

Bumetanida, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27-abr-2018
Fecha Oficial	01-may-2018
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 2
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 2 ha revisado la monografía de Bumetanida, Tabletas. El propósito de la revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir un medicamento que fue aprobado con condiciones de disolución y criterios de aceptación diferentes. Se ha incorporado información de *Etiquetado* para apoyar la inclusión de la *Prueba de Disolución 2*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L1, marca Waters XBridge C18. El tiempo de retención típico para bumetanida es aproximadamente 3,5 minutos.

Asimismo, se han realizado cambios editoriales mínimos para actualizar la monografía al estilo *USP* vigente.

El Boletín de Revisión de Bumetanida, Tabletas reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en USP42–NF37.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Edith Chang, Ph.D., Enlace Científico (301-816-8392 o yec@usp.org).

Bumetanida, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Bumetanida contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de bumetanida ($C_{17}H_{20}N_2O_5S$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El tiempo de retención relativo del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** La mancha principal de la *Solución muestra* presenta un valor R_f correspondiente al de la *Solución de identificación*, según se obtiene en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Fase móvil: Metanol, tetrahydrofurano, ácido acético glacial y agua (50:5:2:45)

Solución madre del estándar interno: 0,5 mg/mL de 4-etilbenzaldehído en metanol

Solución de estándar interno: Agregar 10,0 mL de *Solución madre del estándar interno*, 10,0 mL de tetrahydrofurano y 4,0 mL de ácido acético glacial a un matraz volumétrico de 100 mL, y diluir con metanol a volumen.

Solución madre del estándar: 250 µg/mL de ER Bumetanida USP en *Solución de estándar interno*

Solución estándar: 125 µg/mL, a partir de *Solución madre del estándar* en agua

Solución muestra: Nominalmente 0,05 mg/mL de bumetanida, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un contenido nominal equivalente a 0,5 mg de bumetanida, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 20), a un matraz volumétrico de 10 mL. Agregar 2,0 mL de *Solución de estándar interno* y someter a ultrasonido durante 5 minutos. Agregar 2,0 mL de agua. Enfriar y filtrar, desechando el primer mL del filtrado.

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: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para 4-etilbenzaldehído y bumetanida son 0,7 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre 4-etilbenzaldehído y bumetanida

Factor de asimetría: No más de 1,4

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de bumetanida ($C_{17}H_{20}N_2O_5S$) en la porción de Tabletas tomada:

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

R_U = cociente de respuesta entre los picos de bumetanida y estándar interno de la *Solución muestra*

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

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

C_U = concentración nominal de bumetanida 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 01-may-2018)

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución A: 7,505 g/L de glicina y 5,85 g/L de cloruro de sodio en agua

Solución B: *Solución A*, ácido clorhídrico 0,1 N y agua (4:1:45). Ajustar, si fuera necesario, con ácido clorhídrico 0,1 N o hidróxido de sodio 0,1 N a un pH de 2,9.

Solución estándar: ER Bumetanida USP a una concentración conocida en *Medio*

Solución muestra: Diluir con *Solución B* según sea necesario.

Condiciones instrumentales

Modo: Fluorescencia

Detectores

Longitud de onda de excitación: 350 nm

Longitud de onda de emisión: 450 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Determinar la cantidad disuelta de bumetanida ($C_{17}H_{20}N_2O_5S$), como porcentaje de la cantidad declarada.

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de bumetanida ($C_{17}H_{20}N_2O_5S$)

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

Medio, Aparato 2 y Tiempo: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Solución amortiguadora: 2,72 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Ajustar con hidróxido de potasio 1,8 N a un pH de 7,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 55,5 µg/mL de ER Bumetanida USP en *Diluyente*

Solución estándar: ($L/1000$) µg/mL de ER Bumetanida USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tablaleta.

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

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 222 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 100 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,7 veces el tiempo de retención de bumetanida

2 Bumetanida

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 bumetanida

($C_{17}H_{20}N_2O_5S$), 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 bumetanida de la Solución muestra

r_S = respuesta del pico de bumetanida de la Solución estándar

C_S = concentración de ER Bumetanida 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 bumetanida ($C_{17}H_{20}N_2O_5S$) • (BR 01-may-2018)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN <905>:** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución de identificación: 20 mg/mL de ER Bumetanida USP en metanol

Solución estándar 1: 160 µg/mL de ER Bumetanida USP, a partir de Solución de identificación en metanol

Solución estándar 2: 120 µg/mL de ER Bumetanida USP, a partir de Solución estándar 1 en metanol

Solución estándar 3: 80 µg/mL de ER Bumetanida USP, a partir de Solución estándar 1 en metanol

Solución estándar 4: 40 µg/mL de ER Bumetanida USP, a partir de Solución estándar 1 en metanol

Solución estándar 5: 20 µg/mL de ER Bumetanida USP, a partir de Solución estándar 1 en metanol

Solución estándar 6: 40 µg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Bumetanida USP en metanol

Solución muestra: Nominalmente 20 mg/mL de bumetanida, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el equivalente a 10 mg de bumetanida, a partir de Tabletas reducidas a polvo, a un tubo de centrifuga de 50 mL. Agregar 20 mL de acetona (de calidad espectrofotométrica o HPLC) y agitar mecánicamente durante 10 minutos. Centrifugar durante 10 minutos, decantar el sobrenadante en un matraz Erlenmeyer de 25 mL con tapón de vidrio y evaporar hasta

sequedad con ayuda de una corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en 0,5 mL de metanol.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía <621>*, *Procedimientos Generales, Cromatografía en Capa Delgada.*)

Modo: TLC

Adsorbente: Capa de mezcla de gel de sílice para cromatografía de 0,25 mm

Volumen de aplicación: 25 µL

Visualización: Luz UV de longitud de onda corta
Fase móvil: Metanol, ciclohexano, ácido acético glacial y cloroformo, (2,5: 10: 10: 80)

Análisis

Muestras: Soluciones estándar 1-6 y Solución muestra

Criterios de aceptación

Compuesto relacionado A de bumetanida: Ninguna mancha secundaria de la Solución muestra con un valor R_F correspondiente al valor R_F de la mancha principal de la Solución estándar 6 es de mayor tamaño o de mayor intensidad que la mancha principal de la Solución estándar 6; no más de 0,2%.

Cualquier otra impureza individual: Para todas las demás manchas secundarias de la Solución muestra, comparar la intensidad de cada mancha con la de las manchas principales de las Soluciones estándar 1-5; se encuentra no más de 0,2% de cualquier otra impureza individual.

Suma de todas las demás impurezas: Se encuentra no más de 0,8% de la suma de todas las demás impurezas (excluyendo el compuesto relacionado A de bumetanida).

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz.

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 01-may-2018)

• ESTANDARES DE REFERENCIA USP <11>

ER Bumetanida USP

ER Compuesto Relacionado A de Bumetanida USP

Ácido 3-amino-4-fenoxi-5-sulfamoiibenzoico.

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ 308,31