



Dutasterida

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-ene-2017
Fecha Oficial Aplicable	01-feb-2017
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.

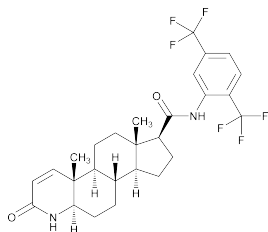
El propósito de esta revisión es incluir una forma hidrato distinta de dutasterida. El Comité de Expertos ha revisado la monografía de Dutasterida para incluir lo siguiente:

- Adición de criterios de aceptación para la forma hidrato en la prueba de *Determinación de Agua*
- La sección de *Etiquetado* fue revisada para incluir la forma hidrato.

El Boletín de Revisión de Dutasterida reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

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 × 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*, la *Solución estándar 1* y la *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*, la *Solución estándar 1* y la *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 acetoni-trilo, de acetato de etilo, de piridina, de tolueno, de dioxano y de *n*-heptano en dimetil sulfóxido

Solución estándar: 10 µg/mL de acetoni-trilo, 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 dime-til 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 en cabeza de la columna a 12 psi

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

Purgado del septo: 2 mL/min

Inyector: Fase gaseosa

Volumen de muestra: 2 mL

Temperaturas

Muestra: 85°

Aguja: 100°

Línea de transferencia: 110°

Tiempos

Equilibración: 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:

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

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 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-azaandro-1-eno-17-carboxílico.

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

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

^d (5 α ,17 β)-3-Oxo-4-azaandro-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-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 dutasterida ^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.

Cambio en la redacción:

• 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 \times 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	—	—
Dihidrodutasterida ^a	1,19	1,0 ^b (BR 01-jun-2016)	0,15
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. ● ERR (01-dic-2016)

^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 hidratada: No más de 1,5% ● (BR 01-feb-2017)

• 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°.

Agregar lo siguiente:

• ETIQUETADO: Cuando es la forma hidratada, así lo indica el etiquetado. ● (BR 01-feb-2017)

• 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-carboxamida]-4-il} {[(5 α ,17 α)-3-oxo-4-azaandrost-1-eno]-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-carboxamida]-4-il} {[(5 α ,17 β)-3-oxo-4-azaandrost-1-eno]-17-il} metanona.

C₄₆H₅₅F₆N₃O₄ 827,94