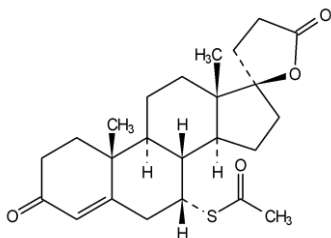


ESPIRONOLACTONA



3
4 $C_{24}H_{32}O_4S$ PM: 416,57 52-01-7

5 **Definición** - Espironolactona es γ -Lactona del
6 Ácido (7 α ,17 α)-7-(Acetiltio)-17-hidroxi-3-

7 oxopregn-4-eno-21-carboxílico. Debe contener no
8 menos de 97,5 por ciento y no más de 102,0 por
9 ciento de $C_{24}H_{32}O_4S$, calculado sobre la sustancia
10 seca y debe cumplir con las siguientes
11 especificaciones.

12 **Caracteres generales** - Polvo cristalino casi blanco.
13 Estable al aire. Fácilmente soluble en cloroformo;
14 soluble en acetato de etilo y alcohol; poco soluble en
15 aceites fijos y metanol; prácticamente insoluble en
16 agua.
17 Presenta polimorfismo.

18 **Sustancias de referencia** - Espironolactona SR-
19 FA. Espironolactona para aptitud del sistema SR-FA
20 (contiene impureza A: S-[(2'R)-3,5'-dioxo-5'H-
21 espiro[androst-4-eno-17,2'-furan]-7 α -il] etanotioato,
22 impureza C: (2'R)-3',4'-dihidro-5'H-espiro[androst-
23 4-eno-17,2'-furan]-3,5'-diona, impureza D: S-
24 [(2'R)-3,5'-dioxo-3',4'-dihidro-5'H-espiro[androst-
25 4-eno-17,2'-furan]-7 α -il] etano, impureza E S-[(2'R)-
26 3,5'-dioxo-3',4'-dihidro-5'H-espiro[androst-4-eno-
27 17,2'-furan]-7 β -il] etanotioato e impureza I S-[17 α -
28 (etoximetil)-17 β -hidroxi-3-oxoandrost-4-en-7 α -il]

29 etanotioato). Impureza F de Espironolactona SR-FA
30 (Canrenona).

CONSERVACIÓN

32 En envases bien cerrados.

ENSAYOS

Identificación

35 **A-** Absorción infrarroja <460>. *En fase sólida*.
36 [NOTA: si el espectro obtenido en fase sólida
37 demuestra diferencias con respecto al estándar,
38 disolver por separado la muestra y la sustancia de

39 referencia en metanol, dejar evaporar a seco y
40 hacer un nuevo espectro usando los residuos
41 secos].

42 **B** - Absorción ultravioleta <470>

43 *Solvente*: metanol.

44 *Concentración*: 10 μ g por mL.

45 Las absortividades a 238 nm, calculadas sobre
46 la sustancia seca, no deben diferir en más de
47 3,0 %.

48 **C** - Examinar los cromatogramas obtenidos en
49 *Valoración*. El tiempo de retención del pico
50 principal en el cromatograma obtenido a partir
51 de la *Preparación muestra* se debe
52 corresponder con el obtenido en la *Preparación*
53 *estándar*.

54 **Determinación del punto de fusión** <260>

55 Entre 198 y 209 °C, con descomposición.
56 Ocasionalmente puede observarse una fusión
57 preliminar aproximadamente a 135 °C, seguida
58 de re-solidificación.

59 **Determinación de la rotación óptica** <170>

60 *Rotación específica*: Entre -41° y -46°.

61 *Solución muestra*: 10 mg por mL, en etanol.

62 **Límite de mercaptanos**

63 Agitar 2,0 g de Espironolactona con 30 mL de
64 agua y filtrar. A 15 mL del filtrado, agregar
65 3 mL de almidón (SR) y titular con iodo
66 0,005 M empleando una microbureta. Realizar
67 una determinación con un blanco y hacer las
68 correcciones necesarias (ver 780. *Volumetría*).
69 No se deben consumir más de 0,10 mL de iodo
70 0,010 N.

71 **Pérdida por secado** <680>

72 Secar a 105 °C durante 2 horas: no debe perder
73 más de 0,5 % de su peso.

74 **Solventes residuales** <715>

75 Debe cumplir con los requisitos.

76 **Sustancias relacionadas**

77 *Sistema cromatográfico, Fase móvil,*
78 *Disolvente, Solución de resolución y Aptitud*
79 *del sistema* - Proceder según indica en
80 *Valoración*.

81 *Solución estándar* - Pesar una cantidad
82 apropiada y realizar diluciones cuantitativas
83 para obtener una solución que contenga
84 exactamente alrededor de 2 μ g de
85 Espironolactona SR-FA por mL en *Disolvente*.
86 *Solución de Canrenona* - Pesar exactamente
87 alrededor de 5,0 mg de Impureza F de

88 Espironolactona SR-FA (Canrenona), transferir a un
 89 matraz aforado de 25 mL, disolver en 2,5 mL de
 90 tetrahidrofurano y completar a volumen con
 91 *Disolvente* y mezclar.
 92 *Solución muestra* - Pesar exactamente alrededor de
 93 50 mg de Espironolactona, transferir a un matraz
 94 aforado de 25 mL, disolver con 2,5 mL de
 95 tetrahidrofurano y completar a volumen con
 96 *Disolvente*.
 97 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
 98 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
 99 20 µL) de la *Solución estándar*, la *Solución de*
 100 *Canrenona* y de la *Solución muestra*, registrar los
 101 cromatogramas al menos durante 2,5 veces el tiempo
 102 de retención del pico de Espironolactona. Identificar
 103 los picos que pudieran aparecer en el cromatograma
 104 de la *Solución muestra*, calcular los porcentajes de
 105 los picos presentes en la porción de Espironolactona
 106 en ensayo con respecto a la respuesta del pico
 107 obtenido con la *Solución estándar* de acuerdo a lo
 108 indicado en la siguiente tabla. Multiplicar la
 109 respuesta del pico de la impureza F por un factor de
 110 2,3. Descartar cualquier pico con una respuesta
 111 menor a 0,05 %, excepto el correspondiente a la
 112 impureza A.

<i>Sustancia relacionada</i>	<i>Tiempo de retención relativo</i>	<i>Límite (%)</i>
impureza A	0,95	0,2
Espironolactona	1,0	-
impureza F	1,2	0,3
impureza C	1,5	0,2
impureza D	1,6	0,15
impureza E	1,7	0,3

Aptitud del sistema (ver 100. *Cromatografía*) -
 Cromatografiar la *Solución de resolución*, y registrar
 las respuestas de los picos según se indica en
Procedimiento: el tiempo de retención del pico de
 espironolactona debe ser de 26 minutos. La relación
 pico-valle entre el pico de la impureza A y el pico
 principal no debe ser menor a 1,5. Cromatografiar la
Preparación estándar y registrar las respuestas de
 los picos según se indica en *Procedimiento*: la
 desviación estándar relativa para inyecciones
 repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

Procedimiento - Inyectar por separado en el
 cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente
 20 µL) de la *Preparación estándar* y la *Preparación*
muestra, registrar los cromatogramas y medir la
 relación de respuestas de los picos principales.
 Calcular la cantidad en mg de C₂₄H₃₂O₄S en la
 porción de *Espironolactona* en ensayo.

impureza I	1,9	0,5
individual desconocida	-	0,10
totales	-	0,7

113

114

VALORACIÓN

115 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
 116 para cromatografía de líquidos con un detector
 117 ultravioleta ajustado a 254 nm y una columna
 118 encapada de 15 cm x 4,6 mm con fase

119 estacionaria constituida por octadecilsilano
 120 químicamente unido a partículas porosas de
 121 sílice de 3 µm de diámetro. El caudal debe ser
 122 aproximadamente 1,0 mL por minuto.

123 *Fase móvil* - Agua, metanol, tetrahidrofurano,
 124 acetonitrilo (540:425:20:15).

125 *Disolvente* - Acetonitrilo y agua (50:50).

126 *Solución de resolución* - Disolver el contenido
 127 de un vial de Espironolactona para aptitud del
 128 sistema SR-FA en 1,0 mL de *Disolvente* y
 129 sonicar hasta disolución completa.

130 *Preparación estándar* - Pesar una cantidad
 131 apropiada y realizar diluciones cuantitativas
 132 para obtener una solución que contenga
 133 exactamente alrededor de 20 µg de
 134 Espironolactona SR-FA por mL en *Disolvente*.

135 *Preparación muestra* - Pesar exactamente
 136 alrededor de 50 mg de Espironolactona,
 137 transferir a un matraz aforado de 25 mL,
 138 disolver con 2,5 mL de tetrahidrofurano y
 139 completar a volumen con *Disolvente*. Transferir
 140 1 mL de esta solución a un matraz aforado de
 141 100 mL. Completar a volumen con *Disolvente*.