

Ácido Etacrínico, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	25–sep–2020
Fecha Oficial	01–oct–2020
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 2
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2020–2025, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 2 ha revisado la monografía de Ácido Etacrínico, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 2 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de la prueba de disolución existente.

- La *Prueba 2 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca µBondapak C18. El tiempo de retención típico para ácido etacrínico es aproximadamente 4,5 minutos.

También se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba 2 de Disolución*.

El Boletín de Revisión de Ácido Etacrínico, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a TSION Billign, Enlace Científico (301-816-8286 o tb@usp.org).

Ácido Etacrínico, Tabletas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-ethacrynic-acid-tabs-20200925-esp>.

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Ácido Etacrínico contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$).

IDENTIFICACIÓN

• A. ABSORCIÓN EN EL ULTRAVIOLETA

Diluyente: Una mezcla de ácido clorhídrico y metanol anhidro (9 en 1000)

Solución estándar: 50 µg/mL de ER Ácido Etacrínico USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 50 µg/mL de ácido etacrínico en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Pesar una porción de Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a 50 mg de ácido etacrínico, y transferir a un separador que contenga 25 mL de ácido clorhídrico 0,1 N. Extraer con dos porciones de 40 mL de cloruro de metileno, filtrar los extractos en un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con cloruro de metileno a volumen. Transferir 10,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, evaporar en una corriente suave de aire hasta sequedad y disolver rápidamente el residuo en una porción de *Diluyente*, luego diluir con *Diluyente* a volumen.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción UV de la *Solución muestra* presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la *Solución estándar*, medidos concomitantemente.

• B.

Solución muestra: Nominalmente 12,5 mg/mL de ácido etacrínico, que se prepara según se indica a continuación. Agregar 2 mL de hidróxido de sodio 1 N a una porción de las Tabletas reducidas a polvo equivalente a 25 mg de ácido etacrínico.

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calentar la *Solución muestra* durante varios minutos en un baño de agua en ebullición. Enfriar la solución, acidificar con 0,25 mL de ácido sulfúrico 18 N, agregar 0,5 mL de solución de sal sódica de ácido cromotrópico (1 en 10), luego agregar cuidadosamente 2 mL de ácido sulfúrico SR.

Criterios de aceptación: Se produce un color violeta intenso.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Mezclar 10 mL de trietilamina y aproximadamente 900 mL de agua en un matraz volumétrico de 1 litro. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $6,8 \pm 0,1$, diluir con agua a volumen, mezclar y filtrar.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (40:60). Filtrar y desgasificar.

Diluyente: Acetonitrilo y agua (40:60)

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Ácido Etacrínico USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de ácido etacrínico en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción del polvo a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino, equivalente a aproximadamente 50 mg de ácido etacrínico, a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar aproximadamente 80 mL de *Diluyente* y agitar o someter a

ultrasonido hasta disolver el ácido etacrínico. Diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de capacidad, k': No menos de 0,8

Eficiencia de la columna: No menos de 1200 platos teóricos

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$) en la porción de Tabletas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de ácido etacrínico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de ácido etacrínico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Ácido Etacrínico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de ácido etacrínico en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

▲ **Prueba 1**▲ (BR 1-oct-2020)

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,1 M, que se prepara mezclando 13,6 g de fosfato monobásico de potasio y 92,2 mL de hidróxido de sodio 1 N con agua para obtener 1000 mL de una solución con un pH de $8,0 \pm 0,05$; 900 mL.

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 45 min

Solución estándar: Una concentración conocida de ER Ácido Etacrínico USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado. Diluir adecuadamente con *Medio*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 277 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times V \times D \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Ácido Etacrínico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

2

D = factor de dilución de la *Solución muestra*
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$)

▲ **Prueba 2:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de citrato de pH 3,0 (17,2 g/L de ácido cítrico y 5,3 g/L de citrato de sodio dihidrato en agua, ajustado con hidróxido de sodio 1 N o ácido acético 1 M SR a un pH de $3,0 \pm 0,05$); 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución A: Solución de trietilamina al 1% en agua, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una alícuota adecuada de trietilamina a un matraz volumétrico apropiado que contenga un volumen de agua equivalente al 90% del volumen del matraz. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de $6,8 \pm 0,1$. Diluir con agua a volumen.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (40:60)

Solución madre del estándar: 0,28 mg/mL de ER Ácido Etacrínico USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de ER Ácido Etacrínico USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 10% del volumen del matraz. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,028 mg/mL de ER Ácido Etacrínico USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

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

Modo: HPLC

Detector: UV 277 nm

Columna: 3,9 mm \times 30 cm; relleno L1 de 10 μ m

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 2,4 veces el tiempo de retención de ácido etacrínico

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

r_U = respuesta del pico de ácido etacrínico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de ácido etacrínico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Ácido Etacrínico USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$)▲ (BR 1-oct-2020)

• **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905):

Cumplen con los requisitos.

Procedimiento para uniformidad de contenido (si aplica)

Diluyente: Una mezcla de ácido clorhídrico y metanol (9 en 1000)

Solución estándar: 50 μ g/mL de ER Ácido Etacrínico USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Agregar 1 Tableta a un matraz volumétrico de 100 mL que contenga 10 mL de agua y dejar en reposo durante 15 minutos, agitando ocasionalmente hasta que se desintegre la Tableta. Agregar *Diluyente* a volumen y mezclar. Pasar una porción de la mezcla a través de un filtro adecuado.

Solución muestra: Nominalmente 50 μ g/mL de ácido etacrínico en *Diluyente*, a partir de *Solución madre de la muestra*, que se prepara según se indica a continuación. Pipetear y transferir un volumen de *Solución madre de la muestra*, equivalente a 5 mg de ácido etacrínico, a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con *Diluyente* a volumen y mezclar.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: Máxima absorbancia a aproximadamente 269 nm

Celda: 1 cm

Blanco: *Diluyente*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ácido etacrínico ($C_{13}H_{12}Cl_2O_4$) en la Tableta tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Ácido Etacrínico USP en la *Solución estándar* (μ g/mL)

C_U = concentración nominal de ácido etacrínico en la *Solución muestra* (μ g/mL)

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados.

Agregar lo siguiente:

▲ **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.▲ (BR 1-oct-2020)

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
ER Ácido Etacrínico USP