

## Fondaparinux Sódico, Inyección

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	30-oct-2020
<b>Fecha Oficial</b>	1-nov-2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías 3 de Productos Biológicos - Productos Biológicos Complejos y Vacunas

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Monografías 3 de Productos Biológicos - Productos Biológicos Complejos y Vacunas ha revisado la monografía de Fondaparinux Sódico, Inyección. El propósito de la revisión es ampliar los criterios de aceptación del compuesto relacionado C de fondaparinux de no más de 0,4% (p/p) a no más de 0,8% (p/p) para la concentración de 5 mg/mL en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Fondaparinux Sódico, Inyección reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Christy Basha SKM, Enlace Científico (888-887-6654 o [skb@usp.org](mailto:skb@usp.org)).

## Fondaparinux Sódico, Inyección

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-fondaparinux-na-inj-20201030-esp>.

### DEFINICIÓN

La Inyección de Fondaparinux Sódico es una solución estéril de Fondaparinux Sódico en Agua para Inyección a la que se le agrega cloruro de sodio para lograr isotonicidad. Es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.

### 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*.
- B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES, Cloruros (191):** Proceder según se indica en el capítulo. Cumple con los requisitos de la prueba de *Cloruros y Sulfatos (221)*.

### VALORACIÓN

#### PROCEDIMIENTO

**Solución de fosfato 5 mM:** 0,210 g de fosfato monobásico de sodio dihidrato y 0,650 g de fosfato dibásico de sodio dihidrato. Disolver y diluir con agua hasta 1000 mL. El pH es aproximadamente 7,3.

**Solución A:** 15 ± 10 ppm de dimetilsulfóxido (DMSO) en *Solución de fosfato 5 mM* (1 en 67 000, v/v)

**Solución B:** Solución de cloruro de sodio 2,0 M en *Solución de fosfato 5 mM*

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*. [NOTA—Hacer los ajustes necesarios a la *Solución A* y desgasificar la *Fase móvil* antes de usar. El gas disuelto en la solución inyectada puede causar interferencia en la línea base. La desgasificación de la *Fase móvil* es crítica para obtener una relación señal-ruido adecuada y una mayor sensibilidad. Un generador de eluyente<sup>1</sup> instalado entre el inyector y la columna puede reducir la interferencia en la línea base.]

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	50	50
5	50	50
25	5	95
30	5	95
35	50	50
50	50	50

**Solución de aptitud del sistema:** 5,0 mg/mL de ER Mezcla B de Aptitud del Sistema para Fondaparinux Sódico USP

**Solución estándar:** 5,0 mg/mL de ER Fondaparinux Sódico para Valoración USP en agua. Preparar por duplicado.

**Solución de verificación de sensibilidad:** 0,01 mg/mL de ER Fondaparinux Sódico para Valoración USP en agua, a partir de *Solución estándar*

**Solución muestra:** Transferir el contenido de las jeringas prellenadas a un recipiente adecuado y mezclar bien. Diluir con agua, si fuera necesario, hasta obtener una solución de 5,0 mg/mL de fondaparinux sódico.

**Blanco:** Agua

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 210 nm

**Columna:** 4 mm × 25 cm; relleno L46

**Temperatura de la columna:** 25°

**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min

**Volumen de inyección:** 100 µL

### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución de aptitud del sistema*, *Solución estándar*, *Solución de verificación de sensibilidad* y *Blanco*. Inyectar el *Blanco* por duplicado, la *Solución de verificación de sensibilidad* y la *Solución de aptitud del sistema*. Inyectar la *Solución estándar* al menos seis veces consecutivamente.

### Requisitos de aptitud

**Especificidad y deriva de la línea base:** El cromatograma de la segunda inyección del *Blanco* presenta una deriva de la línea base entre 0,00 y 0,02 UA durante 30 minutos. Si fuera necesario, ajustar el contenido de DMSO de la *Fase móvil* hasta lograr una línea base aceptable. El cromatograma de la segunda inyección de *Blanco* no contiene picos entre 3,00 y 30,00 minutos.

**Similitud de los cromatogramas:** El cromatograma de la *Solución de aptitud del sistema* corresponde al cromatograma de referencia provisto con ER Mezcla B de Aptitud del Sistema para Fondaparinux Sódico USP.

**Relación señal-ruido:** No menos de 10 para el pico de fondaparinux en el cromatograma de la *Solución de verificación de sensibilidad*

**Resolución:** No menos de 1,2 entre compuesto relacionado C de fondaparinux y compuesto relacionado D de fondaparinux, *Solución de aptitud del sistema*; no menos de 1,1 entre compuesto relacionado F de fondaparinux y compuesto relacionado G de fondaparinux (ver la *Tabla 2*), *Solución de aptitud del sistema*

**Concordancia de estándares:** La diferencia en los factores de respuesta media para cada *Solución estándar* es no más de 2,0%.

**Desviación estándar relativa:** La desviación estándar relativa porcentual (%RSD, por sus siglas en inglés) del área del pico de fondaparinux calculada en seis inyecciones consecutivas de la *Solución estándar* es no más de 2,0%. El tiempo de retención del pico de fondaparinux debe ser ± 5% del valor medio. La desviación estándar relativa porcentual de los factores de respuesta calculada para las seis inyecciones consecutivas de la *Solución estándar* es no más de 2,0%. La desviación estándar relativa porcentual de los factores de respuesta combinados calculada para todas las inyecciones de la *Solución estándar* es no más de 2,0%. La desviación estándar relativa porcentual de los factores de respuesta promedio para las preparaciones por duplicado de la *Solución estándar* duplicada es no más de 2,0%.

### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*. Inyectar la *Solución estándar* al menos seis veces consecutivamente. Inyectar preparaciones por duplicado de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir los tiempos de retención y las áreas para los picos principales (excluyendo los picos antes de 3,00 y después de 30,00 minutos).

**Cálculos:** Para cada inyección de la *Solución estándar*, calcular un factor de respuesta ( $F_R$ ):

$$F_R = (C_S/r_S)$$

<sup>1</sup> Un generador de eluyente adecuado es Dionex DEGAS EG40/50 (12 × 17 cm, espesor de 2,2 cm).

- $C_s$  = concentración de fondaparinux sódico en la *Solución estándar* (mg/mL)  
 $r_s$  = respuesta del pico de fondaparinux sódico de la *Solución estándar*

Los tiempos de retención relativos (RRT, por sus siglas en inglés) se calculan dividiendo el tiempo de retención del pico por el tiempo de retención de fondaparinux establecido por la *Solución estándar*. Usando el factor de respuesta media ( $F_M$ ), calcular la concentración (mg/mL) de fondaparinux sódico en cada inyección de la *Solución muestra*:

$$\text{Resultado} = F_M \times r_U \times D_U$$

- $F_M$  = factor de respuesta media de la *Solución estándar*  
 $r_U$  = respuesta del pico de fondaparinux sódico de la *Solución muestra*  
 $D_U$  = factor de dilución para la *Solución muestra*, si fuera necesario

**Criterios de aceptación:** 90%–105% (para la inyección de 2,5 mg/0,5 mL) o 95%–105% (para las inyecciones de 5,0 mg/0,4 mL; 7,5 mg/0,6 mL y 10 mg/0,8 mL)

## IMPUREZAS

### • DETERMINACIÓN DE SULFATO LIBRE

[NOTA—Regenerar la columna de intercambio aniónico durante 15 minutos con hidróxido de sodio 0,1 M después de cada inyección de muestra de fondaparinux, seguida de una equilibración con *Fase móvil* durante 21 minutos.]

**Fase móvil:** Solución de carbonato 3 mM, usando 0,106 g de carbonato de sodio y 0,168 g de carbonato ácido de sodio en 1000 mL de agua

**Solución estándar 1:** Preparar una solución de sulfato de 1000 ppm, usando sulfato de sodio anhidro en agua.

**Solución estándar 2:** Preparar una solución de sulfato de 10 ppm diluyendo *Solución estándar 1* en agua.

**Solución de verificación de sensibilidad:** Diluir 1,0 mL de *Solución estándar 2* con agua hasta 5,0 mL.

**Solución de resolución:** 0,100 g de sulfato de sodio anhidro y 0,100 g de cloruro de sodio. Disolver y diluir con agua hasta 100,0 mL. Diluir 1,0 mL con agua hasta 100,0 mL.

**Solución muestra:** Combinar y mezclar el contenido de un número adecuado de jeringas, por triplicado. Diluir 0,8 mL (concentraciones de 5,0 mg/0,4 mL; 7,5 mg/0,6 mL y 10,0 mg/0,8 mL) o 2,0 mL (concentraciones de 1,5 mg/0,3 mL y 2,5 mg/0,5 mL) con agua hasta 5,0 mL.

**Blanco:** Una muestra del agua usada para preparar otras soluciones

### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** Conductividad; intervalo 200  $\mu$ S, corriente del supresor 300 mA

**Columna:** 4,6 mm  $\times$  5 cm; relleno L23, acoplada con un supresor de micromembrana para neutralización<sup>2</sup>

**Temperatura de la columna:** Ambiente

**Disolvente de regeneración para el supresor:** Agua ultrapurificada en dirección de contracorriente

**Velocidad de flujo:** 1,0 mL/min

**Volumen de inyección:** 50  $\mu$ L

**Tiempo de corrida:** 24 min

### Aptitud del sistema

**Muestras:** *Solución estándar 2*, *Solución de verificación de sensibilidad*, *Solución de resolución* y *Blanco*

### Requisitos de aptitud

**Especificidad:** El cromatograma de la segunda inyección de *Blanco* no contiene un pico correspondiente al ión sulfato.

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

**Resolución:** No menos de 10 entre los picos de sulfato y cloruro, *Solución de resolución*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5% de los factores de respuesta en seis inyecciones consecutivas de la *Solución estándar 2*

**Concordancia de estándares:** Diferencia de no más de 5% en los factores de respuesta media para cada inyección de *Solución estándar 2*

**Análisis:** Inyectar el *Blanco* por duplicado, la *Solución de verificación de sensibilidad* y la *Solución de resolución*.

Inyectar la *Solución estándar 2* al menos seis veces consecutivamente. Inyectar preparaciones por triplicado de la *Solución muestra*. Registrar los cromatogramas y medir los tiempos de retención y las áreas para los picos de sulfato encontrados.

**Cálculos:** Para cada inyección de la *Solución estándar 2*, calcular un factor de respuesta ( $F$ ):

$$F = (C_s/r_s)$$

- $C_s$  = concentración de sulfato de sodio en la *Solución estándar 2* (mg/mL)  
 $r_s$  = respuesta del pico de sulfato de la *Solución estándar 2*

Usando el factor de respuesta media ( $F_M$ ), calcular la concentración (% p/p) de sulfato libre en cada inyección de la *Solución muestra*:

$$\text{Resultado} = F_M \times r_U \times D_U \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (100/C)$$

- $F_M$  = factor de respuesta media de la *Solución estándar 2*  
 $r_U$  = respuesta del pico del ión sulfato de la *Solución muestra*  
 $D_U$  = factor de dilución para la *Solución muestra*  
 $M_{r1}$  = peso molecular del ión sulfato, 96,1  
 $M_{r2}$  = peso molecular de sulfato de sodio, 142,0  
 $C$  = concentración nominal de fondaparinux sódico en el contenido de la jeringa

**Criterios de aceptación:** No más de 0,50% (p/p)

### Cambio en la redacción:

#### • IMPUREZAS ORGÁNICAS

**Solución de aptitud del sistema, Solución estándar, Solución de verificación de sensibilidad, Solución muestra y Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

**Muestras:** *Solución de aptitud del sistema, Solución estándar, Solución de verificación de sensibilidad, Solución muestra y Blanco*

Calcular el porcentaje (área/área) de cada impureza individual no especificada para cada inyección de la *Solución muestra*:

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

- $r_U$  = respuesta del pico de cada impureza de la *Solución muestra*  
 $r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos de impurezas de degradación de la *Solución muestra*

<sup>2</sup> Un supresor adecuado es Dionex ASRS 300 4 mm.

$r_s$  = respuesta del pico de fondaparinux sódico de la *Solución muestra*

Tomando en cuenta los factores de respuesta para impurezas especificadas (ver la *Tabla 2*), calcular el contenido individual (% p/p) de los compuestos relacionados B, C y G de fondaparinux especificados:

$$\text{Resultado} = (r_U \times F_i \times 100) / [\{\Sigma(r_U \times F_i)\} + r_s]$$

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

$F_i$  = factor de respuesta relativa para el pico de la impureza individual (factor de respuesta de fondaparinux sódico/factor de respuesta de la impureza individual [ver la *Tabla 2*])

$r_s$  = respuesta del pico de fondaparinux sódico de la *Solución muestra*

Calcular el contenido de producto de degradación total, sumando los valores de contenidos medios sin redondear para los siguientes picos: compuestos relacionados A, B, C, D, F y G de fondaparinux, y cualquier impureza no especificada que no sea una impureza sintética. Excluir los picos por debajo del límite de cuantificación (LOQ) (0,003% p/p para compuesto relacionado B de fondaparinux, 0,002% p/p para compuesto relacionado G de fondaparinux y 0,200% para todos los demás productos de degradación y compuesto relacionado E de fondaparinux).

**Impurezas individuales:** Ver la *Tabla 2*.

**Tabla 2**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de fondaparinux	0,35	1,0	1,0 (área/área)
Compuesto relacionado B de fondaparinux <sup>a</sup>	0,48	70	0,150 (p/p)
Compuesto relacionado C de fondaparinux <sup>b</sup>	0,76	1,0	0,8 (p/p) <sup>▲▲</sup> (BR 1-nov-2020)
Compuesto relacionado D de fondaparinux	0,80	1,0	0,8 (área/área)
Compuesto relacionado E de fondaparinux <sup>c</sup>	0,93	—	0,8 (área/área)
Compuesto relacionado F de fondaparinux <sup>d</sup>	1,29	1,0	2,0 (área/área)

**Tabla 2** (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado G de fondaparinux <sup>e</sup>	1,34	100	0,10 (p/p)
Fondaparinux sódico	—	1,0	—
Individual No Especificada	—	—	0,5 (área/área)
Impurezas totales	—	—	5,0

<sup>a</sup> Sal tetrasódica de O-(4-desoxi-2-O-sulfo- $\alpha$ -L-treo-hex-4-enopiranosiluronato)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-desoxi-6-O-sulfo-2-sulfamino- $\alpha$ -D-glucopiranosido) de metilo.

<sup>b</sup> Sal nonasódica de O-(2-desoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosil)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glucopiranosiluronato)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-desoxi-3,6-di-O-sulfo-2-amino- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopiranosiluronato)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-desoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosido) de metilo.

<sup>c</sup> La impureza sintética se incluye solo para propósitos de identificación y se excluye de los cálculos de impurezas.

<sup>d</sup> El pico del compuesto relacionado F de fondaparinux puede presentarse como un conjunto complejo de picos en la región de tiempo de retención relativo 1,2 a 1,24. Dichos picos, que pueden no estar completamente resueltos entre sí, se presentan antes del pico de compuesto relacionado G de fondaparinux. En tal caso, la integración debe realizarse de modo que todos estos picos estén combinados. Los productos de degradación especificados pueden asignarse mediante referencia al cromatograma del espécimen de la *Solución de aptitud del sistema* relacionado con ER Mezcla B de Aptitud del Sistema para Fondaparinux Sódico USP.

<sup>e</sup> Sal decasódica de 2-desoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O-( $\beta$ -D-glucopiranosiluronato)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-desoxi-3,6-di-O-sulfo-2-(sulfoamino)- $\alpha$ -D-glucopiranosil)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-(2-O-sulfo- $\alpha$ -L-idopiranosiluronato)-(1 $\rightarrow$ 4)-(1,2-didesoxi-6-O-sulfo-2-(sulfoamino)-D-enoglucopiranosido).

#### PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** <85>: No más de 3,3 Unidades USP de Endotoxina/mg de fondaparinux sódico
- **PARTÍCULAS EN INYECTABLES** <788>: Para inyecciones de pequeño volumen, cumple con los requisitos.
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** <71>: Cuando se declara que es estéril, cumple con los requisitos.
- **PH** <791>: 5,0–8,0, en una solución a 20°–25°

#### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases monodosis o multidosis de vidrio Tipo I u otro sistema de envase-cierre validado. Almacenar a una temperatura igual o inferior a 25°.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando la cantidad, en mg, de fondaparinux sódico en el volumen total de contenido.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
ER Fondaparinux Sódico para Valoración USP  
ER Mezcla B de Aptitud del Sistema para Fondaparinux Sódico USP