

Nitrofurantoína, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-oct-2020
Fecha Oficial	1-nov-2020
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 1

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 1 ha revisado la monografía de Nitrofurantoína, Cápsulas. El propósito de esta revisión es actualizar los criterios de aceptación en la *Tabla 9* de la *Prueba 7 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con tolerancias de disolución distintas.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Shankari Shivaprasad, Enlace Científico Sénior (301-461-7925 o sns@usp.org).

Nitrofurantoína, Cápsulas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-nitrofurantoin-caps-20201030-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Nitrofurantoína contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$).

IDENTIFICACIÓN

A. ABSORCIÓN EN EL INFRARROJO

Muestra: Agregar 10 mL de ácido acético 6 N a una cantidad del contenido de Cápsulas, equivalente a 100 mg de nitrofurantoína. Calentar a ebullición la solución durante unos pocos minutos y filtrar mientras está caliente. Enfriar a temperatura ambiente, recoger el precipitado de nitrofurantoína y secar a 105° durante 1 hora.

Criterios de aceptación: El espectro de absorción IR de una dispersión en aceite mineral del precipitado así obtenido presenta máximos solo a la misma longitud de onda que el de una solución similar de ER Nitrofurantoína USP.

- B.** El tiempo de retención de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 500 mL de agua. Agregar un volumen de hidróxido de sodio 1,0 N (aproximadamente 30 mL) suficiente para ajustar a un pH de 7,0 y diluir con agua hasta 1 litro.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (3:22)

Solución de estándar interno: 1 mg/mL de acetanilida en agua

Solución estándar: Disolver 50 mg de ER Nitrofurantoína USP en 40,0 mL de dimetilformamida y agregar 50,0 mL de *Solución de estándar interno*.

Solución muestra: Transferir, tanto como sea posible, el contenido de 20 Cápsulas a un matraz de 500 mL. Colocar las Cápsulas vacías en un vaso de precipitados, agregar 25 mL de dimetilformamida y agitar durante 1 minuto. Decantar en el matraz que contenga el contenido de las Cápsulas. Enjuagar las Cápsulas vacías con otras dos porciones de 25 mL de dimetilformamida y decantar en el matraz. Agregar suficiente dimetilformamida para llevar el volumen hasta aproximadamente 250 mL. Tapar el matraz y agitar mecánicamente durante 15 minutos. Diluir con dimetilformamida a volumen y mezclar. Si fuera necesario, la muestra puede homogeneizarse usando un dispersor. Pasar a través de un filtro de vidrio sinterizado de porosidad media a un matraz adecuado. Transferir una alícuota, equivalente a 50 mg de nitrofurantoína, a un matraz. Agregar un volumen, medido con exactitud, de dimetilformamida para llevar el volumen del matraz hasta 40,0 mL. Agregar 50,0 mL de *Solución de estándar interno* al matraz, mezclar y enfriar a temperatura ambiente. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 3,9 mm \times 30 cm; relleno L1

Volumen de inyección: 5–10 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Ajustar los parámetros operativos de manera que el tiempo de retención del pico de nitrofurantoína sea aproximadamente 8 minutos y las alturas de los picos estén aproximadamente a la mitad de la escala completa.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 3,0 entre acetanilida y nitrofurantoína

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, determinada a partir de los cocientes de respuesta entre los picos en inyecciones repetidas

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$) en la porción del polvo incluida en la alícuota de muestra:

$$\text{Resultado} = (R_U/R_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

R_U = cociente de respuesta entre los picos de la *Solución muestra*

R_S = cociente de respuesta entre los picos de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1 (cuando se declara que contienen macrocristales de nitrofurantoína)

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,2 ($\pm 0,05$); 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3 y 8 h

Solución estándar: ER Nitrofurantoína USP en *Medio*

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

Blanco: *Medio*

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	20%–60%
3	No menos de 45%
8	No menos de 60%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el tiempo de muestreo de 1 hora, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*; y las cantidades disueltas, como porcentaje, en los tiempos de muestreo de 3 y 8 horas, se ajustan a los criterios para el momento final de la prueba en *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el

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

Medio ácido: Ácido clorhídrico 0,01 N durante 1 hora; 900 mL

Medio de solución amortiguadora de pH 7,5: Preparar un concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5, disolviendo 62,2 g de hidróxido de potasio y 129,3 g de fosfato monobásico de potasio en agua, diluir con agua hasta 1 litro y mezclar. Después de 1 hora, cambiar el *Medio ácido* a *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, agregando 50 mL de concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5 y efectuar la prueba durante 6 horas adicionales.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión de alambre de acero recubierto con teflón, que se preparan formando una bobina de aproximadamente 22 mm de largo a partir de un alambre de calibre 20 de 13 cm de longitud (ver la *Figura 1*).

Tiempos: 1; 3 y 7 h

Solución estándar de la etapa ácida: 0,025 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio ácido*

Solución estándar de la etapa amortiguada: 0,075 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Análisis: Calcular la cantidad disuelta (Q) de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, a partir de las absorbancias UV a la longitud de onda isobéptica, a aproximadamente 375 nm, en porciones filtradas de cada solución en

análisis, diluidas adecuadamente, si fuera necesario, con *Medio ácido* o *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5* cuando corresponda, en comparación con la *Solución estándar* apropiada.

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Individual)	Cantidad Disuelta (Media)
1	2%–16%	5%–13%
3	27%–69%	39%–56%
7	No menos de 68%	No menos de 81%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla 3*.

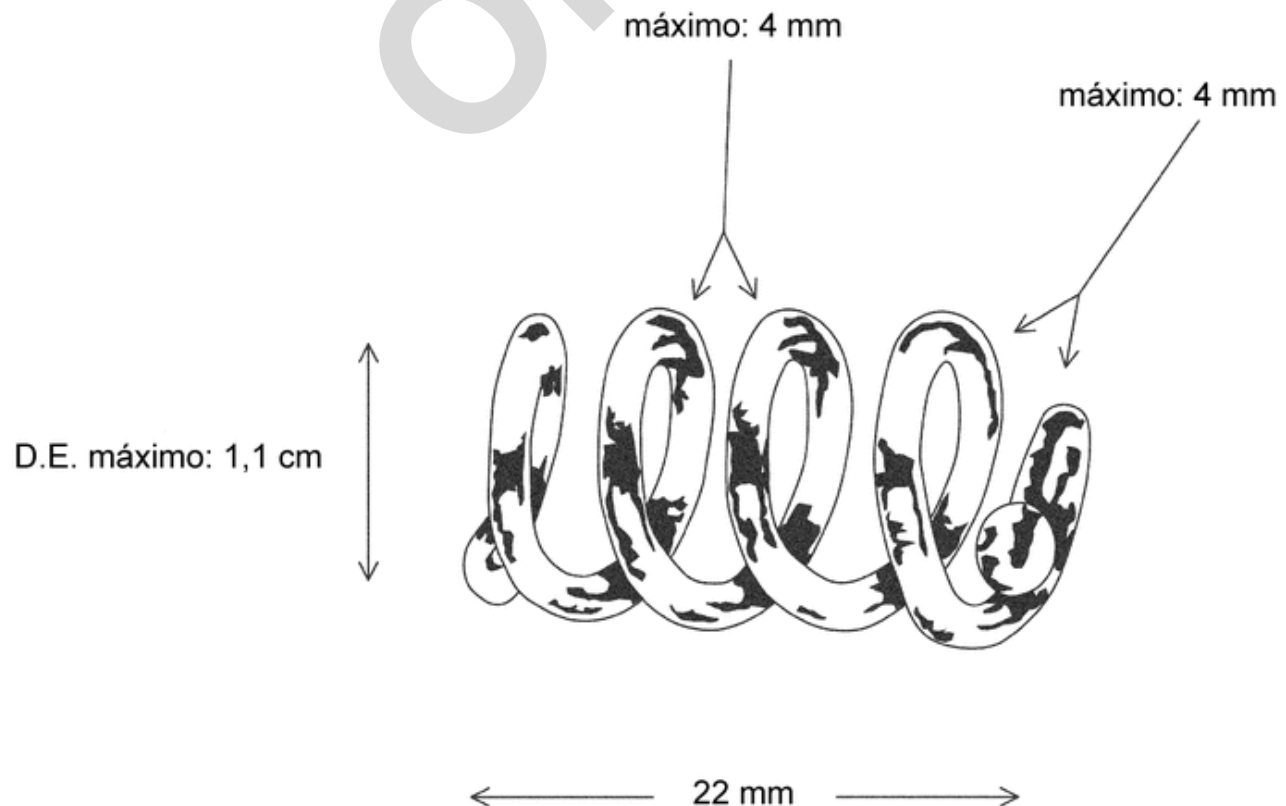


Figura 1. Dispositivo de sumersión.

Tabla 3

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios
L ₁	12	La cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. Todos los valores individuales se encuentran dentro de los intervalos de los valores individuales para cada intervalo y son no menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.
L ₂	12	La cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. No más de 2 de los 24 valores individuales se encuentran fuera de los intervalos declarados para los valores individuales para cada intervalo, y no más de 2 de los 24 son menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.

Prueba 3 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio ácido, Medio de solución amortiguadora de pH 7,5, Aparato 2, Tiempos, Solución estándar de la etapa ácida, Solución estándar de la etapa amortiguada y Análisis: Proceder según se indica en la *Prueba 2*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Individual)	Cantidad Disuelta (Media)
1	2%–16%	5%–13%
3	50%–80%	55%–75%
7	No menos de 85%	No menos de 90%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína (C₈H₆N₄O₅), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio ácido: Ácido clorhídrico 0,01 N durante 1 hora; 900 mL, desgasificado

Medio de solución amortiguadora de pH 7,5: Preparar un concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5, disolviendo 62,2 g de hidróxido de potasio y 129,3 g de fosfato monobásico de potasio en agua, diluir con agua hasta 1 litro y mezclar. Después de 1 hora, cambiar el *Medio ácido* a *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, agregando 50 mL de concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5 y efectuar la prueba durante 9 horas adicionales.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución madre del estándar: Transferir 25 mg de ER Nitrofurantoína USP a un matraz volumétrico de 10 mL.

Agregar 7,5 mL de dimetilformamida y someter a ultrasonido hasta que se disuelva. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con dimetilformamida a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: Diluir 2,0 mL de *Solución madre del estándar* con *Medio ácido* hasta 200 mL.

Solución estándar de la etapa amortiguada: Transferir 3,0 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5* a volumen.

Blanco madre de la cubierta de las cápsulas: Colocar 10 Cápsulas vacías y limpias en un matraz volumétrico de 900 mL, y agregar 800 mL de *Medio ácido*. Calentar suavemente a 37 ± 0,5° y mezclar hasta que todas las Cápsulas se disuelvan. Dejar que se enfríe a temperatura ambiente y diluir con *Medio ácido* a volumen.

Blanco de la cubierta de las cápsulas para la etapa amortiguada: Transferir 100,0 mL de *Blanco madre de la cubierta de las cápsulas* a un matraz volumétrico de 1000 mL. Agregar 56 mL de *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, diluir con *Medio ácido* a volumen y mezclar. Filtrar, usando el mismo filtro que para la *Solución muestra*.

Solución muestra: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro combinado de vidrio de 1,2 µm/polietilensulfona de 0,45 µm, desechando los primeros mL.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de nitrofurantoína (C₈H₆N₄O₅), como porcentaje de la cantidad declarada, a partir de porciones de la *Solución muestra* en comparación con la *Solución estándar de la etapa ácida* o la *Solución estándar de la etapa amortiguada* apropiada. Corregir por la absorbancia del blanco de la cubierta de las cápsulas apropiado, usando una celda de 0,1 cm y el medio apropiado como blanco.

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	No más de 25%
3	25%–50%
10	No menos de 80%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína (C₈H₆N₄O₅), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio ácido: Ácido clorhídrico 0,01 N durante 1 hora; 900 mL, desgasificado

Concentrado de solución amortiguadora: 60 g/L de hidróxido de potasio y 129,3 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Medio de solución amortiguadora de pH 7,5: Preparar, agregando 60 mL de *Concentrado de solución amortiguadora* a 890 mL de *Medio ácido*.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión recubiertos con teflón y paletas

Tiempos: 1; 3 y 7 h

Solución madre del estándar: 2,48 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en acetonitrilo. Someter a ultrasonido, usando un volumen de acetonitrilo equivalente al 50% del volumen final hasta disolver. Usar un matraz volumétrico ámbar.

Solución estándar de la etapa ácida: 24,8 µg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio ácido*, a partir de *Solución madre del estándar*. Usar un matraz volumétrico ámbar.

Solución estándar de la etapa amortiguada: 74,4 µg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, a partir de *Solución madre del estándar*. Usar un matraz volumétrico ámbar.

Solución muestra de la etapa ácida: Después de 1 hora, recoger 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL del filtrado.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Después de retirar 10 mL de *Medio ácido*, agregar 60 mL de *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*. El pH del medio resultante debe ser aproximadamente de 7,5. Continuar la disolución durante otras 2 y 6 horas. Recoger 10 mL en cada tiempo de muestreo y pasar a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 5 mL del filtrado.

Blanco de la etapa ácida: Usar *Medio ácido*.

Blanco de la etapa amortiguada: Usar *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Celda: 0,5 cm para la etapa ácida y 0,1 cm para la etapa amortiguada

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida*, *Solución muestra de la etapa amortiguada*, *Blanco de la etapa ácida* y *Blanco de la etapa amortiguada*

Calcular la concentración (C_i) de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V_1 \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = [(C_3 \times V_3) + [(C_2 + C_1) \times V_3]] \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de nitrofurantoína en la porción de muestra retirada en los tiempos de muestreo especificados (mg/mL)

V_1 = volumen de medio, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_2 = volumen de medio, 950 mL

V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo, 10 mL

V_3 = volumen de medio, 940 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Individual)	Cantidad Disuelta (Media)
1	1	No más de 12%	No más de 12%
2	3	No menos de 80%	80%–100%
3	7	No menos de 85%	No menos de 90%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla 7*.

Tabla 7

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios
L_1	12	La cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. Todos los valores individuales se encuentran dentro de los intervalos de los valores individuales para cada intervalo y son no menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.
L_2	12	Si no se cumple con los requisitos del nivel L_1 , analizar otras doce (12) Cápsulas. Los requisitos se cumplen si la cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada de las 24 Cápsulas analizadas se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. No más de 2 de los 24 valores individuales de Cápsulas se encuentran fuera de los intervalos declarados para los valores individuales para cada intervalo, y no más de 2 de las 24 Cápsulas son menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.

Prueba 6 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio ácido: Ácido clorhídrico 0,01 N; 900 mL

Concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5:

Preparar un concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5, disolviendo 62,2 g de hidróxido de potasio y 129,3 g de fosfato monobásico de potasio en agua y diluir con agua hasta 1 litro.

Medio de solución amortiguadora de pH 7,5: 900 mL de *Medio ácido* y 50 mL de *Concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5*

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión de alambre de acero recubierto con teflón, que se preparan formando una bobina de aproximadamente 22 mm de largo a partir de un alambre de calibre 20 de 13 cm de longitud (ver la *Figura 1* en *Prueba de Disolución 2*).

Tiempos

Etapa ácida: 1 h

Etapa amortiguada: 3; 4 y 7 h

Solución madre del estándar de la etapa ácida:

0,11 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio ácido*, que se prepara según se indica a continuación. Pesar una cantidad adecuada de ER Nitrofurantoína USP en un

matraz volumétrico y agregar un volumen de *N,N*-dimetilformamida equivalente a aproximadamente el 2,5% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver completamente. Diluir con *Medio ácido* a volumen final.

Solución estándar de la etapa ácida: 4,4 µg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio ácido*, a partir de *Solución madre del estándar de la etapa ácida*.

Solución madre del estándar de la etapa amortiguada: 0,11 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, que se prepara según se indica a continuación. Pesar una cantidad adecuada de ER Nitrofurantoína USP en un matraz volumétrico y agregar un volumen de *N,N*-dimetilformamida equivalente a aproximadamente el 2,5% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido hasta disolver completamente. Diluir con *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5* a volumen final.

Solución estándar de la etapa amortiguada: 4,4 µg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, a partir de *Solución madre del estándar de la etapa amortiguada*.

Solución muestra de la etapa ácida: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar los primeros mL. Diluir con *Medio ácido*, si fuera necesario.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Pasar porciones de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar los primeros mL. Diluir con *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Medio de disolución: Después de 1 hora en el *Medio ácido*, retirar 10 mL de la solución en análisis y agregar 50 mL de *Concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5*.

Análisis: Después de 1 hora en el *Medio ácido*, retirar 10 mL de la solución en análisis. Agregar 10 mL de *Medio ácido*, previamente entibiado a $37 \pm 0,5^\circ$. Agregar 50 mL de *Concentrado de solución amortiguadora de pH 7,5*, previamente entibiado a $37 \pm 0,5^\circ$ y continuar la prueba durante 6 horas más. En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, previamente entibiado a $37 \pm 0,5^\circ$.

Calcular la cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, a partir de porciones de la *Solución muestra de la etapa ácida* o *Solución muestra de la etapa amortiguada* en comparación con la *Solución estándar de la etapa ácida* o la *Solución estándar de la etapa amortiguada* apropiada. Corregir por la absorbancia del blanco de la cubierta de las cápsulas apropiado y el medio apropiado como blanco.

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Individual)	Cantidad Disuelta (Media)
1	2%–16%	3%–11%
3	15%–45%	22%–37%
4	45%–95%	65%–85%
7	No menos de 80%	No menos de 85%

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos

especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio ácido: Ácido clorhídrico 0,01 N, desgasificado; 900 mL

Concentrado de solución amortiguadora: 62,2 g/L de hidróxido de potasio y 129,3 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua

Medio de solución amortiguadora de pH 7,5: Preparar, agregando 50 mL de *Concentrado de solución amortiguadora* a 900 mL de *Medio ácido*. Ajustar con ácido clorhídrico 1 N o hidróxido de potasio 1 N a un pH de $7,5 \pm 0,05$.

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales recubiertos con teflón

Tiempos: 1; 3 y 7 h

Solución madre del estándar: 2,5 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en dimetilformamida. Someter a ultrasonido hasta disolver antes de la dilución final.

Solución estándar de la etapa ácida: 0,025 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio ácido*, a partir de *Solución madre del estándar*. Preparar esta solución inmediatamente antes de usar diluyendo a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución estándar de la etapa amortiguada: 0,075 mg/mL de ER Nitrofurantoína USP en *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*, a partir de *Solución madre del estándar*.

Solución muestra de la etapa ácida: Después de 1 hora, recoger 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$, transfiriendo los primeros 5 mL del filtrado nuevamente al vaso de disolución.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Después de retirar 10 mL de *Medio ácido*, agregar 50 mL de *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*. Ajustar el pH del medio resultante a $7,5 \pm 0,05$ con ácido clorhídrico 1 N o hidróxido de potasio 1 N, si fuera necesario. Continuar recogiendo 10 mL de la solución en análisis en cada tiempo de muestreo y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de $0,45 \mu\text{m}$, transfiriendo los primeros 5 mL del filtrado nuevamente al vaso de disolución.

Blanco de la etapa ácida: Usar *Medio ácido*.

Blanco de la etapa amortiguada: Usar *Medio de solución amortiguadora de pH 7,5*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 375 nm

Celda: 0,5 cm para la etapa ácida y 0,1 cm para la etapa amortiguada

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar de la etapa ácida*

Requisito de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida*, *Solución estándar de la etapa amortiguada*, *Solución muestra de la etapa ácida*, *Solución muestra de la etapa amortiguada*, *Blanco de la etapa ácida* y *Blanco de la etapa amortiguada*. Calcular la concentración (C_i) de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_i/A_s) \times C_s$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V_1 \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V_2) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times V_3) + [(C_2 + C_1) \times V_5]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de nitrofurantoína en la porción de muestra retirada en los tiempos de muestreo especificados (mg/mL)
 V_1 = volumen de medio, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V_2 = volumen de medio, 945 mL
 V_3 = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo, 5 mL
 V_5 = volumen de medio, 940 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 23
2	3	55—▲85▲ (BR 1-nov-2020)
3	7	No menos de 85

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución <711>*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8 (cuando se declara que contienen ambas formas de nitrofurantoína macrocristalina y monohidrato): Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio ácido, Medio de solución amortiguadora de pH 7,5, Aparato 2, Tiempos, Solución estándar de la etapa ácida, Solución estándar de la etapa amortiguada, Condiciones instrumentales y Análisis: Proceder según se indica en *Prueba de Disolución 2*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 10*.

Tabla 10

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Individual, %)	Cantidad Disuelta (Media, %)
1	No más de 17	No más de 17
3	27—69	35—59
7	No menos de 68	No menos de 80

La cantidad disuelta de nitrofurantoína ($C_8H_6N_4O_5$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a la *Tabla 11*.

Tabla 11

Nivel	Número de Unidades Analizadas	Criterios
L_1	12	La cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. Todos los valores individuales se encuentran dentro de los intervalos de los valores individuales para cada intervalo y son no menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.
L_2	12	La cantidad disuelta media, como porcentaje de la cantidad declarada se encuentra dentro del intervalo de las medias para cada intervalo y es no menor que la cantidad declarada al momento final de la prueba. No más de 2 de los 24 valores individuales se encuentran fuera de los intervalos declarados para los valores individuales para cada intervalo, y no más de 2 de los 24 son menores que la cantidad declarada al momento final de la prueba.

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

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución A, Fase móvil, Solución de estándar interno, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Análisis: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución muestra: Transferir el contenido de 1 Cápsula a un matraz adecuado y agregar un volumen de dimetilformamida para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 1,2 mg/mL de nitrofurantoína. Agitar el matraz durante 15 minutos. Si fuera necesario, la muestra puede homogeneizarse, usando un dispersor. Para Cápsulas de 50 ó 100 mg, transferir 40,0 mL de esta solución a un matraz adecuado, agregar 50,0 mL de *Solución de estándar interno*, mezclar y enfriar a temperatura ambiente. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mL del filtrado. Para Cápsulas de 25 mg, transferir 20,0 mL de la solución a un matraz adecuado y agregar 25,0 mL de *Solución de estándar interno* en lugar de 50,0 mL.

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS: LÍMITE DE NITROFUZAZONA**

Solución A: Preparar según se indica en la *Valoración*.

Fase móvil: Tetrahydrofurano y *Solución A* (1:9)

Solución madre de aptitud del sistema: 5,0 μ g/mL de nitrofurazona y de nitrofurantoína en dimetilformamida

Solución de aptitud del sistema: *Solución madre de aptitud del sistema* y *Fase móvil* (1:10)

Solución madre del estándar: 5,0 μ g/mL de ER Nitrofurazona USP en dimetilformamida

Solución estándar: Transferir 2,0 mL de *Solución madre del estándar* a un matraz con tapón de vidrio, agregar 20,0 mL de agua y mezclar.

Solución muestra: Transferir una porción del contenido de Cápsulas, equivalente a 100 mg de nitrofurantoína, a un matraz de 25 mL con tapón de vidrio. Agregar 2,0 mL de dimetilformamida y agitar durante 5 minutos. Agregar 20,0 mL de agua, mezclar y dejar en reposo durante 15 minutos. Pasar una porción de la mezcla a través de un filtro de nailon con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 375 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1

Velocidad de flujo: 1,6 mL/min

Volumen de inyección: 60–100 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ajustar los parámetros operativos de manera que el pico de nitrofurazona en el cromatograma de la *Solución estándar* tenga un tiempo de retención de aproximadamente 10,5 minutos y una altura que sea aproximadamente 0,1 de la escala completa.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 4,0 entre los picos de nitrofurazona y nitrofurantoína, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Criterios de aceptación: La altura de cualquier pico de la *Solución muestra* a un tiempo de retención correspondiente al del pico principal de la *Solución estándar* es no mayor que la altura del pico principal de la *Solución estándar*. Se encuentra no más de 0,01% de nitrofurazona.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Las Cápsulas que contienen la forma macrocristalina de nitrofurantoína se etiquetan como tales. 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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
 - ER Nitrofurantoína USP
 - ER Nitrofurazona USP

Oficial