

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME)

AV. CASEROS 2161

1264 BUENOS AIRES

FAX 5411-4340-0853

REPUBLICA ARGENTINA

ACICLOVIR

Sustancia de Referencia para Ensayos Físico-Químicos

(Control N° 199041)

2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxietoxi)metil]-6H-purina-6-ona

$C_8H_{11}N_5O_3$

P. Mol.: 225,21

Descripción: polvo blanco cristalino.

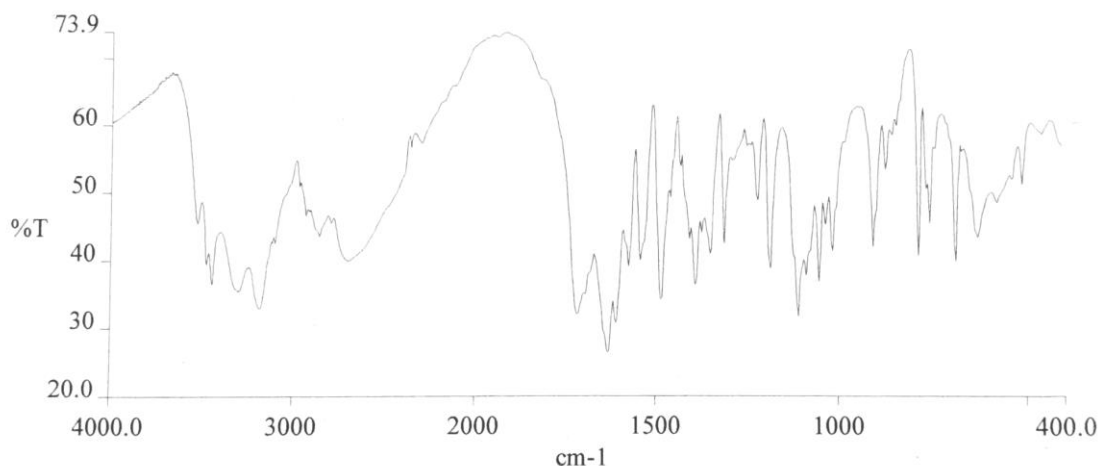
Espectro de absorción infrarrojo:

Droga tal cual.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR, Perkin Elmer, modelo Spectrum BX.



Espectro de absorción ultravioleta:

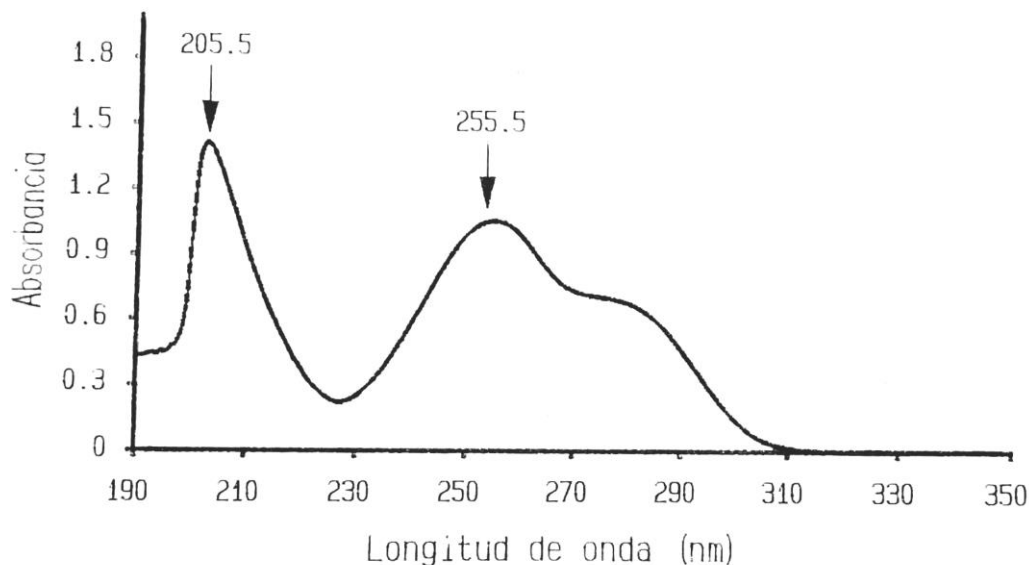
Concentración de la solución: 0,002 % p/v en solución de HCl 0,1 N.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1

Barrido UV entre 190 y 350 nm, efectuado con velocidad media.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2101 PC.



Coefficiente de extinción específica:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit y equipo: ídem "Espectro de absorción ultravioleta".

E 1%, 1 cm = 557,1. Determinado a 255,5 nm y calculado con respecto a la sustancia anhidra (determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,21%).

Contenido de agua: 5,32 % (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 1,37%)

Determinado por coulombimetría.

Equipo: Coulombímetro Metrohm, modelo 652 KF.

Cenizas sulfatadas: $\leq 0,10\%$.

Método: Farmacopea Francesa X Ed.

Cromatografía en capa delgada:

Cromatografía ascendente.

Fase fija: gel de sílice – cromatofolio de gel de sílice 60 F₂₅₄, Merck, Art. 5735.

Fase móvil: cloroformo – metanol - amoníaco (80:20:2) (USP XIII Ed.)

Disolvente de la muestra y de los testigos de impurezas: dimetilsulfóxido.

Volumen sembrado de las soluciones: 10 μ l.

Sustancia A (muestra): Aciclovir.

Concentración de la solución A: 50 mg/ml.

Cantidad sembrada de A: 500 μ g.

Sustancia B (testigo de posible impureza): 9-(2-acetoxietoximetil) guanina.

Concentración de la solución B: 0,1 mg/ml.

Cantidad sembrada de B: 1 μ g.

Sustancia C (testigo de posible impureza): N-acetil-9-(2-acetoxietoximetil) guanina.

Concentración de la solución C: 0,1 mg/ml.

Cantidad sembrada de C: 1 μ g.

Condiciones de desarrollo: cámara revestida interiormente con papel de filtro, saturada durante 3 horas y corrida de 16 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: Luz UV de 254 nm.

Resultado: Rf de la mancha principal \cong 0,10.

Rf de 9-(2-acetoxietoximetil) guanina \cong 0,21.

Rf de N-acetil-9-(2-acetoxietoximetil) guanina \cong 0,45.

Para la cantidad sembrada de A no se detecta la presencia de manchas secundarias; consecuentemente la presencia de las eventuales impurezas correspondientes a cada uno de los testigos es inferior al 0,2%.

Estimación del contenido de guanina por cromatografía en capa delgada:

Cromatografía ascendente.

Fase fija: celulosa – cromatofolio de celulosa F₂₅₄, Merck, Art. 5565.

Fase móvil: sulfato de amonio (5% p/v) – amoníaco – 1-propanol (60:30:10)
(Farmacopea Británica 1993)

Disolvente de la muestra y de los testigos de la impureza: NaOH 0,1 N.

Volumen sembrado de las soluciones: 25 μ l.

Sustancia A (muestra): Aciclovir.

Concentración de la solución A: 20 mg/ml.

Cantidad sembrada de A: 500 μ g.

Sustancia B (testigo de posible impureza): Guanina.

Concentración de la solución B₁: 0,04 mg/ml.

Cantidad sembrada de b₁: 1 μ g.

Concentración de la solución B₂: 0,07 mg/ml.

Cantidad sembrada de b₂: 1,75 μ g.

Concentración de la solución B₃: 0,14 mg/ml.

Cantidad sembrada de b₃: 3,5 μ g.

Condiciones de desarrollo: cámara revestida interiormente con papel de filtro, saturada durante 3 horas y corrida de 15 cm a partir del punto de siembra.

Revelador: Luz UV de 254 nm.

Resultado: Rf de la mancha principal \cong 0,70.

Para la cantidad sembrada A se detecta la mancha principal y una impureza de Rf \cong 0,44 correspondiente a guanina.

El contenido de guanina ha sido estimado entre 0,20% y 0,35%, por comparación de la intensidad de la mancha de la impureza con las intensidades de las manchas de los testigos sembrados b₁ y b₂.

Determinación del contenido de guanina por cromatografía líquida de alta performance:

Equipo: cromatógrafo líquido de alta performance Shimadzu, modelo LC 10A, con procesador de datos Shimadzu, modelo C-R7Ae plus.

Columna: Phenomenex (Maxsil), RP 18; longitud: 25cm; diámetro de partículas: 5 μ m.

Longitud de onda: 254 nm.

Temperatura: ambiente.

Fase móvil: Solución A – agua bidestilada (20:80).

Preparación de la solución A: ácido acético glacial al 0,5% v/v, en agua bidestilada.

Flujo: 1,7 ml/minuto.

Concentración de la solución de la muestra (Aciclovir): 0,1 mg/ml.

Preparación de la solución de la muestra: pesar exactamente alrededor de 50 mg de aciclovir, disolver con 10 ml de NaOH 0,1 N y diluir a 100 ml con agua destilada.

De esta solución tomar una alícuota de 5 ml y diluir a 25 ml con NaOH 0,01 N.

Concentración de la solución del testigo (guanina): 0,7 μ g/ml.

Preparación de la solución del testigo: pesar exactamente alrededor de 8,75 mg de guanina, disolver con 50 ml de NaOH 0,1 N y diluir a 500 ml con agua destilada.

De esta solución tomar una alícuota de 2 ml y diluir a 50 ml con NaOH 0,01 N.

Volumen inyectado (para muestra y testigo): 20 μ l.

Tiempo de retención aproximados.

Guanina: 4,8 minutos.

Aciclovir: 14,6 minutos.

Contenido de guanina: 0,26% (determinaciones efectuadas: 7; coeficiente de variación: 1,35%).

Valoración: 100,0 %, calculado sobre la sustancia anhidra (Determinaciones efectuadas: 12; coeficiente de variación: 0,16).

Método: titulación potenciométrica en medio no acuoso con solución de HClO_4 0,05 N

Disolvente de la muestra: 50 ml de ácido acético glacial.

Equipo: titulador automático Metrohm, modelo Titrino DMS 716.

Electrodo de referencia: Ag/AgCl, Metrohm EA 440

Electrodo indicador de vidrio, Metrohm EA 109.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse al abrigo de la luz, en envase herméticamente cerrado, a $5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso: la Sustancia de Referencia Aciclovir está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos físico-químicos y no debe ser utilizada para consumo humano o animal.

El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.