

Dutasterida

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29-dic-2017
Fecha Oficial	01-ene-2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 5
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

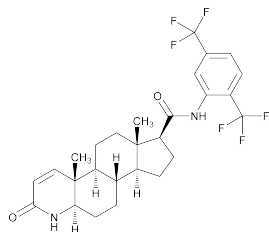
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 5 ha revisado la monografía de Dutasterida.

El propósito de esta revisión es ampliar el límite para la forma hidrato de dutasterida de no más de 1,5% a no más de 2,0%, con el fin de incluir la especificación del patrocinator aprobada por la FDA. Se agregó texto para indicar que se pueden usar los *Métodos Ia* y *Ic* del capítulo <921> para la forma hidrato.

El Boletín de Revisión de Dutasterida reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento* de *USP 41–NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Mary Koleck, Ph.D., Enlace Científico (301-230-7420 o mpk@usp.org.)

Dutasterida



$C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$ 528,53
(5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide;
 $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -Hexafluoro-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-eno-17 β -carboxi-2',5'-xilidida [164656-23-9].

DEFINICIÓN

La Dutasterida contiene no menos de 97,0% y no más de 102,0% de dutasterida ($C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$), calculado con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes.

IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197K) o (197M): Se puede usar (197A).
- **B.** 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

Diluyente: Acetonitrilo y agua (60:40)

Fase móvil: Acetonitrilo, agua y ácido trifluoroacético (52: 48: 0,025)

Solución de aptitud del sistema: 0,5 mg/mL de ER Mezcla de Resolución de Dutasterida USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Dutasterida USP en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Solución muestra: 0,5 mg/mL de Dutasterida en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

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

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: 1,5 veces el tiempo de retención de dutasterida

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 3* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre 17 α -epímero de dutasterida y dutasterida, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de dutasterida ($C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$) en la porción de Dutasterida 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 Dutasterida USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 C_U = concentración de Dutasterida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 97,0%–102,0% con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes

IMPUREZAS

- **RESIDUO DE INCINERACIÓN (281):** No más de 0,1%

- **LÍMITE DE PLATINO**

[NOTA—Realizar esta prueba solo si el platino es una impureza inorgánica conocida del proceso de fabricación.]

Diluyente: Ácido clorhídrico y dimetil sulfóxido (2:98). Preparar en un matraz volumétrico de plástico.

Solución madre del estándar: 10 μ g/mL de platino en *Diluyente*. Preparar diluyendo (1:100) un estándar de platino de 1000 μ g/mL comercialmente disponible.

Solución estándar 1: 1,0 μ g/mL de platino en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución estándar 2: 0,1 μ g/mL de platino en *Diluyente*, a partir de *Solución estándar 1*

Solución muestra: 0,01 g/mL de Dutasterida en *Diluyente*. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroquímica de Plasma* (730).)

Modo: ICP–OES

Longitud de onda analítica: 306,471 nm

Sistema espectrofotométrico: Usar un sistema espectrofotométrico de emisión óptica de plasma inductivamente acoplado y construir una curva de calibración usando la respuesta a partir del *Diluyente*, *Solución estándar 1* y *Solución estándar 2*.

Aptitud del sistema

Muestras: *Diluyente*, *Solución estándar 1* y *Solución estándar 2*

Requisitos de aptitud

Límite de cuantificación: 3 μ g/g para platino
Calcular el límite de cuantificación a partir del *Diluyente*:

$$\text{Resultado} = 10 \times (SD/C_S)$$

SD = desviación estándar de platino obtenida a partir del *Diluyente* (μ g/mL)

C_S = concentración nominal de dutasterida en la *Solución muestra* (g/mL)

Coefficiente de correlación: No menos de 0,99, a partir del *Diluyente*, *Solución estándar 1* y *Solución estándar 2*

Análisis

Muestras: *Diluyente*, *Solución estándar 1*, *Solución estándar 2* y *Solución muestra*

Graficar las respuestas del *Diluyente*, la *Solución estándar 1* y la *Solución estándar 2* en función de su contenido (0; 0,1 y 1,0 μ g/mL) de platino. Determinar la concentración, en μ g/mL, de platino en la *Solución muestra*, a partir de la curva de calibración.

Calcular la concentración, en μ g/g, de platino en la porción de Dutasterida tomada:

$$\text{Resultado} = C_S/C_U$$

C_S = concentración de platino en la *Solución muestra* (μ g/mL)

C_U = concentración de Dutasterida en la *Solución muestra* (g/mL)

2 Dutasterida

Criterios de aceptación: No más de 5 µg/g

• **LÍMITE DE DISOLVENTES RESIDUALES**

Solución madre del estándar: 5 mg/mL de acetonitrilo, de acetato de etilo, de piridina, de tolueno, de dioxano y de *n*-heptano en dimetil sulfóxido

Solución estándar: 10 µg/mL de acetonitrilo, de acetato de etilo, de piridina, de tolueno, de dioxano y de *n*-heptano en dimetil sulfóxido, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: 10 mg/mL de Dutasterida en dimetil sulfóxido

Sistema cromatográfico

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

Modo: Cromatografía de Gases

Detector: Ionización a la llama

Columna: Capilar, de 0,32 mm × 30 m; recubierta con una película de fase G1 de 5 µm

Temperaturas

Inyector: 180°

Detector: 260°

Columna: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Temperatura Inicial (°)	Rampa de Temperatura (°/min)	Temperatura Final (°)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)
50	—	50	3
50	10	200	2

Gas transportador: Helio

Velocidad de flujo: Presión de carga a 12 psi

Flujo en el sistema de inyección dividida: 10 mL/min

Purgado del septo: 2 mL/min

Tipo de inyector: Fase gaseosa

Volumen de muestra: 2 mL

Temperaturas

Muestra: 85°

Aguja: 100°

Línea de transferencia: 110°

Tiempos

Equilibrio: 1 min

Termostatzado: 15 min

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,2 entre los picos de *n*-heptano y dioxano

Desviación estándar relativa: No más de 5% para cada disolvente

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada disolvente en la porción de Dutasterida tomada:

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

r_u = respuesta del pico de cada disolvente de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de cada disolvente de la *Solución estándar*

C_s = concentración de cada disolvente en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración de Dutasterida en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Acetonitrilo	0,30	0,3
Acetato de etilo	0,60	0,2
Dioxano	0,83	0,1
<i>n</i> -Heptano	0,85	0,5
Piridina	0,92	0,2
Tolueno	1,0	0,2

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 1**

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

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Ver la *Tabla 3* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre 17 α -epímero de dutasterida y dutasterida

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

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

$$\text{Resultado} = (r_u/r_r) \times (1/F) \times 100$$

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

r_r = suma de las áreas de todos los picos de la *Solución muestra*

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Ácido dutasterídico ^a	0,10	1,0	0,2
Dutasterida dimetilamida ^b	0,11	1,4	0,2
Éster metílico de dutasterida ^c	0,28	1,0	0,15
Éster etílico de dutasterida ^d	0,39	1,0	0,2
17 α -5-Eno dutasterida ^e	0,90	1,0	0,2
17 α -Epímero de dutasterida	0,93	1,0	0,3
Dutasterida	1,00	—	—
Clorodutasterida ^f	1,15	0,33	0,4

^a Ácido (5 α ,17 β)-3-oxo-4-azaandrosta-1-eno-17-carboxílico.

^b (5 α ,17 β)-*N,N*-Dimetil-3-oxo-4-azaandrosta-1-eno-17-carboxamida.

^c (5 α ,17 β)-3-Oxo-4-azaandrosta-1-eno-17-carboxilato de metilo.

^d (5 α ,17 β)-3-Oxo-4-azaandrosta-1-eno-17-carboxilato de etilo.

^e (17 α)-*N*-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrosta-1,5(6)-dieno-17-carboxamida.

^f (1 α ,5 α ,17 β)-*N*-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-1-cloro-3-oxo-4-azaandrosta-1,5(6)-dieno-17-carboxamida.

^g (17 β)-*N*-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrosta-1,5(6)-dieno-17-carboxamida.

Tabla 3 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
5-Eno dutasteridas ^a	1,20	1,0	0,3
Cualquier otra impureza individual	—	—	0,1

^a Ácido (5 α ,17 β)-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxílico.

^b (5 α ,17 β)-N,N-Dimetil-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida.

^c (5 α ,17 β)-3-Oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxilato de metilo.

^d (5 α ,17 β)-3-Oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxilato de etilo.

^e (17 α)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrost-1,5(6)-dieno-17-carboxamida.

^f (1 α ,5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-1-cloro-3-oxo-4-azaandrostano-17-carboxamida.

^g (17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrost-1,5(6)-dieno-17-carboxamida.

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS, PROCEDIMIENTO 2**

Diluyente, Solución de aptitud del sistema y Solución muestra: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (80:20)

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 220 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L11 de 5 μ m

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: 5 veces el tiempo de retención de dutasterida

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre los picos de α -dímero de dutasterida y β -dímero de dutasterida

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Integrar el pico de dutasterida y todos los picos relacionados con el fármaco que eluyen después del pico de dutasterida.

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

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times (1/F) \times 100$$

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

r_T = suma de las áreas de todos los picos de la *Solución muestra*

F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 4*)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Dutasterida	1,0	—	—
Dihidroductasterida ^a	1,19	1,0	0,15

^a (5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrostano-17-carboxamida.

^b Suma de las impurezas de la *Tabla 3* y la *Tabla 4*.

Tabla 4 (Continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
α -Dímero de dutasterida	3,7	1,0	0,3
β -Dímero de dutasterida	4,3	1,0	0,5
Cualquier otra impureza individual	—	1,0	0,1
Impurezas totales ^b	—	—	2,0

^a (5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrostano-17-carboxamida.

^b Suma de las impurezas de la *Tabla 3* y la *Tabla 4*.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

Cambio en la redacción:

- **DETERMINACIÓN DE AGUA (921), Método I, Método Ic**
Muestra: 100 mg
Análisis: Calentar la *Muestra* en un tubo a 180° durante 4 minutos en una corriente de gas inerte seco.
Criterios de aceptación
Para la forma anhidra: No más de 0,50%
Para la forma hidrato: No más de 2,0%. Para la forma hidrato también se puede usar *Determinación de Agua (921), Método I, Método Ia*. (BR 01-ene-2018)
- **ROTACIÓN ÓPTICA (781S), Procedimientos, Rotación Específica**
Solución muestra: 10 mg/mL en cloroformo y alcohol (98:2)
Criterios de aceptación: +15,0° a +25,0°

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a una temperatura inferior a 30°.
- **ETIQUETADO:** Cuando es la forma hidrato, así lo indica la etiqueta.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Dutasterida USP
ER Mezcla de Resolución de Dutasterida USP
La mezcla contiene Dutasterida y las siguientes impurezas (también pueden estar presentes otras impurezas):
17 α -Epímero de dutasterida: (5 α ,17 α)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida.
C₂₇H₃₀F₆N₂O₂ 528,53
 α -Dímero de dutasterida: [(5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamid-]4-il}[(5 α ,17 α)-3-oxo-4-azaandrost-1-en]-17-il}metanona.
C₄₆H₅₅F₆N₃O₄ 827,94
 β -Dímero de dutasterida: [(5 α ,17 β)-N-[2,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-oxo-4-azaandrost-1-eno-17-carboxamid-]4-il}[(5 α ,17 β)-3-oxo-4-azaandrost-1-en]-17-il}metanona.
C₄₆H₅₅F₆N₃O₄ 827,94