

Bicalutamida, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26–oct–2018
Fecha Oficial	01–nov–2018
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 Bicalutamida, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 3* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

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

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

Bicalutamida, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Bicalutamida contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$).

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*. \blacktriangle_{25} (USP41)

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Tetrahydrofurano, acetonitrilo y agua (20:15:65)

Solución madre de aptitud del sistema: 0,8 mg/mL de ER Bicalutamida USP y 0,4 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Bicalutamida USP en tetrahydrofurano

Solución de aptitud del sistema: 0,04 mg/mL de ER Bicalutamida USP y 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Bicalutamida USP en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de aptitud del sistema*

Solución madre del estándar: 0,8 mg/mL de ER Bicalutamida USP en tetrahydrofurano

Solución estándar: 0,04 mg/mL de ER Bicalutamida USP en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre del estándar*

Cambio en la redacción:

Solución madre de la muestra: 0,5 mg/mL de bicalutamida en tetrahydrofurano, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el equivalente a 50 mg de bicalutamida, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 20), a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 50 mL de tetrahydrofurano y someter a ultrasonido durante no menos de 10 minutos para disolver completamente. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con tetrahydrofurano a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución muestra: 0,04 mg/mL de bicalutamida en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm. \blacktriangle Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 190–400 nm. \blacktriangle_{25} (USP41)

Columna: 5 mm \times 12,5 cm; relleno L1 de 3 μ m

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para bicalutamida y compuesto relacionado B de bicalutamida son 1,0 y 1,1, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: Mayor de 1,9 entre bicalutamida y compuesto relacionado B de bicalutamida

Factor de asimetría: Menos de 1,3 para bicalutamida

Desviación estándar relativa: No más de

$\blacktriangle 1,0\%$ \blacktriangle_{25} (USP41) para bicalutamida

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = área del pico de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Lauril sulfato de sodio al 1,0% p/v en agua; 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Bicalutamida USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir ER Bicalutamida USP a un matraz volumétrico adecuado, disolver en un volumen de tetrahydrofurano equivalente al 1% del volumen final 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 0,45 μ m.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 270 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$), 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 ER Bicalutamida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio* (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$)

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, Aparato 2, Tiempo, Solución estándar, Solución muestra, Condiciones instrumentales y Análisis: Proceder según se indica en *Prueba 1*.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$)

▲ **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 1,0% (p/v) en agua; 1000 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo: 60 min

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Bicalutamida USP en *Medio*, someter a ultrasonido para facilitar la disolución. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros mililitros del filtrado.

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 los primeros mililitros del filtrado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 270 nm

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$), 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 ER Bicalutamida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio* (mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$)▲ (RB 1-Nov-2018)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Procedimiento para uniformidad de contenido

Diluyente: 10 mg/mL de lauril sulfato de sodio en agua

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Bicalutamida USP en *Diluyente*. [NOTA—Disolver ER Bicalutamida USP en un volumen mínimo de tetrahydrofurano antes de diluir con *Diluyente*.]

Solución madre de la muestra: Transferir 1 Tableta a un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 10 mL de agua y someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos. Agregar 80 mL de tetrahydrofurano y someter a ultrasonido durante 30 minutos para disolver completamente la bicalutamida. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con tetrahydrofurano a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Solución muestra: Transferir 10,0 mL de *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Diluyente* a volumen.

Condiciones instrumentales

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

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 270 nm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de bicalutamida ($C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$) en la Tableta tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• LÍMITE DE 4-AMINO-2-(TRIFLUOROMETIL)BENZONITRIL

Fase móvil y Solución de aptitud del sistema: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Bicalutamida USP en tetrahydrofurano

Solución estándar: 0,02 mg/mL de ER Bicalutamida USP en *Fase móvil*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Transferir el equivalente a 50 mg de bicalutamida, a partir de *Tabletas reducidas a polvo* (no menos de 20), a un matraz volumétrico de 25 mL.

Agregar 2 mL de tetrahydrofurano y dejar en reposo durante 5 minutos. Agregar 20 mL de *Fase móvil*, someter a ultrasonido durante 10 minutos y dejar que se enfríe a temperatura ambiente. Diluir con *Fase móvil* a volumen y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 5 mm × 12,5 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperatura de la columna: 50°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo, bicalutamida y compuesto relacionado B de bicalutamida son aproximadamente 0,4; 1,0 y aproximadamente 1,1, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: Mayor de 1,9 entre bicalutamida y compuesto relacionado B de bicalutamida

Factor de asimetría: Menos de 1,3 para bicalutamida
Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para bicalutamida

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo 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 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo de la *Solución muestra*

r_S = área del pico de bicalutamida de la *Solución estándar*

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

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

F = factor de respuesta relativa de 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo, 1,4

Criterios de aceptación: No más de 0,1%

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. 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 Bicalutamida USP
- ER Compuesto Relacionado B de Bicalutamida USP
(*RS*)-*N*-(4-Ciano-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-fluorofenilsulfonyl)-2-hidroxi-2-metilpropanamida.
 $C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$ 430,37