

Acetato de Abiraterona, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	18–nov–2019
Fecha Oficial	19–nov–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
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 3 ha revisado la monografía de Acetato de Abiraterona, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba de Disolución 3* fue validada usando una columna con relleno L1 marca Phenomenex Luna C18 (2). El tiempo de retención típico para acetato de abiraterona es aproximadamente 4 minutos.

El Boletín de Revisión de Acetato de Abiraterona, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.¹

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Jane Li, Enlace Científico Asociado (301-230-6345 o Jane.Li@usp.org).

¹ Nota: Actualmente se está proponiendo agregar la *Prueba de Disolución 2* a la monografía de Acetato de Abiraterona, Tabletas bajo el proceso de monografías pendientes.

Acetato de Abiraterona, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Acetato de Abiraterona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de acetato de abiraterona (C₂₆H₃₃NO₂).

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: Acetato de amonio 10 mM en agua

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Acetonitrilo (%)	Etanol (%)
0	50	20	30
40	15	55	30
47	0	20	80
58	0	20	80
60	50	20	30
70	50	20	30

[NOTA—Proteger las soluciones de la luz.]

Solución de aptitud del sistema: 0,625 mg/mL de ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Abiraterona USP en acetonitrilo.

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

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo
Acetato de 7-cetoabiraterona	0,42
Acetato de α-epoxiabiraterona	0,62
Acetato de β-epoxiabiraterona	0,66
Abiraterona	0,69
3-Desoxi-3-acetil abirateron-3-eno	0,85
Acetato de abiraterona	1,0
Abiraterona etil éter	1,18
Abiraterona isopropil éter	1,26
Abiraterona anhidra	1,29
3-Desoxi 3-cloroabiraterona	1,31
O-Clorobutilabiraterona	1,33

Solución estándar: 0,625 mg/mL de ER Acetato de Abiraterona USP en acetonitrilo

Solución muestra: Nominalmente equivalente a 0,625 mg/mL de acetato de abiraterona en acetonitrilo, que se prepara a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo, según se indica a continuación. Transferir el polvo a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 50% del volumen del matraz,

agitar mecánicamente durante 30 minutos y diluir con acetonitrilo 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 la solución transparente para el análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm o arreglo de diodos. [NOTA—Usar un detector de arreglo de diodos para realizar la prueba de *Identificación B*.]

Columna: 3 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 μm

Temperatura de la columna: 15°

Velocidad de flujo: 0,45 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,0 entre los picos de abiraterona anhidra y 3-desoxi 3-cloroabiraterona, *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de acetato de abiraterona (C₂₆H₃₃NO₂) en la porción de Tabletas 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 Acetato de Abiraterona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de acetato de abiraterona 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 19-Nov-2019)

[NOTA—Proteger las soluciones de la luz.]

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de sodio 56,5 mM en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 5 N o ácido fosfórico a un pH de 4,5.

Medio: Lauril sulfato de sodio al 0,25% en *Solución amortiguadora*; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar: 0,3 mg/mL de ER Acetato de Abiraterona USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir ER Acetato de Abiraterona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 4% del volumen del matraz para disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μm. Usar el filtrado.

Fase móvil: Acetonitrilo, ácido fórmico y agua (55: 0,05: 45)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 252 nm

Columna: 4,6 mm × 3 cm; relleno L1 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 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 cantidad disuelta de acetato de abiraterona ($C_{26}H_{33}NO_2$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$(r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de acetato de abiraterona ($C_{26}H_{33}NO_2$)

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

[NOTA—Proteger las soluciones de la luz.]

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de sodio 56,5 mM en agua

Medio: Lauril sulfato de sodio al 0,25% en *Solución amortiguadora*, ajustado con hidróxido de sodio 5 N o ácido fosfórico a un pH de 4,5; 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar: 0,3 mg/mL de ER Acetato de Abiraterona USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir ER Acetato de Abiraterona USP a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de acetonitrilo equivalente al 4% del volumen del matraz para disolver y diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

Fase móvil: Acetonitrilo, ácido fórmico y agua (55:0,05:45)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 252 nm

Columna: 4,6 mm × 3 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,0 mL/min

Volumen de inyección: 10 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 cantidad disuelta de acetato de abiraterona ($C_{26}H_{33}NO_2$), 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 acetato de abiraterona de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de acetato de abiraterona de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada de acetato de abiraterona (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de acetato de abiraterona

($C_{26}H_{33}NO_2$)▲ (BR 19-Nov-2019)

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

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

[NOTA—Proteger las soluciones de la luz.]

Solución A, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema, Solución estándar, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de sensibilidad: 0,3 µg/mL de ER Acetato de Abiraterona USP en acetonitrilo, a partir de *Solución estándar*

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,0 entre los picos de abiraterona anhidra y 3-desoxi 3-cloroabiraterona, *Solución de aptitud del sistema*

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

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar y Solución muestra*

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

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

r_U = área del pico de cada impureza de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de acetato de abiraterona de la *Solución estándar*

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

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

F = factor de respuesta relativa de cada impureza individual (ver la *Tabla 3*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*. No tomar en cuenta los picos menores de 0,05%.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Acetato de 7-cetoabiraterona	0,42	1,4	0,50
Acetato de α-epoxiabiraterona	0,62	0,26	0,80
Acetato de β-epoxiabiraterona	0,66	0,26	0,80
Abiraterona	0,69	1,0	0,40
Acetato de abiraterona	1,0	—	—
Abiraterona etil éter ^a	1,18	—	—

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Abiraterona isopropil éter ^a	1,26	—	—
Impureza no especificada	—	1,0	0,20
Impurezas totales	—	—	2,0

^a Ésta es una impureza del proceso que se controla en la monografía del fármaco. Se incluye en la tabla solo para fines de identificación y no se debe informar en las impurezas totales.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. 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 19-Nov-2019)
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
 - ER Acetato de Abiraterona USP
 - ER Mezcla de Aptitud del Sistema de Abiraterona USP
 - Contiene Acetato de Abiraterona y pequeñas cantidades de lo siguiente:
 - Abiraterona
 - 17-(Piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3β-ol.
 - C₂₄H₃₁NO 349,52

- Abiraterona etil éter
- 3β-Etoxi-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dieno.
- C₂₆H₃₅NO 377,57
- Abiraterona isopropil éter
- 3β-Isopropoxi-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dieno.
- C₂₇H₃₇NO 391,60
- Abiraterona anhidra
- 17-(Piridin-3-il)androsta-3,5,16-trieno.
- C₂₄H₂₉N 331,50
- O-Clorobutilabiraterona
- 3β-(4-Clorobutoxi)-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dieno.
- C₂₈H₃₈ClNO 440,07
- 3-Desoxi-3-acetil abirateron-3-eno
- 1-[17-(Piridin-3-il)androsta-3,5,16-trien-3-il]etanona.
- C₂₆H₃₁NO 373,53
- 3-Desoxi 3-cloroabiraterona
- 3β-Cloro-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dieno.
- C₂₄H₃₀ClN 367,96
- Acetato de α-epoxiabiraterona
- Acetato de 17-(piridin-3-il)-16α,17α-epoxiandrosta-5-en-3β-ilo.
- C₂₆H₃₃NO₃ 407,55
- Acetato de β-epoxiabiraterona
- Acetato de 17-(piridin-3-il)-16β,17β-epoxiandrosta-5-en-3β-ilo.
- C₂₆H₃₃NO₃ 407,55
- Acetato de 7-cetoabiraterona
- Acetato de 7-oxo-17-(piridin-3-il)androsta-5,16-dien-3β-ilo.
- C₂₆H₃₁NO₃