

Ritonavir, Cápsulas

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 30-mar-2018 |
| Fecha Oficial | 01-abr-2018 |
| Comité de Expertos | Monografías de Medicamentos Químicos 1 |
| 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 1 ha revisado la monografía de Ritonavir, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para un medicamento aprobado por la FDA con condiciones de disolución y tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución vigentes. También se incorpora información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L7 marca Kromasil C8. El tiempo de retención típico de ritonavir es aproximadamente 3,9 minutos.

Además, en los criterios de aceptación de la prueba de *Impurezas Orgánicas* se reemplaza el término “límite de descarte” por “umbral de informe” por uniformidad con el estilo *USP* vigente.

La revisión también requiere un cambio en la numeración de tablas en la sección de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Ritonavir, Cápsulas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 42–NF 37*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Ph.D., Enlace Científico Sénior (301-230-7426 o sns@usp.org).

Ritonavir, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Ritonavir contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de ritonavir ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$).

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*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 4,1 g/L de fosfato monobásico de potasio

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

Fase móvil: Acetonitrilo, metanol, tetrahydrofurano (exento de estabilizantes) y *Solución amortiguadora* (7:4:4:25). Filtrar por separado la *Solución amortiguadora* y los disolventes previamente mezclados antes de combinarlos para preparar la *Fase móvil*.

Solución estándar: 25 µg/mL de ER Ritonavir USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de ritonavir, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número de Cápsulas (no menos de 5), equivalente a 500 mg de ritonavir, a un matraz volumétrico de 500 mL, agregar aproximadamente 250 mL de *Diluyente* y agitar durante al menos 30 minutos o hasta que las Cápsulas se hayan desintegrado visiblemente. Agregar 150 mL de acetonitrilo, dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 25 µg/mL de ritonavir en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

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

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de capacidad: No menos de 15

Factor de asimetría: 0,8–1,2

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ritonavir ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) 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 Ritonavir USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de ritonavir 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 01-abr-2018)

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N con éter laurílico de polioxietileno 10 25 mM, 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: 4,1 g/L de fosfato monobásico de potasio

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (55:45). Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4,0 ± 0,1.

Solución madre del estándar: 5,2 mg/mL de ER Ritonavir USP en metanol

Solución estándar de trabajo: 104 µg/mL de ER Ritonavir USP en *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 240 nm

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

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 25 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de ritonavir ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada de ritonavir (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ritonavir ($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N con éter laurílico de polioxietileno 10 25 mM; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivo de sumersión

Tiempo: 20 y 120 min

Solución A: Agua y ácido fosfórico (98:2)

Solución amortiguadora: Agua ajustada con *Solución A* a un pH de 3,5

Fase móvil: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (500:100:400).

Solución madre del estándar: 0,56 mg/mL de ER Ritonavir USP en metanol

Solución estándar: 0,11 mg/mL de ER Ritonavir 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 con un tamaño de poro de 0,45 µm.

2 Ritonavir

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

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

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,8 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

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 concentración (C_i) de ritonavir

($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

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

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

Calcular la cantidad disuelta de ritonavir

($C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de ritonavir en la porción de muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado i (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada de ritonavir (mg/Cápsula)

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo i (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (min) | Tolerancias (Q) |
|----------------------------|--------------|-----------------|
| 1 | 20 | 20%–40% |
| 2 | 120 | No menos de 80% |

• (BR 01-abr-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

[NOTA—El ritonavir es sensible a los álcalis. Todo el material de vidrio debe enjuagarse previamente con agua destilada antes de su uso para eliminar la contaminación residual por detergentes.]

Solución amortiguadora A: 4,1 g/L de fosfato monobásico de potasio

Solución amortiguadora B: 3,8 g/L de fosfato monobásico de potasio y 0,25 g/L de fosfato dibásico de potasio

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

Solución B: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora A* (65:35)

Solución C: Alcohol butílico y *Solución amortiguadora A* (8:92)

Fase móvil: Acetonitrilo, alcohol butílico, tetrahidrofurano (exento de estabilizantes) y *Solución amortiguadora B* (18:5:8:69). Ajustar el pH aparente a $6,3 \pm 0,1$ con ácido fosfórico 1 M o hidróxido de potasio 1 M, si fuera necesario.

Solución de limpieza: Acetonitrilo, alcohol butílico, tetrahidrofurano (exento de estabilizantes) y *Solución amortiguadora A* (30:8:13:49)

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de ER Ritonavir USP en *Solución A*

Solución estándar: 10 µg/mL de ER Ritonavir USP en *Solución C*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución para identificación de los picos: Transferir 5–10 g, a partir del contenido de las Cápsulas, a un recipiente sellado adecuado. Agregar una cantidad de ácido cítrico equivalente al 1% del peso de las cápsulas tomadas y mezclar hasta disolver. Sellar el recipiente y calentar a 60° durante aproximadamente 24 horas. Transferir aproximadamente 2 g a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Solución B* a volumen. Transferir 5,0 mL de la solución a un tubo de centrifuga de 50 mL, previamente enjuagado con metanol y secado. Agregar 20,0 mL de heptano y sellar el tubo con un tapón. Agitar vigorosamente hasta obtener una emulsión uniforme, asegurándose de ventilar periódicamente. Al centrifugarla, la emulsión formada genera capas distintas. La capa superior (transparente de heptano) y la capa inferior (transparente de solución muestra) están separadas por una capa viscosa y turbia de color blanco. La capa intermedia forma parte de la capa de heptano. Retirar cuidadosamente la capa transparente y la capa intermedia de heptano. Pasar la capa inferior a través de un cartucho de extracción en fase sólida que contenga relleno de intercambio aniónico fuerte en forma de acetato, según se indica a continuación.

Solución madre de la muestra: Nominalmente 2 mg/mL de ritonavir, que se prepara según se indica a continuación. Vaciar el contenido de las Cápsulas (no menos de 6) en un recipiente adecuado, pesar con exactitud y transferir el equivalente a 200 mg de ritonavir a un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver y diluir con *Solución B* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de ritonavir, que se prepara según se indica a continuación. Transferir 25,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con *Solución C* a volumen. Agregar 15,0 mL de esta solución a un tubo de centrifuga de 50 mL, previamente enjuagado con metanol y secado. Agregar 20,0 mL de heptano y sellar el tubo con un tapón. Agitar vigorosamente hasta obtener una emulsión uniforme, asegurándose de ventilar periódicamente. Al centrifugarla, la emulsión formada genera capas distintas. La capa superior (transparente de heptano) y la capa inferior (transparente de solución muestra) están separadas por una capa viscosa y turbia de color blanco. La capa intermedia forma parte de la capa de heptano. Retirar cuidadosamente la capa transparente y la capa intermedia de heptano. Pasar la capa inferior a través de un cartucho de extracción en fase sólida que contenga relleno de intercambio aniónico fuerte en forma de acetato, según se indica a continuación.

Acondicionar un cartucho de extracción en fase sólida con metanol y *Solución B* dos veces y secar durante 10 minutos bajo vacío ligero. Agregar 5,0 mL de solución muestra transparente en el recipiente. Recolectar

la solución muestra lentamente en un matraz volumétrico de 5 mL usando vacío ligero. Diluir con Solución B a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L26 de 3 µm. Lavar la columna después de cada inyección de la Solución para identificación de los picos y cada inyección de la Solución muestra con Solución de limpieza durante aproximadamente 26 minutos y equilibrar con Fase móvil durante aproximadamente 30 minutos. Almacenar en Solución de limpieza después de completar el análisis.

Temperatura de la columna: 60°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: 1,8 veces el tiempo de retención de ritonavir

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de capacidad: No menos de 13

Factor de asimetría: 0,8–1,2

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: Solución para identificación de los picos, Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de cada impureza de la Solución muestra

r_s = respuesta del pico de ritonavir de la Solución estándar

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

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

F = factor de respuesta relativa (ver la **Tabla 2**)

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

Tabla 2 (BR 01-abr-2018)

| Nombre | Retención Relativa | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|--------------------|------------------------------|--|
| Ureidovalina ^{a,b} | 0,03 | — | — |
| N-Deacilvalina ritonavir ^{c,d} | 0,11 | 1,0 | 0,4 |
| Acetamido alcohol ^{b,e} | 0,15 | 1,0 | 0,1 |
| 2,5-Tiazolilmetildicarbamato ^{b,f} | 0,24 | 1,37 | 0,1 |
| Hidroxiritonavir ^{d,g} | 0,36 | 1,0 | 0,2 |
| Hidantoína aminoalcohol ^{d,h} | 0,39 | 0,73 | 0,9 |
| Hidroperóxido de ritonavir ^{d,i} | 0,44 | — | — |
| Aducto de etanol ^{d,j} | 0,45 | 0,66 | 0,3 |
| Derivado de hidantoína-oxazolidinona ^{b,k} | 0,50 | 0,76 | 0,2 |

^a [N-Metil[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]amino]carbonil-L-valina (no se cuantifica con este método debido a interferencias del frente de la fase móvil y del placebo).

^b Impureza del proceso.

^c (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Amino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^d Impureza de degradación.

^e (2S,3S,5S)-5-Acetamido-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^f (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-1,6-difenilhexano-2,5-diidilcarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^g (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[[2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^h (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

ⁱ (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[[2-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (informar como aducto de etanol debido a una posible coelución).

^j (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Etoxicarbonilamino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^k 4-Bencil-5-[(S)-2-(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-3-fenilpropil-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de (4S,5S)-tiazol-5-ilmetilo.

^l (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[[2-Etiltiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^m 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-{(2S,3S,5S)-5-amino-1,6-difenil-2-[(tiazol-5-ilmetoxi)carbonilamino]hexan-3-ilo}.

ⁿ (2S,3S,5S)-(5-t-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (puede coeluir con isobutoxicarbonil aminoalcohol; informar como isobutoxicarbonil aminoalcohol).

^o (2S,3S,5S)-(5-Isobutoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^p (S)-N-[(S)-1-[(4S,5S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-5-il]-3-fenilpropan-2-il]-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamida.

^q 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-isobutilo.

^r (2S,4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^s (2S,3R,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^t (2S,2'S,3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-Carbonilbis(azanodil)bis(3-hidroxi-1,6-difenilhexano-5,2-diil)dicarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^u (2S,3R,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^v (2S,3S,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^w 4,15-Dihidroxi-10-isopropil-8,11-dioxo-3,6,13,16-tetrabencil-2,7,9,12,17-pentaazaocetadecanodioato de (3S,4S,6S,10S,13S,15S,16S)-bis(tiazol-5-ilmetilo).

4 Ritonavir

Tabla 2o (BR 01-abr-2018) (Continuación)

| Nombre | Retención Relativa | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|--------------------|------------------------------|--|
| Análogo etílico ^{b,l} | 0,64 | 1,0 | 0,1 |
| Geo-isómero ^{d,m} | 0,74 | 1,0 | 0,3 |
| BOC-aminoalcohol ^{b,n} | — | — | — |
| Isobutoxicarbonil aminoalcohol ^{b,o} | 0,81 | 0,74 | 0,1 |
| Derivado de oxazolidinona ^{d,p} | 0,87 | 0,53 | 1,0 |
| Éster isobutílico de ureidovalina ^{b,q} | 0,94 | 1,0 | 0,1 |
| Ritonavir | 1,00 | — | — |
| Isómero 4-hidroxi ^{b,r} | 1,05 | 1,0 | 0,1 |
| 3R-Epímero ^{b,s} | 1,11 | 1,0 | 0,3 |
| Derivado de amino alcohol urea ^{b,t} | 1,14 | 1,0 | 0,1 |

^a [N-Metil[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]amino]carbonil-L-valina (no se cuantifica con este método debido a interferencias del frente de la fase móvil y del placebo).

^b Impureza del proceso.

^c (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Amino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^d Impureza de degradación.

^e (2S,3S,5S)-5-Acetamido-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^f (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-1,6-difenilhexano-2,5-diildicarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^g (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil)-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^h (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

ⁱ (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[(2-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil)-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (informar como aducto de etanol debido a una posible coelución).

^j (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Etoxicarbonilamino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^k 4-Bencil-5-[(S)-2-[(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-3-fenilpropil]-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de (4S,5S)-tiazol-5-ilmetilo.

^l (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[(2-Etiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^m 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-[(2S,3S,5S)-5-amino-1,6-difenil-2-[(tiazol-5-ilmetoxi)carbonilamino]hexan-3-ilo].

ⁿ (2S,3S,5S)-(5-t-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (puede coeluir con isobutoxicarbonil aminoalcohol; informar como isobutoxicarbonil aminoalcohol).

^o (2S,3S,5S)-(5-Isobutoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^p (S)-N-[(S)-1-[(4S,5S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-5-il]-3-fenilpropan-2-il]-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamida.

^q 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-isobutilo.

^r (2S,4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^s (2S,3R,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^t (2S,2'S,3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-Carbonilbis(azanodil)bis(3-hidroxi-1,6-difenilhexano-5,2-dil)dicarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^u (2S,3R,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^v (2S,3S,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^w 4,15-Dihidroxi-10-isopropil-8,11-dioxo-3,6,13,16-tetrabencil-2,7,9,12,17-pentaazaoctadecanodioato de (3S,4S,6S,10S,13S,15S,16S)-bis(tiazol-5-ilmetilo).

Tabla 2o (BR 01-abr-2018) (Continuación)

| Nombre | Retención Relativa | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------|--|
| 3R,5R-Diastereómero ^{b,u} | 1,23 | 1,0 | 0,1 |
| 5R-Epímero ^{b,v} | 1,32 | 1,0 | 0,1 |
| Diácil valina urea ^{b,w} | 1,70 | 1,0 | 0,1 |
| Cualquier otra impureza individual | — | — | 0,2 |
| Impurezas totales del proceso | — | — | 0,8 |
| Impurezas totales | — | — | 3,0 |

^a [N-Metil[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]amino]carbonil-L-valina (no se cuantifica con este método debido a interferencias del frente de la fase móvil y del placebo).

^b Impureza del proceso.

^c (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Amino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^d Impureza de degradación.

^e (2S,3S,5S)-5-Acetamido-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^f (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-1,6-difenilhexano-2,5-diildicarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^g (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil)-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^h (2S,3S,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

ⁱ (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[(2-(2-Hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil)-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (informar como aducto de etanol debido a una posible coelución).

^j (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-Etoxicarbonilamino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^k 4-Bencil-5-[(S)-2-[(S)-4-isopropil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-3-fenilpropil]-2-oxooxazolidina-3-carboxilato de (4S,5S)-tiazol-5-ilmetilo.

^l (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-(3-[(2-Etiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^m 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-[(2S,3S,5S)-5-amino-1,6-difenil-2-[(tiazol-5-ilmetoxi)carbonilamino]hexan-3-ilo].

ⁿ (2S,3S,5S)-(5-t-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo (puede coeluir con isobutoxicarbonil aminoalcohol; informar como isobutoxicarbonil aminoalcohol).

^o (2S,3S,5S)-(5-Isobutoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^p (S)-N-[(S)-1-[(4S,5S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-5-il]-3-fenilpropan-2-il]-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamida.

^q 2-{3-[(2-Isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanoato de (S)-isobutilo.

^r (2S,4S,5S)-4-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^s (2S,3R,5S)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^t (2S,2'S,3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-Carbonilbis(azanodil)bis(3-hidroxi-1,6-difenilhexano-5,2-dil)dicarbamato de bis(tiazol-5-ilmetilo).

^u (2S,3R,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^v (2S,3S,5R)-3-Hidroxi-5-[(S)-2-(3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo.

^w 4,15-Dihidroxi-10-isopropil-8,11-dioxo-3,6,13,16-tetrabencil-2,7,9,12,17-pentaazaoctadecanodioato de (3S,4S,6S,10S,13S,15S,16S)-bis(tiazol-5-ilmetilo).

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBAS DE RECuento MICROBIANO (61) y PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS (62):** El recuento total de microorganismos aerobios no excede de 10² ufc/g. Cumplen con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia de *Escherichia coli* y *Salmonella*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a una temperatura entre 2° y 8°.

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 01-abr-2018)

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**
ER Ritonavir USP