

## Cidofovir

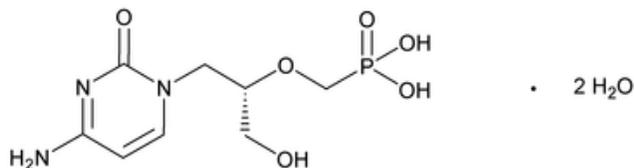
<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	31–may–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–jun–2019
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 1
<b>Motivo de la Revisión</b>	Cumplimiento

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. El propósito de esta revisión es eliminar la prueba de *Residuo de Incineración* basado en los comentarios recibidos con datos de apoyo indicando que la prueba no es adecuada para compuestos fosforados.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Enlace Científico Sénior–Líder de Equipo (301-230-7426 o [sns@usp.org](mailto:sns@usp.org)).

## Cidofovir



$C_8H_{14}N_3O_6P \cdot 2H_2O$  315,22

Phosphonic acid, [[2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]-, dihydrate, (S)-; 1-[(S)-3-Hidroxi-2-(fosfonilmetoxi)propil]citosina dihidrato [149394-66-1].

Anhidro

$C_8H_{14}N_3O_6P$  279,19  
[113852-37-2].

### DEFINICIÓN

El Cidofovir contiene no menos de 98,0% y no más de 102,0% de cidofovir ( $C_8H_{14}N_3O_6P$ ), calculado con respecto a la sustancia anhidra.

### IDENTIFICACIÓN

- A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO** (197K)
- B.** El tiempo de retención de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

### VALORACIÓN

#### PROCEDIMIENTO

[NOTA—Las soluciones que contienen cidofovir permanecen estables a temperatura ambiente durante 8 horas.]

**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 tetrabutilamonio en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 9,2.

**Fase móvil:** *Solución A* y *Solución amortiguadora* (22:78)

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de ER Cidofovir USP en agua

**Solución muestra:** 0,1 mg/mL de Cidofovir 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

**Temperatura de la 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:** 0,8–1,5

**Desviación estándar relativa:** No más de 0,73%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cidofovir ( $C_8H_{14}N_3O_6P$ ) en la porción de Cidofovir 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 Cidofovir USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

$C_U$  = concentración de Cidofovir en la *Solución muestra* (mg/mL)

**Criterios de aceptación:** 98,0%–102,0% con respecto a la sustancia anhidra

### IMPUREZAS

#### Eliminar lo siguiente:

#### ▲ RESIDUO DE INCINERACIÓN (281)

**Análisis:** Llevar a cabo la incineración a  $850 \pm 50^\circ$ ; los crisoles de sílice son adecuados.

**Criterios de aceptación:** No más de 0,5% ▲ (BR 1-Jun-2019)

#### ● IMPUREZAS ORGÁNICAS

[NOTA—Las soluciones que contienen cidofovir permanecen estables a temperatura ambiente durante 8 horas.]

**Fase móvil y Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración* con un tiempo de corrida de cuatro veces el tiempo de retención de cidofovir.

**Solución de aptitud del sistema:** 1,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Cidofovir USP y de ER Compuesto Relacionado B de Cidofovir USP en agua

**Solución estándar:** 0,001 mg/mL de ER Cidofovir USP en agua

**Solución muestra:** 1 mg/mL de Cidofovir en agua

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 1* para tiempos de retención relativos.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de cidofovir y compuesto relacionado B de cidofovir, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5%, *Solución estándar*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

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

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (1/F) \times 100$$

$r_U$  = 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 de Cidofovir en la *Solución muestra* (mg/mL)

$F$  = factor de respuesta relativa (ver la *Tabla 1*)

#### Criterios de aceptación

**Impurezas individuales:** Ver la *Tabla 1*. No tomar en cuenta los picos de impurezas menores de 0,02%.

**Tabla 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Análogo cidofovir diol <sup>a</sup>	0,30	1,3	0,15
Compuesto relacionado A de cidofovir	0,54	0,74	0,15
Compuesto relacionado B de cidofovir	0,63	0,69	0,15
Cidofovir	1,0	—	—

Tabla 1 (continuación)

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Análogo cidofovir uracilo <sup>b</sup>	1,4	0,56	0,15
Bromocidofovir <sup>c</sup>	2,0	0,62	0,15
Cualquier impureza individual no especificada	—	1,0	0,10
Impurezas totales	—	—	1,0

<sup>a</sup> 1-[(S)-2,3-Dihidroxiopropil]citosina.

<sup>b</sup> 1-[(S)-3-Hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]uracilo.

<sup>c</sup> 1-[(S)-3-Bromo-2-(fosfonometoxi)propil]citosina.

#### • PUREZA ENANTIOMÉRICA

**Fase móvil:** Disolver 1,0 g de sulfato cúprico en 1 litro de agua. Agregar 1,32 g de L-fenilalanina y someter a ultrasonido hasta disolver.

**Solución de aptitud del sistema:** 1 mg/mL de ER Cidofovir USP y 0,01 mg/mL de ER Enantiómero de Cidofovir USP en agua

**Solución estándar:** 0,01 mg/mL de ER Enantiómero de Cidofovir USP en agua

**Solución muestra:** 1 mg/mL de Cidofovir en agua

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 280 nm

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

#### Temperaturas

**Muestreador automático:** 15°

**Columna:** 15°

**Velocidad de flujo:** 0,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

**Tiempo de corrida:** Dos veces el tiempo de retención de cidofovir

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos típicos para cidofovir y enantiómero de cidofovir son 1,0 y 1,3, respectivamente.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2,0 entre cidofovir y enantiómero de cidofovir, Solución de aptitud del sistema

**Desviación estándar relativa:** No más de 5%, Solución estándar

#### Análisis

**Muestras:** Solución estándar y Solución muestra

Calcular el porcentaje de enantiómero de cidofovir en la porción de Cidofovir tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de enantiómero de cidofovir de la Solución muestra

$r_S$  = respuesta del pico de enantiómero de cidofovir de la Solución estándar

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

$C_U$  = concentración de Cidofovir en la Solución muestra (mg/mL)

**Criterios de aceptación:** No más de 1,0%

#### PRUEBAS ESPECÍFICAS

• **PRUEBAS DE RECuento MICROBIANO (61) y PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS (62):** El recuento total de microorganismos aerobios es no más de  $10^2$  ufc/g. El recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras es no más de  $10^1$  ufc/g.

• **DETERMINACIÓN DE AGUA (921), Método I, Método la Muestra:** 0,2 g

**Criterios de aceptación:** 10,5%–12,5%

• **PH (791)**

**Solución muestra:** 1 g en 100 mL de agua

**Criterios de aceptación:** 2,5–4,5

#### REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables a temperatura ambiente controlada.

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**

ER Cidofovir USP

ER Enantiómero de Cidofovir USP

1-[(R)-3-Hidroxi-2-(fosfonometoxi)propil]citosina dihidrato.

$C_8H_{14}N_3O_6P \cdot 2H_2O$  315,22

ER Compuesto Relacionado A de Cidofovir USP

1-[(S)-3-Hidroxi-2-(O-etilfosfonometoxi)propil]citosina.

$C_{10}H_{18}N_3O_6P$  307,24

ER Compuesto Relacionado B de Cidofovir USP

Clorhidrato de 1-[(S)-3-hidroxi-2-(O,O-dietilfosfonometoxi)propil]citosina.

$C_{12}H_{22}N_3O_6P \cdot HCl$  371,76