

Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 31-ene-2020 |
| Fecha Oficial | 01-feb-2020 |
| 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 Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 21 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes. La revisión también requiere un cambio en la enumeración de las tablas en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Josan Thomas, Enlace Científico (+91-404-448-8948 o josan.thomas@usp.org).

Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Diltiazem contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

- A.** El espectro UV-Vis del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- B.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Solución A: 0,79 g/L de bicarbonato de amonio en agua. Ajustar con solución de amoníaco diluida o ácido acético a un pH de 8,0.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 95 | 5 |
| 2,0 | 95 | 5 |
| 5,0 | 60 | 40 |
| 13,0 | 60 | 40 |
| 16,0 | 30 | 70 |
| 20,0 | 30 | 70 |
| 20,1 | 95 | 5 |
| 25,0 | 95 | 5 |

Diluyente: Acetonitrilo y agua (40:60)

Solución estándar: 0,05 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Diluyente*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de clorhidrato de diltiazem, a partir de Cápsulas en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción del contenido de no menos de 20 Cápsulas reducidas a polvo fino a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen del matraz, agitar mecánicamente durante 30 minutos y someter a ultrasonido durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar y usar el sobrenadante.

Solución muestra: Nominalmente 0,05 mg/mL de clorhidrato de diltiazem, que se prepara a partir de *Solución madre de la muestra* en *Diluyente*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 240 nm. Para *Identificación A*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 190–400 nm.

Columna: 2,1 mm × 15 cm; relleno L1 de 1,7 μm

Velocidad de flujo: 0,3 mL/min

Volumen de inyección: 2,0 μL

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) 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 diltiazem de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 12 horas

Prueba 1: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 1* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 3; 9 y 12 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 3 | 10–25 |
| 9 | 45–85 |
| 12 | No menos de 70 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 4; 8; 12 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 3*.

Tabla 3

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 4 | 10–25 |
| 8 | 35–60 |
| 12 | 55–80 |
| 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,2; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempos: 1; 3 y 8 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 4*.

Tabla 4

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | No más de 15 |
| 3 | 45–70 |
| 8 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 10: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 10* de la USP.

Solución amortiguadora: Disolver 7,1 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en 1000 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6,5.

Medio: *Solución amortiguadora*; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 6; 9 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | No más de 10 |
| 6 | 10–30 |
| 9 | 34–60 |
| 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Para productos cuyo etiquetado indica dosificación cada 24 horas

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

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 10 y 15 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | 5–20 |
| 4 | 30–50 |
| 10 | 70–90 |
| 15 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 6; 12; 18; 24 y 30 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* (711).

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 6 | 20–45 |
| 12 | 25–50 |
| 18 | 35–70 |
| 24 | No menos de 70 |
| 30 | No menos de 85 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2; 4; 8; 12 y 16 h
Detector: UV 237 nm
Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*
Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.
Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 2 | No más de 25 |
| 4 | 25–50 |
| 8 | 60–85 |
| 12 | No menos de 70 |
| 16 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Solución amortiguadora: Transferir 115 mL de ácido acético a un matraz volumétrico de 10 litros, diluir con agua a volumen y mezclar (*Solución A*). Transferir 165,4 g de acetato de sodio anhidro a un matraz volumétrico de 10 litros, diluir con agua a volumen y mezclar (*Solución B*). Mezclar 4410 mL de *Solución A* con 1590 mL de *Solución B*. Ajustar, si fuera necesario, agregando *Solución A* o *Solución B* a un pH de $4,2 \pm 0,05$.

Medio: *Solución amortiguadora*; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 10 y 15 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | No más de 10 |
| 4 | 15–35 |
| 10 | 65–85 |
| 15 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 10 y 15 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 10*.

Tabla 10

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | 5–20 |
| 4 | 30–50 |
| 10 | 60–90 |
| 15 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 9: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 9* de la USP.

[NOTA—Realizar la prueba por separado en cada uno de los dos medios.]

Medio 1: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Medio 2: Fluido intestinal simulado SR, preparado sin enzima y ajustado a un pH de $7,5 \pm 0,1$; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempo para el Medio 1: 2 h

Tiempos para el Medio 2: 2; 12; 18 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 11*.

Tabla 11

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta, Medio 1 (%) | Cantidad Disuelta, Medio 2 (%) |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 2 | 0–5 | 20–45 |
| 12 | — | 35–55 |
| 18 | — | No menos de 60 |
| 24 | — | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 11: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 11* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 6; 12 y 18 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 12*.

Tabla 12

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 1 | No más de 10 |
| 6 | 30–40 |
| 12 | 36–58 |
| 18 | No menos de 85 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 12: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 12* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* <711>, *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada*.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2; 8; 14 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 13*.

Tabla 13

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 2 | No más de 20 |
| 8 | 30–55 |
| 14 | No menos de 65 |
| 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 13: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 13* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* <711>, *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada*.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2; 8; 14 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 14*.

Tabla 14

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 2 | No más de 20 |
| 8 | 30–55 |
| 14 | 60–80 |

Tabla 14 (continuación)

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 14: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 14* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* <711>, *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada*.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 6; 12; 18; 24 y 30 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 15*.

Tabla 15

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 6 | 20–45 |
| 12 | 25–50 |
| 18 | 35–70 |
| 24 | No menos de 70 |
| 30 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 15: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 15* de la USP. Proceder según se indica en *Disolución* <711>, *Procedimiento, Aparato 1 y Aparato 2, Formas Farmacéuticas de Liberación Prolongada*.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 7,5; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm

Tiempos: 2; 4; 8; 12 y 16 h

Detector: UV 237 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Muestrear según *Disolución* <711>.

Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 16*.

Tabla 16

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 2 | No más de 25 |
| 4 | 20–40 |
| 8 | 60–85 |
| 12 | No menos de 70 |
| 16 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 16: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 16* de la USP.

Medio, Aparato 2, Tiempos, Solución estándar y Solución muestra: Proceder según se indica en la *Prueba 3*.

Detector: UV 238 nm

Tolerancias: Ver la *Tabla 17*.

Tabla 17

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 6 | 20–45 |
| 12 | 30–55 |
| 18 | 40–75 |
| 24 | No menos de 70 |
| 30 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 17: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 17* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivos de sumersión helicoidales de alambre

Tiempos: 6; 12 y 30 h

Detector: UV 238 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

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

Blanco: *Medio*

Tolerancias: Ver la *Tabla 18*.

Tabla 18

| Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------|-----------------------|
| 6 | 20–40 |
| 12 | 35–55 |
| 30 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 18: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 18* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2; 4; 8 y 12 h

Detector: UV 237 nm

Solución madre del estándar: 0,28 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*, que se prepara según se indica a continuación. Agregar a una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en un

matraz volumétrico adecuado, un volumen de *Medio* equivalente al 50% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 5 minutos hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,014 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis. Reemplazar las alícuotas retiradas para el análisis con volúmenes iguales de porciones recientemente preparadas de *Medio*, mantenido a 37°. Pasar la solución a través de un filtro de PVDF con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 2 mL del filtrado. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo *i*:

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

A_U = absorbancia de diltiazem de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo

A_S = absorbancia de diltiazem de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo *i*:

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

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

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

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de diltiazem en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_S = volumen de la *Muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 19*.

Tabla 19

| Tiempo de Muestreo (t) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 2 | No más de 20 |
| 2 | 4 | 33–58 |
| 3 | 8 | 68–88 |
| 4 | 12 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 19: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 19* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Temperatura: 37,0°–37,5°

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivo de sumersión adecuado

Tiempos: 1; 4; 12; 18 y 24 h

Detector: UV 238 nm

Celda: 0,5 mm

Solución estándar: 0,4 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: Una porción de la solución en análisis en los tiempos de muestreo especificados.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Usar un sistema de disolución automático con un software de disolución apropiado.

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo i :

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

A_U = absorbancia de diltiazem de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo

A_S = absorbancia de diltiazem de la *Solución estándar*

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

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 20*.

Tabla 20

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 1 | No más de 10 |
| 2 | 4 | 15–35 |
| 3 | 12 | 30–50 |
| 4 | 18 | 50–70 |
| 5 | 24 | No menos de 85 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 20: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 20* de la USP.

La *Prueba de Disolución 20* es adecuada para productos con un contenido declarado de 360 mg de clorhidrato de diltiazem.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 6; 12; 18 y 24 h

Detector: UV 237 nm

Celda: 0,05 cm

Solución estándar: 0,4 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Diltiazem USP a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen total del matraz hasta disolver. Diluir con *Medio* a volumen.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado en los tiempos de muestreo especificados.

Blanco: *Medio*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso en cada tiempo de muestreo (i):

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

A_U = absorbancia de diltiazem de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo

A_S = absorbancia de diltiazem de la *Solución estándar*

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

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

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

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

$$\text{Resultado}_3 = (\{C_3 \times [V - (2 \times V_3)]\} + [(C_2 + C_1) \times V_3]) \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = (\{C_4 \times [V - (3 \times V_3)]\} + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]) \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de diltiazem en la *Solución muestra* retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V_3 = volumen de la *Muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 21*.

Tabla 21

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 6 | 30–50 |
| 2 | 12 | 35–55 |
| 3 | 18 | 50–70 |
| 4 | 24 | No menos de 85 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 21: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 21* de la USP.

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL, desgasificado

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 2; 4; 14; 18 y 24 h

Solución madre del estándar: 1,33 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada en mg/Cápsula.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis en los tiempos de muestreo especificados a través de un filtro adecuado.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857)*.)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 237 nm para cápsulas con un contenido de 120 mg, 180 mg y 240 mg.
260 nm para cápsulas con un contenido de 300 mg y 360 mg.

Celda: 1 mm para cápsulas con un contenido de 120 mg, 180 mg y 240 mg.
2 mm para cápsulas con un contenido de 300 mg y 360 mg.

Blanco: Medio

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/L) \times V \times 100$$

- A_U = absorbancia de diltiazem de la *Solución muestra* en cada tiempo de muestreo
- A_S = absorbancia de diltiazem de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
- L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
- V = volumen de *Medio*, 900 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 22*.

Tabla 22

| Tiempo de Muestreo (i) | Tiempo (h) | Cantidad Disuelta (%) |
|------------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 2 | No más de 20 |
| 2 | 4 | 25–45 |
| 3 | 14 | 35–55 |
| 4 | 18 | 70–90 |
| 5 | 24 | No menos de 80 |

Las cantidades disueltas de clorhidrato de diltiazem ($C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.[▲] (BR 1-Feb-2020)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución estándar: 2,5 µg/mL de ER Clorhidrato de Desacetil Diltiazem USP y de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de clorhidrato de diltiazem, a partir de Cápsulas en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción del contenido de no menos de 20 Cápsulas reducidas a polvo fino a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 80% del volumen del matraz, agitar mecánicamente durante 30 minutos y someter a ultrasonido durante 60 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar y usar el sobrenadante.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Para los tiempos de retención relativos, ver la

[▲]*Tabla 23*.[▲] (BR 1-Feb-2020)]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre desacetil diltiazem y diltiazem

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de clorhidrato de desacetil diltiazem 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 desacetil diltiazem de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de desacetil diltiazem de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Desacetil Diltiazem USP en la *Solución estándar* (µg/mL)
- C_U = concentración nominal de clorhidrato de diltiazem en la *Solución muestra* (µg/mL)

Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual no especificada 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 cada impureza no especificada de la *Solución muestra*
- r_S = respuesta del pico de diltiazem de la *Solución estándar*
- C_S = concentración de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en la *Solución estándar* (µg/mL)
- C_U = concentración nominal de clorhidrato de diltiazem en la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la [▲]*Tabla*

23.[▲] (BR 1-Feb-2020) Límite de descarte: 0,05%.

[▲]**Tabla 23**[▲] (BR 1-Feb-2020)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Compuesto relacionado H de diltiazem ^{a, b} | 0,44 | — |
| Compuesto relacionado G de diltiazem ^{b, c} | 0,52 | — |
| Compuesto relacionado C de diltiazem ^{b, d} | 0,58 | — |
| Compuesto relacionado D de diltiazem ^{b, e} | 0,61 | — |
| Compuesto relacionado E de diltiazem ^{b, f} | 0,66 | — |
| Desacetil diltiazem ^g | 0,75 | 1,5 |
| Compuesto relacionado A de diltiazem ^{b, h} | 0,83 | — |
| Compuesto relacionado B de diltiazem ^{b, i} | 0,89 | — |
| Diltiazem | 1,0 | — |
| Cualquier impureza individual no especificada | — | 0,2 |

▲ **Tabla 23**▲ (BR 1-Feb-2020) (continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|-------------------|------------------------------|--|
| Impurezas totales | — | 2,0 |

^a (2*S*,3*S*)-5-(2-Aminoetil)-3-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona.

^b Estas son impurezas relacionadas del fármaco. No deben informarse para el medicamento ni incluirse en las impurezas totales.

^c (2*S*,3*S*)-3-Hidroxi-2-(3-metoxifenil)-5-(2-(metilamino)etil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]tiazepin-4(5*H*)-ona.

^d Acetato de (2*S*,3*S*)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-hidroxifenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-ilo.

^e Acetato de (2*S*,3*S*)-2-(4-metoxifenil)-5-[2-(metilamino)etil]-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-ilo.

^f (2*S*,3*S*)-3-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona.

^g *d-cis*-3-Hidroxi-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(*p*-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona. Los criterios de aceptación para esta impureza se basan en la forma clorhidrato.

^h Acetato de (2*R*,3*S*)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-ilo.

ⁱ Acetato de (2*S*,3*S*)-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin-3-ilo.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la prueba de *Disolución* con la que cumple el producto.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Desacetil Diltiazem USP
Clorhidrato de *d-cis*-3-hidroxi-2,3-dihidro-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(*p*-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5*H*)-ona.
 $C_{20}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ 408,95
ER Clorhidrato de Diltiazem USP