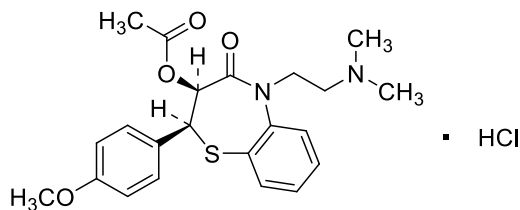


MONOGRAFÍA NUEVA

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, México, D.F. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DILTIAZEM, CLORHIDRATO DE



$C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$

MM 370.39

Clorhidrato de (2S,3S)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina-3-il acetato

[33286-22-5]

Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de clorhidrato de diltiazem, calculado con referencia a la sustancia seca.

SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Clorhidrato de diltiazem. Clorhidrato de desacetil diltiazem. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.

DESCRIPCIÓN. Cristales pequeños o polvo cristalino blanco o casi blanco.

SOLUBILIDAD. Muy soluble en agua, metanol, cloroformo, cloruro de metileno y ácido fórmico; ligeramente soluble en alcohol absoluto; insoluble en éter etílico.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de diltiazem.

B. MGA 0241 CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo retención obtenido con la preparación de referencia.

C. MGA 0511. Da reacción positiva para la prueba de identidad de cloruros.

ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Una solución de la muestra el 5.0 % en agua libre de dióxido de carbono es clara.

COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. La solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución es incolora.

pH. MGA 0701. Entre 4.3 y 5.3. Determinar en una solución al 1.0 % en agua libre de dióxido de carbono.

ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre +110 y +116°, calculado con referencia a la sustancia seca. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra en agua a 20°C.

SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241 CLAR

La suma de las impurezas totales no es mayor del 1.0 % incluyendo el clorhidrato de desacetil diltiazem. No más de 0.5 % del clorhidrato de desacetil diltiazem. No más de 0.5 % de cualquier otra impureza individual.

Solución amortiguadora, Fase móvil, Preparación de referencia, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo preparar como se indica en la Valoración.

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar como se indica en la Valoración. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia no es mayor del 10.0 %.

Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Los tiempos de retención relativos son aproximadamente de 0.65 para el desacetil diltiazem y de 1.0 para diltiazem. Calcular el porcentaje de clorhidrato de diltiazem en la porción de muestra utilizada, a través de la siguiente fórmula:

$$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$$

Donde:

A_m = Área bajo la curva de respuesta del pico de desacetil diltiazem en la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo la curva de respuesta del pico de desacetil diltiazem en la preparación de referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de desacetil diltiazem en la preparación de la referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de la muestra.

PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar 1.0 g de la muestra a 105 °C durante 2 h.

CONSERVACIÓN. En envases herméticos que eviten el paso de la luz.

RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.

METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Solución amortiguadora. Disolver 1.16 g de ácido d-10-canforsulfónico en 1 000 mL de acetato de sodio 0.1 M, ajustar el pH a 6.2 con hidróxido de sodio 0.1 N y mezclar.

Fase móvil. Mezcla de solución amortiguadora:acetonitrilo:metanol (50:25:25)

Preparación de referencia. Preparar una solución de la Sref de clorhidrato de diltiazem en metanol a una concentración de 1.2 mg/mL.

Preparación de la muestra. Transferir 120 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en metanol y llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar.

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.012 mg/mL de SRef de clorhidrato de diltiazem y 0.012 mg/mL de clorhidrato de desacetil diltiazem, en metanol.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 240 nm. Columna L1 de 3.9 mm x 30 cm. Velocidad de flujo de 1.6 mL/min.

Aptitud del sistema: Inyectar la preparación para la aptitud del sistema y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativos son alrededor de 0.65 para el desacetil diltiazem y de 1.0 para el diltiazem, el factor de resolución *R* entre el desacetil diltiazem y el diltiazem no es menor de 3, y el número de platos teóricos para el pico del diltiazem no es menor de 1200. Inyectar la preparación de referencia y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor del 2.0 %.

Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de clorhidrato de diltiazem en la porción de muestra utilizada, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m / A_{ref}) (C_{ref} / C_m)$$

Donde:

A_m = Área bajo la respuesta del pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo la respuesta del pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la referencia.

C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de referencia.

C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de la muestra.