

## Acetato de Calcio, Cápsulas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	27–dic–2019
<b>Fecha Oficial</b>	01–ene–2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 6
<b>Motivo de la Revisión</b>	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](mailto: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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ m

**Temperatura de la columna:** 35°

**Velocidad de flujo:** 0,9 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ m. Diluir con *Blanco* hasta una concentración de 6,0  $\mu$ 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/ $\mu\text{g}$   
 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  $\mu\text{m}$ .

**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/ $\mu\text{g}$   
 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  $\mu\text{m}$ .

### 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  $\mu\text{m}$

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10  $\mu\text{L}$

**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