

Acetato de Calcio, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–dic–2019
Fecha Oficial	01–ene–2020
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 6
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 6 ha revisado la monografía de Acetato de Calcio, Cápsulas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 4 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

- La *Prueba 4 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca YMC-Pack ODS-A C18. El tiempo de retención típico de acetato de calcio es aproximadamente 4,3 minutos.

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

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Michael Chang, Enlace Científico Sénior (301-230-3217 o mxo@usp.org).

Acetato de Calcio, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Acetato de Calcio contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El tiempo de retención del pico de calcio de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B. IDENTIFICACIÓN—PRUEBAS GENERALES** (191), *Pruebas Químicas de Identificación, Acetatos*
Solución muestra: 67 mg/mL de acetato de calcio, a partir del contenido de las Cápsulas
Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos de la prueba B.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: Ácido dipicolínico 0,75 mM y ácido nítrico 1,7 mM en agua. [NOTA—Se puede requerir agua tibia para disolver el ácido dipicolínico.]

Fase móvil: Acetona y *Solución A* (100:900). Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,2 μ m.

Solución estándar: 0,08 mg/mL de ER Acetato de Calcio USP en agua

Solución madre de la muestra: Nominalmente 6,7 mg/mL de acetato de calcio, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción apropiada del contenido de no menos de 20 Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar agua hasta completar aproximadamente el 40% del volumen final del matraz y someter a ultrasonido durante 20 minutos, agitando intermitentemente. Diluir con agua a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Solución muestra: Nominalmente 0,08 mg/mL de acetato de calcio en agua, a partir de *Solución madre de la muestra*

Sistema cromatográfico

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

Modo: Cromatografía iónica

Detector: Conductividad

Columna: 4,0 mm \times 15 cm; relleno L76 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 0,9 mL/min

Volumen de inyección: 10 μ L

Tiempo de corrida: No menos de 1,5 veces el tiempo de retención del pico de calcio

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 1000 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$) en la porción de Cápsulas tomada:

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

r_U = respuesta del pico de calcio de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de calcio de la *Solución estándar*

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 10 min

Fase móvil, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

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. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*, si fuera necesario.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de acetato de calcio

($C_4H_6CaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada, en tiempo de muestreo (t):

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

r_U = respuesta del pico de calcio de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de calcio de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$)

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 15 min

Blanco: Ácido nítrico 0,2% (v/v)

Soluciones estándar: 4,0; 5,0; 6,0; 7,0 y 8,0 μ g/mL de calcio [a partir de solución estándar de calcio, disponible comercialmente, rastreado al Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST, por sus siglas en inglés)] en *Blanco*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 1,0 μ m. Diluir con *Blanco* hasta una concentración de 6,0 μ g/mL similar a la de la *Solución estándar*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* (852).)

Modo: Espectrometría de absorción atómica

Longitud de onda analítica: 422,8 nm

Lámpara: Calcio, de cátodo hueco

Llama: Llama oxidante de aire-acetileno

Aptitud del sistema

Muestras: *Blanco* y *Soluciones estándar*

Requisitos de aptitud

Linealidad: Usar el *Blanco* para ajustar el instrumento a cero. Determinar concomitantemente las respuestas para cada una de las *Soluciones estándar*. Trazar una curva lineal de calibración graficando los valores de absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de las

concentraciones correspondientes, en microgramos por mililitros.

Coefficiente de correlación: No menos de 0,995

Deriva: Dentro de $\pm 2\%$, *Solución estándar* de 7,0 $\mu\text{g/mL}$. Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica (852)*, *Procedimiento, Análisis*.

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

A partir de la curva lineal de calibración, determinar la concentración (C), en $\mu\text{g/mL}$, de calcio en la *Solución muestra*.

Calcular la cantidad disuelta de acetato de calcio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = C \times V \times F \times D \times (M_{r1}/M_{r2}) \times (1/L) \times 100$$

- C = concentración de calcio en la *Solución muestra* determinada ($\mu\text{g/mL}$)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 F = factor de equivalencia, 0,001 mg/ μg
 D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario
 M_{r1} = peso molecular de acetato de calcio, 158,17
 M_{r2} = peso molecular de calcio, 40,08
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de acetato de calcio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$)

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Nivel 1

Medio 1: Agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 15 min

Nivel 2

Medio 2: Fluido gástrico simulado SR; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 15 min

Determinar la cantidad disuelta de acetato de calcio usando *Procedimiento analítico 1* o *Procedimiento analítico 2* para *Nivel 1* y *Procedimiento analítico 3* para *Nivel 2*.

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

Procedimiento de disolución: Realizar la prueba usando las condiciones del *Nivel 1*. Si se presenta entrecruzamiento, repetir la prueba con un set de Cápsulas nuevas, usando las condiciones del *Nivel 2*.

Procedimiento analítico 1

Blanco: Ácido nítrico 0,02 N

Soluciones estándar: 2,4; 3,2; 4,0; 4,8 y 5,6 $\mu\text{g/mL}$ de ER Acetato de Calcio USP en *Blanco*

Solución muestra: Nominalmente 3,7 $\mu\text{g/mL}$ de acetato de calcio, a partir de *Solución madre de la muestra*, diluir con *Blanco*, si fuera necesario.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica (852)*.)

Modo: Espectrometría de absorción atómica

Longitud de onda analítica: 422,8 nm

Lámpara: Calcio, de cátodo hueco

Llama: Óxido nítrico-acetileno

Determinaciones repetidas: 4

Aptitud del sistema

Muestras: *Blanco, Soluciones estándar y Solución muestra*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 3,0% en 4 mediciones repetidas, *Soluciones estándar y Solución muestra*

Coefficiente de correlación: No menos de 0,995, usar el *Blanco* para ajustar el instrumento a cero. Determinar concomitantemente las respuestas para cada una de las *Soluciones estándar*. Trazar una curva cuadrática de calibración graficando los valores de absorbancia de las *Soluciones estándar* en función de las concentraciones correspondientes, en microgramos por mililitros.

Deriva: Dentro de $\pm 5\%$, el valor de absorbancia de 5,6 $\mu\text{g/mL}$ de ER Acetato de Calcio USP, a partir de *Soluciones estándar*. Ver *Espectroscopía de Absorción Atómica (852)*, *Procedimiento, Análisis*.

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

A partir de la curva cuadrática de calibración obtenida del *Coefficiente de correlación*, determinar la concentración (C), en $\mu\text{g/mL}$, de acetato de calcio en la *Solución muestra*.

Calcular la cantidad disuelta de acetato de calcio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = C \times V \times F \times D \times (1/L) \times 100$$

- C = concentración de acetato de calcio en la *Solución muestra* determinada ($\mu\text{g/mL}$)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 F = factor de equivalencia, 0,001 mg/ μg
 D = factor de dilución de la *Solución muestra*, si fuera necesario
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Procedimiento analítico 2

Sistema volumétrico

(Ver *Volumetría (541)*.)

Modo: Valoración complejométrica

Solución volumétrica: Ácido edético (EDTA) 0,005 M

Detección del punto final: Fotométrico a 610 nm

Análisis: Agregar 60 mL de hidróxido de sodio 0,1 N y 0,2 g de indicador azul de hidroxinaftol a una alícuota de la *Solución madre de la muestra* equivalente a aproximadamente 7,4 mg de acetato de calcio. Valorar con la *Solución volumétrica*, determinando el punto final fotométricamente, usando un valorador volumétrico automático adecuado.

Calcular la cantidad disuelta de acetato de calcio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{CaO}_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = V_S \times M \times F \times (V_M/V_A) \times (1/L) \times 100$$

- V_S = volumen de la *Solución volumétrica* consumida por la alícuota de la *Solución madre de la muestra* (mL)
 M = concentración real de la *Solución volumétrica*, en molaridad (mmol/mL)
 F = factor de equivalencia de acetato de calcio, 158,17 mg/mmol
 V_M = volumen de *Medio*, 900 mL
 V_A = volumen de la alícuota tomada para el *Análisis* (mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Procedimiento analítico 3

Blanco: *Medio*

Sistema volumétrico

(Ver *Volumetría* <541>.)

Modo: Valoración complejométrica

Solución volumétrica: Ácido edético (EDTA) 0,005 M

Detección del punto final: Visual

Análisis: Agregar 50 mL de agua, 10 mL de hidróxido de sodio 0,1 N y 0,2 g de indicador azul de hidroxinaftol a una alícuota de la *Solución madre de la muestra* equivalente a aproximadamente 7,4 mg de acetato de calcio. Valorar con la *Solución volumétrica* hasta un punto final de color azul mientras se mezcla usando una barra mezcladora magnética. Realizar una determinación con el *Blanco* de la misma manera.

Calcular la cantidad disuelta de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (V_S - V_B) \times M \times F \times (V_M/V_A) \times (1/L) \times 100$$

- V_S = volumen de la *Solución volumétrica* consumida por la alícuota de la *Solución madre de la muestra* (mL)
 V_B = volumen de la *Solución volumétrica* consumida por el *Blanco* (mL)
 M = concentración real de la *Solución volumétrica*, en molaridad (mmol/mL)
 F = factor de equivalencia de acetato de calcio, 158,17 mg/mmol
 V_M = volumen de *Medio*, 900 mL
 V_A = volumen de la alícuota tomada para el *Análisis* (mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$)

▲ **Prueba 4:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 20 min

Solución A: Ácido fosfórico al 0,07% (v/v) en agua

Fase móvil: Metanol y *Solución A* (5:95)

Solución estándar: 0,74 mg/mL de ER Acetato de Calcio USP 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 μm .

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 202 nm

Columna: 4,6 mm \times 25 cm; relleno L1 de 5 μm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 2 veces el tiempo de retención del pico de acetato

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 acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$), 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 acetato de la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de acetato de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Acetato de Calcio USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 85% (Q) de la cantidad declarada de acetato de calcio ($C_4H_6CaO_4$)▲ (BR 1-ene-2020)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905): Cumplen con los requisitos.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PRUEBAS DE RECuento MICROBIANO** <61> y **PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS** <62>: El recuento total de microorganismos aerobios no excede de 10^3 ufc/g, y el recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras no excede de 10^2 ufc/g. Cumple con los requisitos de la prueba para determinar la ausencia de *Escherichia coli*.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **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*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11> ER Acetato de Calcio USP