

Cidofovir, Inyección

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 27–oct–2017 |
| Fecha Oficial | 01–nov–2017 |
| Comité de Expertos | Monografías de 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 Cidofovir, Inyección. El propósito de la revisión es ampliar los criterios de aceptación de la impureza análogo cidofovir uracilo de no más de 5,0% a no más de 6,0% en la prueba de *Impurezas Orgánicas*, con el fin de ajustarse a la especificación aprobada por la FDA para el producto del patrocinador.

Adicionalmente, se han realizado los siguientes cambios:

1. Los cálculos en la *Valoración* y en la prueba de *Impurezas Orgánicas* se han actualizado para eliminar la corrección por peso molecular basada en el valor declarado de cidofovir en el certificado de ER Cidofovir USP.
2. El cálculo en la prueba de *Impurezas Orgánicas* se ha actualizado para incluir el factor de respuesta relativa necesario para calcular las impurezas.

El Boletín de Revisión de Cidofovir, Inyección reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP41–NF36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Ph.D., Enlace Científico Sénior (301-230-7426 o <mailto:sns@usp.org>).

Cidofovir, Inyección

DEFINICIÓN

La Inyección de Cidofovir es una solución acuosa estéril. Contiene una cantidad de cidofovir equivalente a no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de cidofovir anhidro (C₈H₁₄N₃O₆P).

IDENTIFICACIÓN

- A. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA (197U)**
Solución estándar: 7,5 µg/mL de ER Cidofovir USP en agua. Ajustar con hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de 7,5.
Solución muestra: Nominalmente 7,5 µg/mL de cidofovir, a partir de Inyección en agua
Criterios de aceptación: Cumple con los requisitos.
- 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

Cambio en la redacción:

PROCEDIMIENTO

Solución A: Acetonitrilo y agua (40:60)
Solución amortiguadora: Disolver 1,2 g de fosfato dibásico de amonio y 2,0 g de fosfato de tetrabutilammonio en 1 L de agua. Ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 9,2.

Fase móvil: *Solución A* y *Solución amortiguadora* (20:80)

Solución estándar: 0,17 mg/mL de ER Cidofovir USP en agua. [NOTA—0,17 mg/mL de ER Cidofovir USP equivalen a 0,15 mg/mL de cidofovir con respecto a la sustancia anhidra.]

Solución muestra: Nominalmente 0,15 mg/mL de cidofovir, a partir de Inyección en agua

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

Modo: HPLC

Detector: UV 274 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperaturas

Muestreador automático: 10°

Columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 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 cidofovir anhidro (C₈H₁₄N₃O₆P) en la porción de Inyección tomada:

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

r_U = respuesta del pico de cidofovir de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de cidofovir de la *Solución estándar*

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

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

• (BR 01-nov-2017)

Criterios de aceptación: 95,0%–105,0% con respecto a la sustancia anhidra

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

IMPUREZAS ORGÁNICAS

Fase móvil y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración* con un tiempo de corrida de no menos de 4,5 veces el tiempo de retención de cidofovir.

Solución estándar: 0,0015 mg/mL de ER Cidofovir USP en agua

Solución muestra: Nominalmente 1,5 mg/mL de cidofovir anhidro, a partir de Inyección en agua

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \bullet (BR\ 01\text{-nov-}2017) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza individual de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de cidofovir de la *Solución estándar*

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

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

• F = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 1*) • (BR 01-nov-2017)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|------------------------------|--|
| Análogo cidofovir diol ^{a,b} | 0,30 | — | — |
| Compuesto relacionado A de cidofovir ^b | 0,54 | — | — |
| Compuesto relacionado B de cidofovir ^b | 0,63 | — | — |
| Cidofovir | 1,0 | — | — |
| Análogo cidofovir uracilo ^c | 1,4 | 0,56 | 6,0 • (BR 01-nov-2017) |
| Bromocidofovir ^{b,d} | 2,0 | — | — |

^a 1-[(S)-2,3-Dihidroxiopropil]citosina.

^b Se incluyen en la tabla solo para fines de identificación. Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. No se deben incluir en las impurezas totales.

^c 1-[(S)-3-Hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]uracilo.

^d 1-[(S)-3-Bromo-2-(fosfonometoxi)propil]citosina.

2 Cidofovir

Boletín de Revisión
Oficial: 1º de noviembre de 2017

Tabla 1 (Continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Factor de Respuesta Relativa | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|---|------------------------------|------------------------------|--|
| Cualquier impureza individual no especificada | — | — | 0,2 |
| Impurezas totales | — | — | 6,0 |

^a 1-[(S)-2,3-Dihidroxipropil]citosina.

^b Se incluyen en la tabla solo para fines de identificación. Estas son impurezas del proceso que se controlan en el fármaco. No se deben incluir en las impurezas totales.

^c 1-[(S)-3-Hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]uracilo.

^d 1-[(S)-3-Bromo-2-(fosfonometoxi)propil]citosina.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PH (791):** 7,1–7,7
- **PARTÍCULAS EN INYECTABLES (788):** Cumple con los requisitos.

- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS (85):** No más de 1 Unidad USP de Endotoxina/mg de cidofovir anhidro
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD (71):** Cumple con los requisitos.
- **OSMOLALIDAD Y OSMOLARIDAD (785), Osmolaridad:** 550–650 mOsmol/L
- **OTROS REQUISITOS:** Cumple con los requisitos en *Medicamentos Inyectables y en Implantes (1)*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER Cidofovir USP
ER Endotoxina USP