

Clorhidrato de Bendamustina

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22-feb-2019
Fecha Oficial	01-mar-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

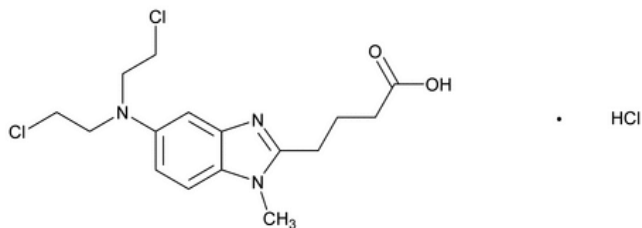
De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Bendamustina. El propósito de la revisión es ampliar los criterios de aceptación del Compuesto relacionado D de bendamustina en la prueba de *Impurezas Orgánicas* de no más de 0,10% a no más de 0,15% para ser coherente con la especificación aprobada por la FDA.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Bendamustina reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Feiwen Mao, Enlace Científico Sénior (301-816-8320 o fm@usp.org).

Agregar lo siguiente:

▲ Clorhidrato de Bendamustina



$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$ 394,72
1*H*-Benzimidazole-2-butanoic acid, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl-, monohydrochloride; Monoclorhidrato del ácido 4-{5-[bis(2-cloroetil)amino]-1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il}butanoico [3543-75-7]. Bendamustina (base libre)

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2$ 358,26
[16506-27-7]. Monohidrato

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ 412,74
[1374784-02-7].

DEFINICIÓN

El Clorhidrato de Bendamustina es anhidro o contiene una molécula de hidratación. La forma anhidra contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de clorhidrato de bendamustina ($C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$), calculado con respecto a la sustancia tal como se encuentra. La forma monohidrato contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de clorhidrato de bendamustina ($C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$), calculado con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes.

IDENTIFICACIÓN

- **A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197): [NOTA—Se pueden usar los métodos descritos en (197K) o (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*.
- **C. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** (191), *Pruebas Químicas de Identificación, Cloruros*

VALORACIÓN

• **PROCEDIMIENTO**

Solución A: Ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) en agua

Solución B: Ácido trifluoroacético al 0,1% (v/v) en acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	93	7
5	93	7
13	73	27
16	73	27
25	43	57
26	10	90
31	10	90
40	93	7

Tabla 1 (continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
45	93	7

Diluyente: 1-Metil-2-pirrolidona y *Solución A* (1:1)

Solución estándar: 4,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Bendamustina USP en *Diluyente*

Solución muestra: 4,2 mg/mL de Clorhidrato de Bendamustina en *Diluyente*

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L60 de 5 μm

Temperaturas

Muestreador automático: 2°–8°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 2 μL

Tiempo de análisis: 25 min

Aptitud del sistema

[NOTA—Se puede aplicar una velocidad de extracción de la jeringa más lenta y una velocidad de muestreo del detector más alta para mejorar la precisión.]

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de clorhidrato de bendamustina ($C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$) en la porción de Clorhidrato de Bendamustina 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 Clorhidrato de Bendamustina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Clorhidrato de Bendamustina en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 98,0%–102,0% con respecto a la sustancia tal como se encuentra para la forma anhidra; 98,0%–102,0% con respecto a la sustancia anhidra y exenta de disolventes para la forma monohidrato.

IMPUREZAS

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

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Fase móvil, Diluyente, Solución estándar, Solución muestra y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema: 4,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Bendamustina USP y 0,02 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Bendamustina USP, de ER Compuesto Relacionado C de Bendamustina USP, de ER Compuesto Relacionado D de Bendamustina USP, de ER Compuesto Relacionado E de Bendamustina USP, de ER Compuesto Relacionado G de Bendamustina USP, de ER Compuesto Relacionado H de Bendamustina USP y de ER Compuesto Relacionado I de Bendamustina USP en *Diluyente*

Solución de sensibilidad: 2 µg/mL de ER Clorhidrato de Bendamustina USP en *Diluyente*, a partir de la *Solución estándar*

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 5 entre los picos de compuesto relacionado G de bendamustina y bendamustina; no menos de 4 entre los picos de compuesto relacionado H de bendamustina y compuesto relacionado I de bendamustina, *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Clorhidrato de Bendamustina tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U / \{\sum [r_U \times (1/F)] + r_S\}) \times (1/F) \times 100$$

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

F = factor de respuesta relativa para cada impureza (ver la *Tabla 2*)

r_S = área del pico de bendamustina de la *Solución muestra*

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,05%.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de bendamustina	0,25	0,76	0,25
Compuesto relacionado C de bendamustina	0,60	0,83	0,20
Compuesto relacionado D de bendamustina	0,69	0,93	▲0,15▲ (BR 1-Mar-2019)
Compuesto relacionado E de bendamustina	0,73	1,2	0,45
Compuesto relacionado G de bendamustina	0,90	3,1	0,35
Bendamustina	1,0	—	—
Compuesto relacionado H de bendamustina	1,15	0,98	0,30
Compuesto relacionado I de bendamustina	1,20	1,1	0,40

Tabla 2 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Cualquier impureza individual no especificada	—	1,0	0,10
Impurezas totales	—	—	1,0

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **DETERMINACIÓN DE AGUA** (921), *Método I*, *Método Ia*: No más de 1,0% para la forma anhidra; 3,0%–5,5% para la forma monohidrato
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** (85): Cumple con los requisitos.
- **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.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Clorhidrato de Bendamustina USP
ER Compuesto Relacionado A de Bendamustina USP
Ácido 4-{5-[bis(2-hidroxi)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoico.
 $C_{16}H_{23}N_3O_4$ 321,38
ER Compuesto Relacionado C de Bendamustina USP
4-{5-[Bis(2-hidroxi)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoato de etilo.
 $C_{18}H_{27}N_3O_4$ 349,43
ER Compuesto Relacionado D de Bendamustina USP
Ácido 4-{5-[(2-cloro)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoico.
 $C_{14}H_{18}ClN_3O_2$ 295,77
ER Compuesto Relacionado E de Bendamustina USP
Ácido 4-{5-[(2-cloro)etil](2-hidroxi)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoico.
 $C_{16}H_{22}ClN_3O_3$ 339,82
ER Compuesto Relacionado G de Bendamustina USP
Ácido 4-[6-(2-cloro)etil]-3,6,7,8-tetrahydro-3-metilimidazo[4,5-h][1,4]benzotiazina-2-il}butanoico.
 $C_{16}H_{20}ClN_3O_2S$ 353,86
ER Compuesto Relacionado H de Bendamustina USP
Ácido 4-[5-({2-[(4-{5-[bis(2-cloro)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoil)oxi]etil}(2-cloro)etil)amino)-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoico.
 $C_{32}H_{41}Cl_3N_6O_4$ 680,07
ER Compuesto Relacionado I de Bendamustina USP
4-{5-[Bis(2-cloro)etil]amino]-1-metil-1H-bencimidazol-2-il}butanoato de etilo.
 $C_{18}H_{25}Cl_2N_3O_2$ 386,32▲₂₅ (USP41)