH de 4,0.); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora A: Disolver 1,36 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Ajustar con solución de hidróxido de sodio al 5% a un pH de 6,5.

Solución amortiguadora B: Disolver 1,36 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico al 1% a un pH de 4,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución amortiguadora B (85:15)

Diluyente: Acetonitrilo y Solución amortiguadora A (50:50)

Solución madre del estándar: 0,25 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en Diluyente. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución estándar

Para Tabletas con un contenido declarado de 5 mg/

Tableta: 0,002 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, que se prepara según se indica a continuación. Diluir 5 mL de Solución madre del estándar con Medio hasta 200 mL. Diluir 5 mL de esta solución con Diluyente hasta 15 mL.

Para Tabletas con un contenido declarado de 10 mg/

Tableta: 0,004 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, que se prepara según se indica a continuación. Diluir 5 mL de Solución madre del estándar con Medio hasta 100 mL. Diluir 5 mL de esta solución con Diluyente hasta 15 mL.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar no menos de 7 mL del filtrado.

Diluir inmediatamente 5 mL de esta solución con Diluyente hasta 15 mL.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 205 nm

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

Temperaturas

Muestreador automático: 7°

Columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención de prasugrel

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de prasugrel (C₂₀H₂₀FNO₃S), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times D \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de prasugrel de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de prasugrel de la Solución estándar

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

V = volumen de Medio, 900 mL

M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

D = factor de dilución, 3

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de prasugrel (C₂₀H₂₀FNO₃S)▲ (BR 1-ago-2021)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1**

Solución A: 2,72 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de ácido fosfórico al 0,1%

Solución B: Acetonitrilo y metanol (90:10)

Fase móvil: Ver la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
15	75	25
30	75	25
40	60	40
65	20	80
75	20	80
76	90	10
85	90	10

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución estándar: 0,011 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en *Diluyente*. Puede ser necesario someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución de sensibilidad: 0,5 µg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, a partir de *Solución estándar* en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 1 mg/mL de prasugrel, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 10), equivalente a 25 mg de prasugrel, a un matraz volumétrico de 25 mL. Agregar 15 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante 10 minutos, agitando intermitentemente y manteniendo la temperatura a 20°. Diluir con *Diluyente* a volumen y pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Esta solución se debe preparar en el momento de su uso e inyectar inmediatamente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detectores

Para prasugrel: UV 220 nm

Para prasugrel dicetona: UV 252 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,6 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de sensibilidad*
[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0 a 220 y 252 nm, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% a 220 y 252 nm, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de los productos de degradación especificados o no especificados en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación correspondiente de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de prasugrel de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de prasugrel en la *Solución muestra* (mg/mL)
- F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)
- M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44
- M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

Calcular el porcentaje de prasugrel dicetona en la porción de Tabletas tomada (a 252 nm):

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de prasugrel dicetona de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de prasugrel de la *Solución estándar*

- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- C_U = concentración nominal de prasugrel en la *Solución muestra* (mg/mL)
- F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 2*)
- M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44
- M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Tienotetrahidropiridinona ^{a,b}	0,07	—	—
Acetilnietetrahidropiridinona ^{b,c}	0,17	—	—
Análogo tiol de prasugrel ^d	0,62	1,0	0,33
Desacetil hidroxiprasugrel ^e	0,88	1,64	0,40
Prasugrel	1,00	—	—
Diastereoisómero 1 de desacetil prasugrel ^f	1,32	1,30	1,5
Diastereoisómero 2 de desacetil prasugrel ^f	1,40	1,30	1,8
Prasugrel dicetona ^g	1,55	2,00	0,40
Cualquier producto de degradación no especificado	—	1,0	0,2
Productos de degradación totales ^h	—	—	3,5

^a 5,6,7,7a-Tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2(4H)-ona.

^b Tanto tienotetrahidropiridinona y acetiltienotetrahidropiridinona se analizan mediante *Impurezas Orgánicas, Procedimiento 2*.

^c Acetato de 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-ilo.

^d Ácido (Z)-2-(1-(2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-4-mercaptopiperidin-3-ilideno)acético.

^e 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-7a-hidroxi-5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2(4H)-ona.

^f 5-[2-Ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-5,6,7,7a-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2(4H)-ona. El diastereoisómero 1 de desacetil prasugrel y el diastereoisómero 2 de desacetil prasugrel son un par de diastereómeros.

^g 1-Ciclopropil-2-(2-fluorofenil)etano-1,2-diona.

^h Incluye todas las impurezas, teniendo en cuenta los resultados de *Impurezas Orgánicas, Procedimiento 1* e *Impurezas Orgánicas, Procedimiento 2*.

• IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 2

Solución A: Transferir 1,0 mL de ácido perclórico (aproximadamente al 70%) en 1000 mL de agua.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	94	6

Tabla 3 (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
6	94	6
12	35	65
14	20	80
15	10	90
16	10	90
16,1	94	6
22	94	6

Diluyente: Acetonitrilo y agua (25:75)

Solución madre del estándar: 1,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad apropiada de ER Clorhidrato de Prasugrel USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Diluyente* hasta completar aproximadamente el 60% del volumen del matraz y someter a ultrasonido. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución estándar: 0,011 mg/mL de ER Clorhidrato de Prasugrel USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 1 mg/mL de prasugrel, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 10), equivalente a aproximadamente 25 mg de prasugrel, a un matraz volumétrico de 25 mL. Agregar 15 mL de *Diluyente* y someter a ultrasonido durante 10 minutos, agitando intermitentemente y manteniendo la temperatura a 20°. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución 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 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11 de 5 µm

Temperatura de la columna: 20°

Velocidad de flujo: 1,2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de cada producto de degradación especificado en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada producto de degradación especificado de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de prasugrel de la *Solución estándar*

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

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

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 4*)

M_{r1} = peso molecular de prasugrel, 373,44

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de prasugrel, 409,90

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Tienotetrahidropiridinona	0,27	1,59	0,3
Acetil tienote-trahidropiridina	0,79	0,71	0,3
Prasugrel	1,0	—	—

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

- ▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el *Etiquetado* indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*. ▲ (BR 1-ago-2021)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Prasugrel USP ▲ (USP 1-ago-2021)