

Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	26-feb-2021
Fecha Oficial	1-mar-2021
Comité de Expertos	Moléculas Pequeñas 2

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 2 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 24 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 revisión también requiere un cambio en la enumeración de la tabla en la prueba de *Impurezas Orgánicas*.

- La *Prueba 24 de Disolución* fue validada usando una columna L1 marca Waters Symmetry C18. El tiempo de retención típico para diltiazem es aproximadamente 2 minutos.

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 Behnaz Almasi, Enlace Científico (301-692-3412 o ba@usp.org).

Clorhidrato de Diltiazem, Cápsulas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-diltiazem-hcl-erc-20210226-esp>.

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

Tabla 5 (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*.

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
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

Tabla 16 (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
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 (i)	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):

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

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

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

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

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 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*.

Prueba 24: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 24* de la USP.

Medio: Agua; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2; 6; 16 y 24 h

Fase móvil: Metanol y agua (53:47). Agregar 1 mL de ácido trifluoroacético a cada litro de la mezcla.

Solución estándar: 0,3 mg/mL de ER Clorhidrato de Diltiazem USP en *Medio*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm , desechando los primeros 3 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 270 nm

Columna: 4,6 mm \times 7,5 cm; relleno L1 de 3,5 μm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,1 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 3 veces el tiempo de retención de diltiazem

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la concentración (C_i) 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*):

$$C_i = (r_U/r_S) \times C_S$$

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)

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*):

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

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

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

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

C_i = concentración de clorhidrato de diltiazem en la porción de la 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 *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 23*.

Tabla 23

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	No más de 15
2	6	25–45
3	16	55–75
4	24	No menos de 80

La cantidad disuelta de clorhidrato de diltiazem, como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. (BR 1-mar-2021)

• **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 ▲24.▲* (BR 1-mar-2021)]

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 ▲24.▲* (BR 1-mar-2021)
Límite de descarte: 0,05%.

Tabla ▲24▲ (BR 1-mar-2021)

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
Impurezas totales	—	2,0

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁱ Acetato de (2S,3S)-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(5H)-ona.
 $C_{20}H_{24}N_2O_3S \cdot HCl$ 408,95
ER Clorhidrato de Diltiazem USP