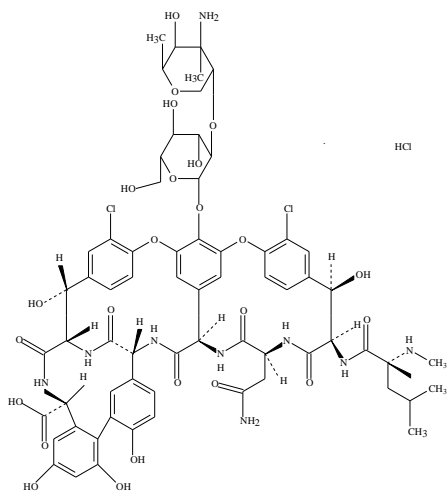


# VANCOMICINA, CLORHIDRATO DE



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$  PM: 1485,71 1404-93-9

**Definición** - Clorhidrato de Vancomicina es Monoclorhidrato de (S<sub>a</sub>)-(3S,6R,7R,22R,23S,26S,36R,38aR)-44 [[2-O-(3-amino-2,3,6-trideoxi-3-C-metil- $\alpha$ -L-lixo-hexapiranosil)- $\beta$ -D-glucopiranosil]oxi]-3-(carbamoilmetil)-10,19-dicloro-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahidro- $\alpha$ -7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(2R)-4-metil-2-(metilamino)]valeramido]-2,5,24,38,39-pentoxo-22H-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno.1H,16H-[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino[4,5-m][10,2,16]benzoxadiazaciotetracosina-26-ácido carboxílico. Es la sal (Clorhidrato) de una clase de Vancomicina, sustancia producida por el crecimiento de *Streptomyces orientalis* (Fam. Streptomycetaceae), o una mezcla de dos o más de tales sales. Debe tener una potencia equivalente a no menos de 900  $\mu$ g de vancomicina por mg, calculado sobre la sustancia anhidra y debe cumplir con las siguientes especificaciones.

**Caracteres generales** - Polvo blanco, casi blanco o tostado a marrón, que fluye con facilidad. Fácilmente soluble en agua, insoluble en éter y en cloroformo.

**Sustancias de referencia** - Clorhidrato de Vancomicina SR-FA. Vancomicina B con Monodesclorovancomicina SR-FA.

## CONSERVACIÓN

En envases de cierre perfecto.

## ENSAYOS

### Identificación

Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida.*

### Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 4,5 determinado sobre una solución de aproximadamente 50 mg por mL.

### Determinación de agua <120>

*Titulación volumétrica directa.* No más de 5,0 %.

### Límite de Monodesclorovancomicina

**Sistema cromatográfico** - Emplear un equipo para cromatografía de líquidos con un detector ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de 25 cm  $\times$  4,6 mm con fase estacionaria constituida por octadecilsilano químicamente unido a partículas porosas de sílice de 5  $\mu$ m de diámetro. El caudal debe ser aproximadamente 1,5 mL por minuto.

**Fase móvil** - Disolver 2,2 g de heptanosulfonato ácido de sodio en 500 mL de agua, agregar 125 mL de acetonitrilo, 10 mL de ácido acético, y diluir a 1 litro con agua.

**Solución de lavado** - 10 % de acetonitrilo en agua. (Utilizar para el lavado de la aguja y la columna).

**Solución de resolución** - Preparar una solución de Vancomicina B con Monodesclorovancomicina SR-FA que contenga 1 mg de Vancomicina B por mL en agua.

**Solución estándar** - Preparar una solución a partir de la *Solución de resolución* que contenga 50  $\mu$ g por mL de Vancomicina B.

**Solución muestra** - Preparar una solución que contenga 1 mg de Clorhidrato de Vancomicina por mL en agua.

**Solución blanco** - Agua.

[NOTA 1: la *Solución de resolución*, la *Solución estándar* y la *Solución muestra* deben ser refrigeradas inmediatamente luego de su preparación y durante el análisis. Estas soluciones son estables por 4 días cuando son refrigeradas].

[NOTA 2: el procedimiento es sensible a cambios en la temperatura. Deberá colocarse en el horno de la columna un tubo de suficiente longitud para asegurar que las muestras hayan alcanzado 60°C antes de la separación].

**Aptitud del sistema** (ver 100. *Cromatografía*) - Cromatografiar la *Solución blanco*, el cromatograma del *Solución blanco* no debe contener picos que interfieran con Vancomicina B o Monodesclorovancomicina. Cromatografiar la *Solución de resolución* y la *Solución estándar*; los tiempos de retención relativos para Vancomicina B y Monodesclorovancomicina son 1,0 y 1,1 respectivamente.

91 te. Los tiempos de retención de monodesclorovan-  
 92 comicina en la *Solución muestra* y el promedio de  
 93 los picos de monodesclorovancomicina en la *Solu-  
 94 ción estándar* no deben diferir en más de un 3,0 %.  
 95 La resolución *R* entre Vancomicina B y monodes-  
 96 clorovancomicina no debe ser menor de 1,5. Cro-  
 97 matografiar la *Solución estándar*; la desviación  
 98 estándar relativa no debe ser mayor de 2,0 % en la  
 99 *Solución estándar*. Los tiempos de corrida son  
 100 aproximadamente 90 minutos para la *Solución*  
 101 *blanco* y la *Solución estándar* y aproximadamente  
 102 120 minutos para la *Solución de resolución* y la  
 103 *Solución muestra*.

104 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el  
 105 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-  
 106 te 50 µL) de la *Solución estándar* y la *Solución*  
 107 *muestra*, registrar los cromatogramas y medir las  
 108 respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de  
 109 monodesclorovancomicina en la porción de Clor-  
 110 hidrato de Vancomicina. No debe contener más de  
 111 4,7 % de monodesclorovancomicina.

#### 112 **Composición de Vancomicina**

113 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo  
 114 para cromatografía de líquidos con un detector  
 115 ultravioleta ajustado a 280 nm y una columna de  
 116 25 cm × 4,6 mm con fase estacionaria constituida  
 117 por octadecilsilano químicamente unido a particu-  
 118 las porosas de sílice de 5 µm de diámetro. El cau-  
 119 dal debe ser aproximadamente 2,0 mL por minuto.

120 *Solución A* - Agregar 4 mL de trietilamina a  
 121 2 litros de agua y ajustar a pH 3,2.

122 *Solución B* - *Solución A*, acetonitrilo y tetrahi-  
 123 drofurano (92:7:1). Desgasificar.

124 *Solución C* - *Solución A*, acetonitrilo y tetrahi-  
 125 drofurano (70:29:1). Desgasificar.

126 *Fase móvil* - Emplear mezclas variables de *So-  
 127 lución B* y *Solución C* programando el cromatógra-  
 128 fo del siguiente modo:

Tiempo (Minutos)	Solución B (%)	Solución C (%)	Etapas
0-12	100	0	Isocrático
12-20	100→0	0→100	Gradiente lineal
20-22	0	100	Isocrático
22-23	0→100	100→0	Gradiente lineal
23-30	100	0	Isocrático

130 Hacer los ajustes necesarios (ver *Aptitud del siste-  
 131 ma* en 100. *Cromatografía*). Si fuera necesario  
 132 cambiar la proporción de acetonitrilo en la *Solu-*

133 *ción B* para obtener un tiempo de retención entre  
 134 7,5 y 10,5 minutos para el pico principal de van-  
 135 comicina.

136 *Solución de resolución* - Preparar una solución  
 137 de Vancomicina en agua que contenga 0,5 mg por  
 138 mL, calentar a 65°C durante 48 horas y dejar en-  
 139 friar.

140 *Solución muestra* - Disolver una cantidad  
 141 exactamente pesada de Clorhidrato de Vancomici-  
 142 na en *Solución B* para obtener una solución de  
 143 aproximadamente 10 mg por mL.

144 *Solución muestra diluida* - Transferir 2,0 mL  
 145 de la *Solución muestra* a un matraz aforado de  
 146 50 mL, completar a volumen con *Solución B* y  
 147 mezclar.

148 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -  
 149 Cromatografiar la *Solución de resolución* y regis-  
 150 trar las respuestas de los picos según se indica en  
 151 *Procedimiento*: el orden de elución debe ser Impu-  
 152 reza 1, Vancomicina B e Impureza 2. La resolu-  
 153 ción *R* entre los picos de Impureza 1 y Vancomici-  
 154 na B no debe ser menor de 3,0; la eficiencia de la  
 155 columna, calculada a partir del pico de Vancomi-  
 156 cina B, no debe ser menor de 1.500 platos teóricos.  
 157 La impureza 2 debe eluir entre 3 y 6 minutos des-  
 158 pués de que comience la etapa de incremento del  
 159 porcentaje de *Solución C* de 0 a 100 %.

160 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el  
 161 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamen-  
 162 te 20 µL) de la *Solución muestra* y la *Solución*  
 163 *muestra diluida*, registrar los cromatogramas y  
 164 medir las respuestas de los picos. [NOTA: corre-  
 165 gir cualquier pico observado en los cromatogramas  
 166 obtenidos a partir de la *Solución muestra* y la  
 167 *Solución muestra diluida* sustrayendo la respuesta  
 168 de cualquier pico obtenido en el cromatograma de  
 169 la *Solución B* al correspondiente tiempo de elu-  
 170 ción]. El pico principal puede presentar un hombro  
 171 de deformación frontal correspondiente a la mono-  
 172 desclorovancomicina: no se debe integrar por  
 173 separado. Calcular el porcentaje de Vancomicina  
 174 B, por la fórmula siguiente:

$$2500r_{Md}/(25r_{Md} + r_M)$$

175 en la cual  $r_{Md}$  es la respuesta corregida del pico  
 176 principal obtenido a partir de la *Solución muestra*  
 177 *diluida*, y  $r_M$  es la suma de las respuestas corri-  
 178 gidas de todos los picos obtenidos a partir de la *So-  
 179 lución muestra*: no debe contener menos de 85,0 %  
 180 de Vancomicina B. Calcular el porcentaje de cada  
 181 uno de los otros picos individuales, por la fórmula  
 182 siguiente:

$$100r_i/(25r_{Md} + r_M)$$

185 en la cual  $r_i$  es la respuesta corregida de cualquier  
186 pico individual distinto del pico principal, obtenido  
187 a partir de la *Solución muestra*: no debe contener  
188 mas de 5,0 % de cualquier otro pico distinto del  
189 pico principal.

190 **Límite de metales pesados** <590>

191 *Método II*. No más de 30 ppm.

192 **Ensayo de endotoxinas bacterianas** <330>

193 Cuando en el rótulo se indique que la Vanco-  
194 micina es estéril o esté destinada a la preparación  
195 de formas farmacéuticas de administración paren-  
196 teral, no debe contener más de 0,33 Unidades de  
197 Endotoxina por mg de Vancomicina.

198 **Ensayos de esterilidad** <370>

199 Cuando en el rótulo se indique que la Vanco-  
200 micina es estéril, debe cumplir con los requisitos.

## 201 VALORACIÓN

202 Proceder según se indica para *Vancomicina* en  
203 *Valoración microbiológica de antibióticos* en  
204 <770>.

## 205 ROTULADO

206 Cuando Clorhidrato de Vancomicina esté des-  
207 tinado a la preparación de formas farmacéuticas de  
208 administración parenteral, indicar en el rótulo que  
209 es estéril.