

## Aripiprazol, Tabletas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27–mayo–2016
<b>Fecha Oficial</b>	01–junio–2016
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 4
<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 4 ha revisado la monografía de Aripiprazol, Tabletas. El propósito de la revisión es revisar los criterios de aceptación dentro de la prueba de *Impurezas Orgánicas* para incluir medicamentos recientemente aprobados y aclarar la forma de sulfato de sodio requerida en la *Valoración*.

- Corregir la referencia de sulfato de sodio a sulfato de sodio anhidro en la *Solución A* dentro de la *Valoración* y la prueba de *Disolución*.
- Revisar la concentración de la *Solución de estándar interno* dentro de la prueba de *Disolución* de 0,35 µg/mL a 0,67 µg/mL de modo que los tamaños de los picos del estándar interno y de aripiprazol en los cromatogramas de la *Solución muestra* y la *Solución estándar* sean similares.
- Agregar una declaración que indique que no se tomen en cuenta los picos con un área menor al 0,1% del pico de aripiprazol en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.
- Ampliar los criterios de aceptación para compuesto relacionado F de aripiprazol de no más de 0,20% a no más de 0,3% en la Tabla 1.
- Ampliar los criterios de aceptación para compuesto relacionado G de aripiprazol de no más de 0,20% a no más de 0,3% en la Tabla 1.
- Ampliar los criterios de aceptación para cualquier producto de degradación individual no especificado de no más de 0,10% a no más de 0,2% en la Tabla 1.

Además, se han realizado cambios editoriales menores para actualizar la monografía al estilo *USP* vigente.

El Boletín de Revisión de Aripiprazol, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 40–NF 35*.

Para cualquier pregunta sobre este Boletín de Revisión, por favor contactar a Heather Joyce, Ph.D. (301–998–6792 o [hrj@usp.org](mailto:hrj@usp.org).)

Descargar el Boletín de Revisión de Aripiprazol, Tabletas.

**Agregar lo siguiente:**

## ▲Aripiprazol, Tabletas

### DEFINICIÓN

Las Tabletas de Aripiprazol contienen no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ).

### IDENTIFICACIÓN

#### • A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO (197K)

**Estándar:** Agregar 30 mL de acetato de etilo a 30 mg de ER Aripiprazol USP. Agitar durante 10 minutos, centrifugar durante no menos de 5 minutos y pasar el sobrenadante a través de un filtro de membrana adecuado. Agregar 15 mL de agua al filtrado, agitar durante 5 minutos y centrifugar durante no menos de 10 minutos. Transferir 20 mL de la capa superior a un recipiente y agregar sulfato de magnesio anhidro, según sea necesario. Agitar bien, pasar a través de un filtro de membrana adecuado y evaporar el acetato de etilo en un baño de agua bajo presión reducida. Usar el residuo. [NOTA—Una velocidad de centrifugación de 2000 rpm puede ser adecuada.]

**Muestra:** Moler un número adecuado de Tabletas y transferir una porción adecuada de las Tabletas molidas, equivalente a 30 mg de aripiprazol, a un recipiente apropiado. Agregar 30 mL de acetato de etilo, agitar durante 10 minutos, centrifugar durante no menos de 5 minutos y pasar el sobrenadante a través de un filtro de membrana adecuado. Agregar 15 mL de agua al filtrado, agitar durante 5 minutos y centrifugar durante no menos de 10 minutos. Transferir 20 mL de la capa superior a un recipiente y agregar una cantidad adecuada de sulfato de magnesio anhidro. Agitar bien, pasar a través de un filtro de membrana adecuado y evaporar el acetato de etilo en un baño de agua bajo presión reducida. Usar el residuo. [NOTA—Una velocidad de centrifugación de 2000 rpm puede ser adecuada.]

#### Análisis

**Muestras:** Estándar y Muestra

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

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

### VALORACIÓN

#### Cambio en la redacción:

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución A:** 2,8 g/L de sulfato de sodio anhidro. (BR 01-jun-2016) en agua

**Fase móvil:** Acetonitrilo, metanol, *Solución A* y ácido acético glacial (33:11:56:1)

**Solución de estándar interno:** 0,33 mg/mL de ER Propilparabeno USP en *Fase móvil*

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Aripiprazol USP en *Fase móvil*

**Solución estándar:** 0,2 mg/mL de ER Aripiprazol USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 10,0 mL de *Solución madre del estándar* y 10,0 mL de *Solución de estándar interno* a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con *Fase móvil* a volumen.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,2 mg/mL de aripiprazol, a partir de Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Reducir a polvo no menos de 20 Tabletas y transferir una porción adecuada del polvo a

un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Fase móvil* equivalente al 40% del volumen final del matraz y un volumen de *Solución de estándar interno* equivalente al 20% del volumen final del matraz. Agitar durante 10 minutos y diluir con *Fase móvil* a volumen. Centrifugar, si fuera necesario, y pasar el sobrenadante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de no más de 0,5  $\mu$ m, desechar el primer mL del filtrado y usar el filtrado subsiguiente.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 254 nm

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

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

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ L

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

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para aripiprazol y propilparabeno son aproximadamente 1,0 y 1,5, respectivamente.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 8 entre aripiprazol y propilparabeno

**Factor de asimetría:** No más de 1,7 para aripiprazol y para propilparabeno

**Desviación estándar relativa:** No más de 2,0% para el cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno

#### Análisis

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

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$R_U$  = cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno de la *Solución muestra*

$R_S$  = cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno de la *Solución estándar*

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

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

**Criterios de aceptación:** 95,0%–105,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

**Medio:** Solución amortiguadora de ácido clorhídrico de pH 1,2 (Transferir 250 mL de una solución de 14,9 g/L de cloruro de potasio en agua a un matraz volumétrico de 1 litro, agregar 425 mL de ácido clorhídrico 0,2 N. (BR 01-jun-2016) y diluir con agua a volumen. Desgasificar o pasar la solución resultante a través de un filtro empleando vacío.), desgasificado; 900 mL

**Aparato 2:** 60 rpm

**Tiempo:** 30 min

**Procedimiento:** Determinar la cantidad disuelta de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ) como porcentaje de la cantidad declarada, usando el *Procedimiento espectrométrico* o el *Procedimiento cromatográfico* que se describe a continuación.

## 2 Aripiprazol

### Procedimiento espectrométrico

**Solución madre del estándar:** 1 mg/mL de ER Aripiprazol USP en alcohol

**Solución estándar:** (L/900) mg/mL de ER Aripiprazol USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado, desechando los primeros 5 mL del filtrado.

### Condiciones instrumentales

**Modo:** UV

**Longitudes de onda analítica:** 249 y 325 nm

**Longitud de celda:** 1 cm

**Blanco:** *Medio*

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ) 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 a 249 nm menos la absorbancia a 325 nm de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia a 249 nm menos la absorbancia a 325 nm de la *Solución estándar*

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

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

### Procedimiento cromatográfico

**Solución A:** 2,8 g/L de sulfato de sodio anhidro. (BR 01-jun-2016)

**Solución B:** 13,9 g/L de ácido acético glacial y 23,9 g/L de acetato de sodio. (BR 01-jun-2016) en agua

**Fase móvil:** Acetonitrilo, metanol, *Solución A* y ácido acético glacial (40:10:50:1)

**Diluyente:** *Solución B* y metanol (50:50)

**Solución de estándar interno:** 0,67 µg/mL. (BR 01-jun-2016) de ER Propilparabeno USP en *Diluyente*

**Solución madre del estándar A:** 1 mg/mL de ER Aripiprazol USP en *Fase móvil*

**Solución madre del estándar B:** 0,002 mg/mL de ER Aripiprazol USP, a partir de *Solución madre del estándar A* en *Medio* pasada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de no más de 0,5 µm, desechando los primeros 6 mL del filtrado

**Solución estándar:** 0,001 mg/mL de ER Aripiprazol USP, a partir de *Solución madre del estándar B*, que se prepara combinando 5 mL de *Solución madre del estándar B* y 5 mL de *Solución de estándar interno*.

**Solución madre de la muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de no más de 0,5 µm, desechando no menos de los primeros 6 mL del filtrado.

**Solución muestra:** Combinar 2 mL de *Solución madre de la muestra* con 2 mL de *Solución de estándar interno*.

**Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración* excepto en lo siguiente.

**Volumen de inyección:** 100 µL

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

### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para aripiprazol y propilparabeno son aproximadamente 1,0 y 1,8, respectivamente.]

### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 10 entre aripiprazol y propilparabeno

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,5% para el cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la cantidad disuelta de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ) como porcentaje de la cantidad declarada:

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

$R_U$  = cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno de la *Solución muestra*

$R_S$  = cociente de respuesta entre los picos de aripiprazol y propilparabeno de la *Solución estándar*

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

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

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

**Tolerancias:** No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de aripiprazol ( $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ )

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

### IMPUREZAS

#### Cambio en la redacción:

#### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

Proteger las soluciones de la luz.

**Solución amortiguadora:** 9,6 g/L de citrato dibásico de amonio, 1,6 g/L de ácido cítrico y 2,9 g/L de dodecil sulfato de sodio. (BR 01-jun-2016) en agua. Ajustar con 11 g/L de citrato dibásico de amonio en agua. (BR 01-jun-2016) o 9,6 g/L de ácido cítrico anhidro en agua. (BR 01-jun-2016) a un pH de 4,7, si fuera necesario.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (45:55)

**Diluyente:** Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (40:60:1)

**Solución de aptitud del sistema:** 0,5 mg/mL de ER Aripiprazol USP y 0,0005 mg/mL de ER Compuesto Relacionado F de Aripiprazol USP y de ER Compuesto Relacionado G de Aripiprazol USP en *Diluyente*

**Solución muestra:** Nominalmente 0,5 mg/mL de aripiprazol, a partir de *Tabletas*, que se prepara según se indica a continuación. Reducir a polvo no menos de 20 *Tabletas*, transferir una porción adecuada del polvo equivalente a no menos de 4 mg de aripiprazol a un recipiente apropiado y agregar un volumen adecuado de *Diluyente*. Agitar durante 10 minutos y centrifugar, si fuera necesario. Pasar el sobrenadante a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de no más de 0,5 µm, desechar el primer mL del filtrado y usar el filtrado subsiguiente.

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 254 nm

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

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

**Volumen de inyección:** 20 µL

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

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** Solución de aptitud del sistema  
[NOTA—Ver la Tabla 1 para los tiempos de retención relativos.]

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 3 entre compuesto relacionado G de aripiprazol y aripiprazol

**Relación señal-ruido:** No menos de 10 para compuesto relacionado F de aripiprazol y compuesto relacionado G de aripiprazol

**Análisis**

**Muestra:** Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada producto de degradación en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de cada producto de degradación de la Solución muestra

$r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos de la Solución muestra

**Criterios de aceptación:** Ver la Tabla 1. ● No tomar en cuenta los picos menores de 0,1% del pico de aripiprazol. ● (BR 01-jun-2016)

**Tabla 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado F de aripiprazol	0,54	● 0,3 ● (BR 01-jun-2016)
Compuesto relacionado G de aripiprazol	0,81	● 0,3 ● (BR 01-jun-2016)

**Tabla 1 (Continuación)**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Aripiprazol	1,0	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	● 0,2 ● (BR 01-jun-2016)
Productos de degradación totales	—	1,0

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**  
ER Aripiprazol USP  
ER Compuesto Relacionado F de Aripiprazol USP  
1-Óxido de 4-(2,3-diclorofenil)-1-[4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iloxi)butil]piperazina.  
 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_3$  464,38  
ER Compuesto Relacionado G de Aripiprazol USP  
7-{4-[4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il]butoxi}quinolin-2(1H)-ona.  
 $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$  446,37  
ER Propilparabeno USP  
▲ USP39