

Fenofibrato, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–abr–2019
Fecha Oficial	01–may–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
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 2 ha revisado la monografía de Fenofibrato, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 6* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 6* fue validada usando una columna L1 marca Agilent Zorbax SB-C18. El tiempo de retención típico para fenofibrato es aproximadamente 7,7 minutos.

El Boletín de Revisión de Fenofibrato, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Edith Chang, Enlace Científico Sénior–Líder de Equipo (301-816-8392 o yec@usp.org).

Fenofibrato, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Fenofibrato contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$).

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*.

Agregar lo siguiente:

- **B.** El espectro UV del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.▲ (USP 1-May-2019)

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Usar la *Solución madre de la muestra 2* para Cápsulas cuyo etiquetado indica que cumplen con los requisitos de la *Prueba de Disolución 2*. Para todos los demás productos, usar la *Solución madre de la muestra 1*.

Solución A: 136 mg/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con ácido fosfórico diluido (1 en 10) a un pH de $2,9 \pm 0,05$.

Fase móvil: Metanol y *Solución A* (4:1)

Solución estándar: 67 µg/mL de ER Fenofibrato USP en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra 1: Pesar con exactitud el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar el contenido y transferir una porción pesada del polvo, equivalente a aproximadamente 67 mg de fenofibrato, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 80 mL de *Fase móvil*, someter a ultrasonido durante 10 minutos, mezclar durante 15 minutos y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución madre de la muestra 2 (para Cápsulas cuyo etiquetado indica que cumplen con los requisitos de la *Prueba de Disolución 2*): Pesar el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar el contenido, fundir en un horno a 80° durante no menos de 30 minutos y homogeneizar. Dejar que la muestra se solidifique. Transferir una porción pesada de la muestra, equivalente a aproximadamente 67 mg de fenofibrato, a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en 30 mL de metanol con ayuda de un agitador mecánico durante no menos de 4 horas y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 67 µg/mL de fenofibrato, a partir de la *Solución madre de la muestra* pertinente, en *Fase móvil*. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de difluoruro de polivinilideno (PVDF) con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 285 nm. ▲Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.▲ (USP 1-May-2019)

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 1,5 veces el tiempo de retención del pico de fenofibrato▲ (USP 1-May-2019)

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

▲▲ (USP 1-May-2019)

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 fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$) 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 fenofibrato de la *Solución muestra*

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

C_S = concentración de la *Solución estándar* (µg/mL)

C_U = concentración nominal de la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Lauril sulfato de sodio 0,05 M en agua; 1000 mL, desgasificado

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 40 min

Solución A y Fase móvil: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: $(0,001 \times L)$ mg/mL de ER Fenofibrato USP en *Fase móvil*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 285 nm

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

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL para Cápsulas con un contenido declarado de 67 mg; 5 µL para Cápsulas con un contenido declarado de 134 o 200 mg

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

▲▲ (USP 1-May-2019)

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 fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$)

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

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH $6,8 \pm 0,1$ que contenga 0,1% de pancreatina y 2% de polisorbato 80; 900 mL, desgasificado al vacío

Aparato 2: 75 rpm con dispositivos de sumersión (ver *Disolución 711*), *Figura 2a*)

Tiempo: 2 h

Solución estándar: $(L/1000)$ mg/mL de ER Fenofibrato USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/ Cápsula. En la primera dilución, se puede usar un volumen de metanol que no exceda de 10%, para solubilizar el fenofibrato.

Solución muestra: Pasar 20 mL de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu m$, desechando los primeros 2 mL.

Blanco: *Medio*

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible 857*.)

Modo: Espectrofotometría

Detector: UV 288 nm

Longitud de paso: Celda de flujo de 0,1 cm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$), 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 de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de 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 fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$)

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

Medio: Lauril sulfato de sodio al 0,72% en agua; 1000 mL, desgasificado

Aparato 2: 75 rpm, con dispositivos de sumersión de tres puntas

Tiempo: 30 min

Solución estándar: $(L/10)$ mg/mL de ER Fenofibrato USP en metanol, donde L es la cantidad declarada, en mg/ Cápsula. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 1000 mL y diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu m$. Diluir con *Medio*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible 857*.)

Modo: Espectrofotometría

Detector: UV 290 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$)

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Lauril sulfato de sodio 0,05 M en agua; 1000 mL

Aparato 2: 75 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales o abrazaderas de alambre de tensión constante

Tiempos: 30 minutos para productos con un contenido declarado de 67; 134 y 200 mg; 40 minutos para productos con un contenido declarado de 43 y 130 mg

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Fenofibrato USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Disolver una cantidad adecuada de ER Fenofibrato USP, contenida en un matraz volumétrico adecuado, en un volumen de metanol equivalente a aproximadamente el 6% del volumen total y diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: Preparar soluciones de ER Fenofibrato USP en *Medio*, según se indica en la *Tabla 1*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Tabla 1

Contenido por Cápsula (mg)	Concentración (mg/mL)
67	0,065
130 y 134	0,13
200	0,2
43	0,045

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu m$, desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible 857*.)

Modo: Espectrofotometría

Detector: UV 291 nm

Longitud de paso: Celda de flujo de 0,1 cm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$), 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 de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de fenofibrato ($C_{20}H_{21}ClO_4$)

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que el producto cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Lauril sulfato de sodio 0,025 M en agua; 1000 mL, desgasificado

Aparato 2: 75 rpm, con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempo: 20 min

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Fenofibrato USP en metanol. Someter a ultrasonido si fuera necesario.

Solución estándar: 12,5 µg/mL de ER Fenofibrato USP, que se prepara diluyendo cuantitativamente, a partir de *Solución madre del estándar* 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 µm y desechar los primeros mililitros. Diluir cuantitativamente con *Medio* hasta la concentración nominal, según se indica en la *Tabla 2*.

Tabla 2

Contenido de la Cápsula (mg)	Concentración (µg/mL)
30	12,0
90	13,5

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: Espectrofotometría

Detector: UV 290 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fenofibrato (C₂₀H₂₁ClO₄), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de fenofibrato (C₂₀H₂₁ClO₄)

▲ **Prueba 6:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

La *Prueba de Disolución 6* es adecuada para productos con un contenido declarado de 200 mg de fenofibrato.

Medio, Solución A, Fase móvil y Aptitud del sistema:

Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Aparato 2: 75 rpm, con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempo: 60 min

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Fenofibrato USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Fenofibrato USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 2% del volumen total del matraz y someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de PVDF adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Prueba 1*, excepto en *Tiempo de corrida*.

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención de fenofibrato

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de fenofibrato (C₂₀H₂₁ClO₄), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de fenofibrato (C₂₀H₂₁ClO₄)▲ (BR 1-May-2019)

Cambio en la redacción:

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):

▲ Cumplen con los requisitos.▲ (USP 1-May-2019)

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución A, Fase móvil, Solución estándar, Sistema cromatográfico, Aptitud del sistema y Análisis:

Proceder según se indica en la *Valoración*, excepto que se debe preparar la *Solución madre de la muestra* y la *Solución muestra*, según se indica a continuación.

Solución madre de la muestra: Colocar 1 Cápsula en un matraz volumétrico adecuado, agregar *Solución A* hasta completar el 10%–20% del volumen final y mezclar durante 20 minutos para desintegrar la Cápsula. Llenar el matraz con metanol hasta completar aproximadamente el 80%, someter a ultrasonido durante 10 minutos y mezclar durante 15 minutos. Diluir con metanol a volumen para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 0,4–0,7 mg/mL de fenofibrato, basándose en la cantidad declarada.

Solución muestra: Nominalmente 60–70 µg/mL de fenofibrato, a partir de *Solución madre de la muestra*, en *Fase móvil*. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL.

▲ (USP 1-May-2019)

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Usar la *Solución muestra 2* para Cápsulas cuyo etiquetado indica que cumplen con los requisitos de la *Prueba de Disolución 2*. Para todos los demás productos, usar la *Solución muestra 1*.

Solución A: 136 mg/L de fosfato de potasio. Ajustar con ácido fosfórico diluido (1 en 10) a un pH de 2,9 ± 0,05.

Fase móvil: Metanol y *Solución A* (4:1)

Solución de aptitud del sistema: 0,67 mg/mL de ER Fenofibrato USP y 3,35 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Fenofibrato USP en *Fase móvil*

Solución estándar: 3,35 µg/mL de ER Fenofibrato USP y 3,35 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Fenofibrato USP en *Fase móvil*

Solución de sensibilidad: 0,67 µg/mL de ER Fenofibrato USP y 0,67 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Fenofibrato USP en *Fase móvil*, a partir de *Solución estándar*

Solución muestra 1: Nominalmente 0,67 mg/mL de fenofibrato, que se prepara según se indica a continuación. Pesarse con exactitud el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar el contenido y transferir una porción

pesada del polvo, equivalente a aproximadamente 67 mg de fenofibrato, a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 80 mL de *Fase móvil*, someter a ultrasonido durante 10 minutos, mezclar durante 15 minutos y diluir con *Fase móvil* a volumen. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL.

Solución muestra 2 (para Cápsulas cuyo etiquetado indica que cumplen con los requisitos de la *Prueba de Disolución 2*): Nominalmente 0,67 mg/mL de fenofibrato, que se prepara según se indica a continuación. Pesar el contenido de no menos de 20 Cápsulas. Mezclar el contenido, fundir en un horno a 80° durante no menos de 30 minutos y homogeneizar. Dejar que la muestra se solidifique.

Transferir una porción pesada de la muestra, equivalente a aproximadamente 67 mg de fenofibrato, a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en 30 mL de metanol con ayuda de un agitador mecánico durante no menos de 4 horas y diluir con *Fase móvil* a volumen. Pasar a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 1–2 mL.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 285 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 3 veces el tiempo de retención del pico de fenofibrato ▲ (USP 1-May-2019)

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre fenofibrato y compuesto relacionado B de fenofibrato, *Solución de aptitud del sistema*

▲ ▲ (USP 1-May-2019)

Factor de asimetría: No más de 2,0 para el compuesto relacionado B de fenofibrato, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Relación señal-ruido: No menos de 10 para el pico de fenofibrato, *Solución de sensibilidad*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y la *Solución muestra* pertinente

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado B de fenofibrato 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 compuesto relacionado B de fenofibrato de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado B de fenofibrato de la *Solución estándar*

C_S = concentración de compuesto relacionado B de fenofibrato en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada 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 no especificada de la *Solución muestra*

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

C_S = concentración de fenofibrato en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: No más de 0,5% para el compuesto relacionado B de fenofibrato; no más de 0,2% para cualquier otra impureza no especificada

Impurezas totales: No más de 2,0%

REQUISITOS ADICIONALES

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

• **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Fenofibrato USP

ER Compuesto Relacionado B de Fenofibrato USP

Ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metilpropanoico, o ácido fenofíbrico.

$C_{17}H_{15}ClO_4$ 318,75