

Entecavir, Tabletas

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 27-ene-2017 |
| Fecha Oficial Aplicable | 01-feb-2017 |
| Comité de Expertos | Monografías—Medicamentos Químicos 1 |
| 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 1 ha revisado la monografía de Entecavir, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para un medicamento aprobado por la FDA. Este procedimiento analítico se valida usando una columna L1 marca Waters Symmetry C18. El tiempo de retención típico para entecavir es aproximadamente 5,5 minutos.

Asimismo, los cálculos en la *Valoración* y la *Prueba de Disolución 1* se actualizaron para eliminar la corrección de peso molecular, debido a que el certificado del ER Entecavir Monohidrato USP provee el valor declarado para entecavir anhidro.

El Boletín de Revisión de Entecavir, Tabletas 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 Shankari Shivaprasad, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (301-230-7426 o sns@usp.org).

Entecavir, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Entecavir contienen no menos de 90,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de entecavir (C₁₂H₁₅N₅O₃).

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*.

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Acetonitrilo, ácido trifluoroacético y agua (1: 0,1: 99)

Solución B: Acetonitrilo, ácido trifluoroacético y agua (30: 0,1: 70)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*. [NOTA—Los tiempos para el gradiente de elución se establecen en un sistema de HPLC con un volumen de residencia de aproximadamente 1,1 mL.]

Tabla 1

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 3,5 | 100 | 0 |
| 21 | 69 | 31 |
| 24 | 51 | 49 |
| 27 | 0 | 100 |
| 28 | 100 | 0 |
| 35 | 100 | 0 |

Diluyente: Ácido clorhídrico 0,01 N

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Entecavir Monohidrato USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Entecavir Monohidrato USP a un matraz volumétrico apropiado. Disolver en un volumen de metanol equivalente a no más del 20% del volumen del matraz y someter a ultrasonido, si fuera necesario. Diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 10 µg/mL de ER Entecavir Monohidrato USP en *Diluyente*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Nominalmente, 10 µg/mL de entecavir, que se prepara según se indica a continuación. Transferir no menos de 5 Tabletas a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente. Diluir con *Diluyente* a volumen y centrifugar durante 10 minutos. Pasar el sobrenadante a través de un filtro adecuado y usar el filtrado para el análisis.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 10 cm; relleno L1 de 3 µm

Temperaturas

Columna: 30°

Muestreador automático: 4°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 75 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de entecavir (C₁₂H₁₅N₅O₃) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \bullet \bullet \text{ (BR 01-feb-2017)} \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

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

C_U = concentración nominal de entecavir en la *Solución muestra* (mg/mL) • • (BR 01-feb-2017)

Criterios de aceptación: 90,0%–105,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

• **Prueba 1** • (BR 01-feb-2017)

Medio: Fluido intestinal simulado SR sin enzimas; 1000 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Fase móvil: Acetonitrilo y agua (8:92)

Solución madre del estándar: 0,1 mg/mL de ER Entecavir Monohidrato USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Entecavir Monohidrato USP a un matraz adecuado y agregar *Medio* hasta completar aproximadamente el 66% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: Diluir un volumen apropiado de *Solución madre del estándar* en *Medio* hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución muestra*. Preparar en el día de su uso.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

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

2 Entecavir

Aptitud del sistemaMuestra: *Solución estándar***Requisitos de aptitud**

Factor de asimetría: 0,8–1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

AnálisisMuestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*Calcular la cantidad disuelta de entecavir ($C_{12}H_{15}N_5O_3$) 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 entecavir de la *Solución muestra* r_s = respuesta del pico de entecavir de la *Solución estándar* C_s = concentración de ER Entecavir Monohidrato USP en la *Solución estándar* (mg/mL) V = volumen de *Medio*, 1000 mL L = cantidad declarada (mg/Tableta)**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de entecavir ($C_{12}H_{15}N_5O_3$)**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; 1000 mL**Aparato 2:** 50 rpm**Tiempo:** 15 min**Solución amortiguadora:** 2 g/L de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 5,0. Pasar a través de un filtro adecuado.**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (7:93)**Solución madre del estándar:** 0,6 mg/mL de ER Entecavir Monohidrato USP en metanol, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Entecavir Monohidrato USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar metanol hasta completar aproximadamente el 20% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver. Diluir con metanol a volumen.**Solución estándar:** Diluir un volumen apropiado de *Solución madre del estándar* en *Medio* hasta obtener una concentración similar a la de la *Solución muestra*.**Solución muestra:** Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm .**Sistema cromatográfico**(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 254 nm**Columna:** 4,6 mm \times 25 cm; relleno L1 de 5 μm **Temperatura de la columna:** 40°**Velocidad de flujo:** 1 mL/min**Volumen de inyección:** 100 μL **Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de entecavir**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%

AnálisisMuestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*Calcular la cantidad disuelta de entecavir ($C_{12}H_{15}N_5O_3$) 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 entecavir de la *Solución muestra* r_s = respuesta del pico de entecavir de la *Solución estándar* C_s = concentración de ER Entecavir Monohidrato USP en la *Solución estándar* (mg/mL) V = volumen de *Medio*, 1000 mL L = cantidad declarada (mg/Tableta)**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de entecavir ($C_{12}H_{15}N_5O_3$)

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

IMPUREZAS• **IMPUREZAS ORGÁNICAS****Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente, Solución madre del estándar, Solución estándar, Solución muestra, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema:** Proceder según se indica en la *Valoración*.**Análisis**Muestra: *Solución muestra*

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

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

 r_u = respuesta del pico de cada impureza individual de la *Solución muestra* r_T = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra***Criterios de aceptación:** No tomar en cuenta los picos menores de 0,10%.**Impurezas individuales:** No más de 0,5%**Impurezas totales:** No más de 2,0%**PRUEBAS ESPECÍFICAS**

- **PRUEBAS DE RECUENTO MICROBIANO (61) y PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS (62):** El recuento total de microorganismos aerobios es no más de 10^3 ufc/g. El recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras es no más de 10^2 ufc/g. Cumplen con los requisitos de las pruebas para determinar la ausencia de *Escherichia coli*.

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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Entecavir Monohidrato USP