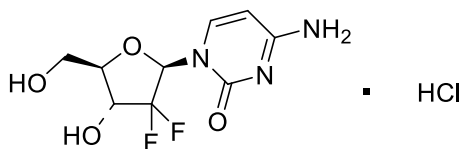


MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
 Correo electrónico: consultas@farmacoepa.org.mx.

GEMCITABINA, CLORHIDRATO DE



C₉H₁₁F₂N₃O₄ · HCl

MM 299.66

Monoclorhidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina(β-isómero)

[122111-03-9]

Contiene no menos de 97.5 % y no más de 101.5 % de clorhidrato de gemcitabina.

Precaución: debe de evitarse la inhalación de partículas de clorhidrato de gemcitabina y el contacto con la piel (Citotóxico).

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Clorhidrato de gemcitabina. Citosina: 4-amino-2-(1H)-pirimidinona. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.

SOLUBILIDAD. Soluble en agua; ligeramente soluble en metanol; casi insoluble en alcohol y en disolventes orgánicos polares.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. El espectro de IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de gemcitabina.

B. MGA 0511. Da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.

ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de la muestra en 100 mL de agua libre de dióxido de carbono; la solución es clara.

COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181. Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución, no debe exceder al de la solución de referencia BY7.

pH. MGA 0701. Entre 2.0 y 3.0. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL.

ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre +43° y +50° a 20°. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL.

SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Criterios de aceptación véase tabla 2.

Preparación para la verificación del sistema, condiciones del equipo y verificación del sistema, proceder como se indica en la Valoración.

Solución A. Preparar una solución diluyendo 13.8 g de fosfato monobásico de sodio y 2.5 mL de ácido fosfórico en 1 L de agua (el pH de esta solución es de 2.4 - 2.6).

Solución B. Metanol.

Fase móvil. Por gradientes de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla 1

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)
0	97	3
8	97	3
13	50	50
20	50	50
25	97	3

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de gemcitabina y SRef de citosina a una concentración de 2.0 µg/mL en agua de cada una.

Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra a una concentración de 2.0 mg/mL en agua.

Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de clorhidrato de citosina en la porción de clorhidrato de gemcitabina tomada a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

A_m = Área bajo el pico de citosina en la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico de citosina en la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de citosina en la preparación de referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de gemcitabina en la preparación de la muestra.

Calcular el porcentaje de cada impureza diferente de citosina en la porción de clorhidrato de gemcitabina tomada a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico de gemcitabina en la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de gemcitabina en la preparación de referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de gemcitabina en la preparación de la muestra.

Tabla 2. Criterios de aceptación

Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterios de aceptación. No más de (%)
Citosina ^a	0.4	0.1
Anómero α de gemcitabina ^b	0.7	0.1
Gemcitabina	1.0	--
Cualquier impureza individual no especificada	--	0.1
Impurezas totales	--	0.2

^a 4-amino-2(1H)-pirimidinona.

^b 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina(anómero α)

RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.

METALES PESADOS. MGA 0561, Método I. No más de 10 ppm.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Fase móvil. Preparar una solución diluyendo 13.8 g de fosfato monobásico de sodio y 2.5 mL de ácido fosfórico en 1 L de agua, ajustar el pH de 2.4-2.6 con ácido fosfórico.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de gemcitabina a una concentración de 0.1 mg/mL en agua.

Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra a una concentración de 0.1 mg/mL en agua.

Preparación para la aptitud del sistema. Transferir 10 mg de clorhidrato de gemcitabina a un vial pequeño, agregar 4 mL de una solución de hidróxido de potasio en metanol a una concentración de 168 mg/mL. Tapar herméticamente y someter a ultrasonido. Calentar a 55 °C durante 6 a 16 horas,

dejar que se enfríe y transferir el contenido a un matraz volumétrico de 100 mL con lavados sucesivos de ácido fosfórico al 1 %. Diluir con ácido fosfórico al 1 % (v/v) a volumen.

Nota: esta solución contiene aproximadamente 0.02 mg/mL del anómero α de gemcitabina.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 275 nm. Columna L7 de 4.6 mm x 25 cm. Velocidad de flujo de 1.2 mL/min.

Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 20 μ L de la preparación para la aptitud del sistema y la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el Procedimiento. El factor de resolución entre el anómero α de gemcitabina y gemcitabina no es menor de 8.0 en la preparación para la verificación del sistema. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones preparación de referencia no es mayor de 1.0 %; el factor de asimetría no es mayor de 1.5 para el pico de gemcitabina en la preparación para la aptitud del sistema.

Procedimiento. Inyectar por separado 20 μ L de la preparación de la muestra y 20 μ L de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de clorhidrato de gemcitabina en la porción tomada a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

A_m = Área bajo el pico de la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico de la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de gemcitabina en la preparación de referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de gemcitabina en la preparación de la muestra.

Nota: si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de *Esterilidad* y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de *Endotoxinas bacterianas*.

ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración por membrana. Cumple los requisitos.

ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.05 UI de endotoxinas por miligramo de gemcitabina.

CONSERVACIÓN En envases herméticos.