

INFORME TECNICO

CLORHIDRATO DE DILTIAZEM

SUSTANCIA QUIMICA DE REFERENCIA

Lote Nº 1024

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

P. Mol.: 451,0

Clorhidrato de (2S-cis)-3-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona.

Descripción: polvo cristalino blanco.

Espectro de absorción infrarrojo:

Sustancia tal cual.

Equipo: espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer, modelo Spectrum Bx.

Disco de KBr.

Concentración: aproximadamente 1 mg de sustancia en 100 mg de KBr.

(Ver espectro adjunto).

pH: 5,00

Determinado en solución al 1 % p/v en agua libre de dióxido de carbono.
(Determinaciones efectuadas: 3).

Análisis termogravimétrico: la pérdida de peso calculada a 150 °C fue de 0,06 %.
(Determinaciones efectuadas: 3; desviación estándar: 0,01).

Equipo: analizador termogravimétrico TA Instruments, modelo TGA Q50.

Se emplearon canastillas de aluminio.

Gas inerte: corriente de nitrógeno con un caudal de 60 ml/ minuto.

Temperatura inicial: 30 °C.

Temperatura final: 160 °C.

Velocidad de calentamiento: 10 °C/minuto.

Masa: alrededor de 10 mg.

Rango de fusión: 210,7 – 212,2 °C, con descomposición. (Promedio de 3 determinaciones).

Realizado sobre la sustancia pulverizada y secada al vacío sobre gel de sílice, durante 24 horas a temperatura ambiente.

Capilar colocado en el baño térmico 10 °C antes del comienzo de la fusión, con velocidad de calentamiento de 1 °C/minuto.

Equipo: Stanford Research Systems, OptiMelt, modelo MP A 100.

Rotación óptica específica: $[\alpha]_{20} = +114,10^{\circ}$ (Determinaciones efectuadas: 3).

Concentración de la solución: 1 % p/v en agua destilada libre de dióxido de carbono.

Espectro de absorción ultravioleta:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Concentración de la solución: 0,0015 % p/v en el disolvente.

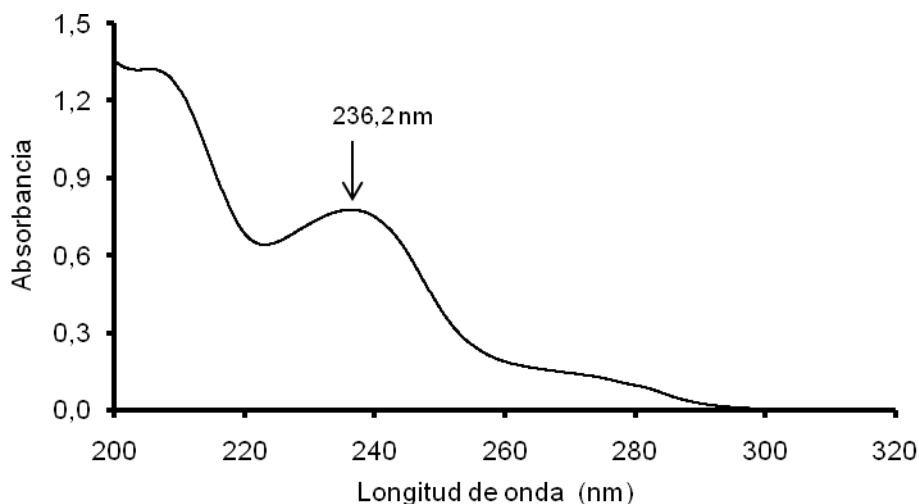
Disolvente: solución de ácido clorhídrico 0,01 N.

Cubetas de 1 cm de paso óptico.

Slit: 1

Barrido UV entre 210 y 320 nm, efectuado con velocidad lenta.

Equipo: espectrofotómetro Shimadzu, modelo UV 2101 PC.



Absorbancia:

Concentración de la solución, disolvente, cubetas, slit, equipo y precauciones ídem espectro de absorción ultravioleta.

λ : 236,2 nm

$A = 0,795$ (Determinaciones efectuadas: 4; coeficiente de variación: 0,09 %).

Estimación de impurezas presentes por cromatografía líquida de alta eficacia:

Precauciones: no exponer la sustancia ni sus soluciones a la luz.

Equipo: cromatógrafo líquido de alta eficacia Shimadzu, modelo LC-20A, con procesador de datos LabSolutions.

Columna: Phenomenex Luna C18 (2) 100 A; longitud: 25,0 cm; diámetro interno: 4,6 mm; diámetro de partícula: 5 μ m.

Longitud de onda: 240 nm.

Fase móvil: solución reguladora de pH 6,2 – acetonitrilo – metanol (50:25:25).

Preparación de la solución reguladora de pH 6,2: disolver 1,16 g de ácido d-10

canforsulfónico en un litro de acetato de sodio 0,1 M, ajustar a pH 6,2 con hidróxido de sodio 0,1 N y mezclar.

Temperatura de trabajo: 30 °C.

Flujo: 1,6 ml/minuto.

Disolvente de la muestra, del testigo y de la solución de referencia: metanol.

Muestra: Clorhidrato de Diltiazem.

Concentración de la muestra: 1,2 mg/ml.

Preparación de la muestra: pesar exactamente alrededor de 30 mg de Clorhidrato de Diltiazem, transferir a un matraz aforado de 25 ml, disolver, llevar a volumen y mezclar.

Testigo: Clorhidrato de Desacetil Diltiazem, USP Lote JOC 143.

Solución de referencia: Clorhidrato de Diltiazem + Clorhidrato de Desacetil Diltiazem.

Concentración de la solución de referencia: 0,012 mg/ml de Clorhidrato de Diltiazem y 0,012 mg/ml de Clorhidrato de Desacetil Diltiazem.

Volumen inyectado de las soluciones de muestra y de referencia: 10 µl.

Resultado: se detecta la presencia de diez impurezas.

Tiempo de retención aproximado (minutos)	% de área respecto de la solución de referencia (se estima la impureza Clorhidrato de Desacetil Diltiazem en la muestra respecto del pico de Clorhidrato de Desacetil Diltiazem y las impurezas desconocidas en la muestra respecto del pico de Clorhidrato de Diltiazem)	
Impureza desconocida	4,8	0,001
Impureza desconocida	5,9	0,001
Impureza desconocida	7,0	0,002
Impureza desconocida	8,8	0,006
Desacetil diltiazem	13,3	0,037
Impureza desconocida	14,4	0,002
Impureza desconocida	19,0	0,008
Impureza desconocida	19,2	0,011
Clorhidrato de Diltiazem	22,4	Pico principal
Impureza desconocida	35,2	0,019
Impureza desconocida	43,7	0,015

Impurezas totales estimadas: 0,10 %.

Análisis térmico: la pureza estimada por Calorimetría Diferencial de Barrido, sobre sustancia tal cual, fue de 99,70 moles %. (Determinaciones efectuadas: 3; coeficiente de variación: 0,07 %).

Equipo: termoanalizador Mettler Toledo, modelo DSC 821^e.

Se emplearon crisoles de aluminio de 40 µl, herméticamente cerrados.

Temperatura inicial: 200 °C.

Velocidad de calentamiento: 3 °C/minuto.

Temperatura de fusión de los últimos cristales: 213,0 °C (Determinaciones efectuadas: 3; coeficiente de variación: 0,12 %).

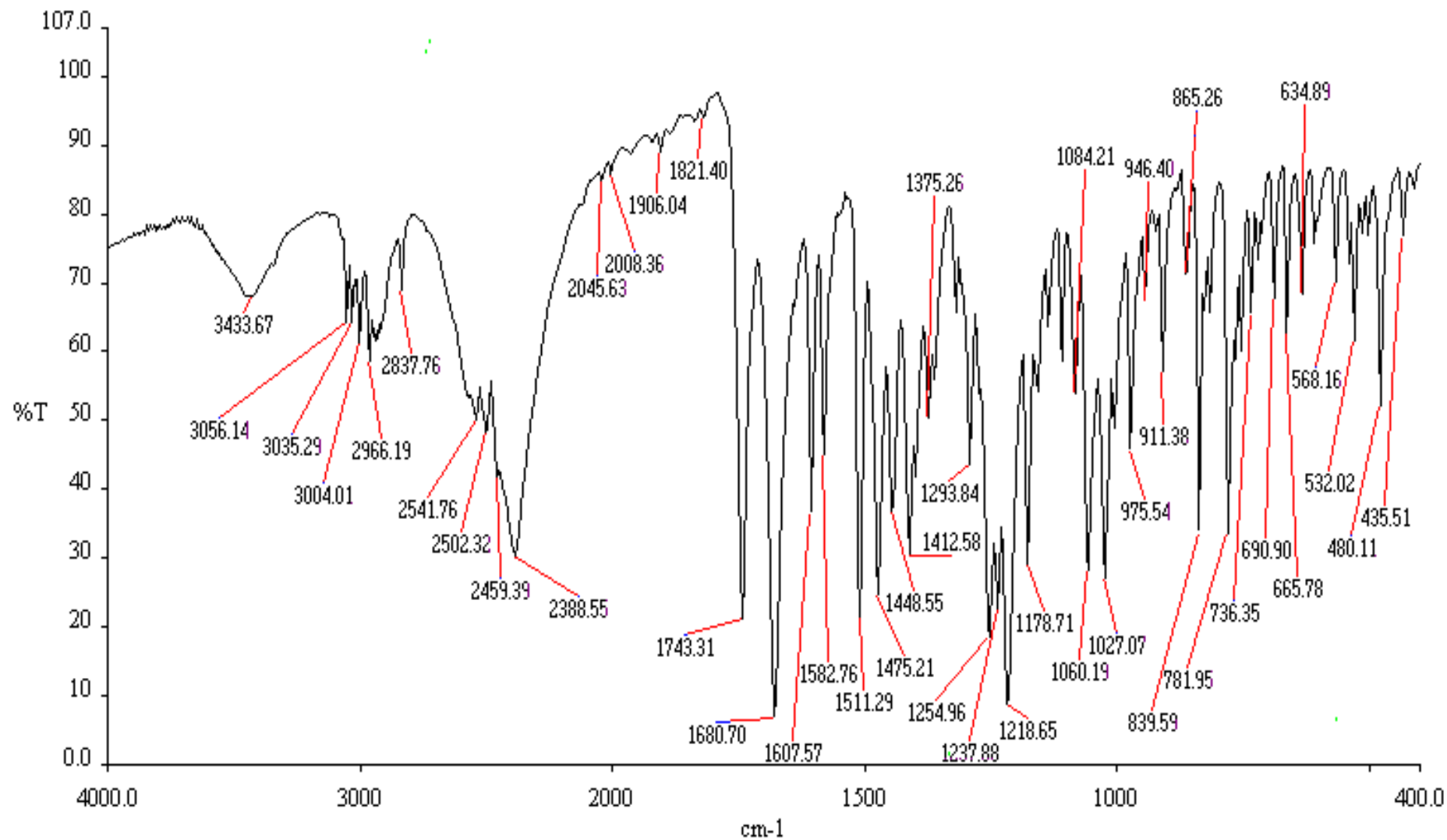
Valoración: 100,2 %, calculado sobre la sustancia secada (Determinaciones efectuadas: 89).
Método: titulación potenciométrica con solución de ácido perclórico 0,1 M.

Conservación: esta Sustancia de Referencia debe conservarse en envase herméticamente cerrado al abrigo de la luz, a una temperatura de $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en ambiente de baja humedad.

Uso

La Sustancia Química de Referencia Diltiazem está destinada exclusivamente a ser usada en ensayos y valoraciones químicas y no debe ser utilizada para consumo humano o animal. El riesgo y las eventuales consecuencias de su uso con propósitos diferentes al previsto será exclusiva responsabilidad del usuario.

Esta Sustancia de Química de Referencia proveniente de la Farmacopea Brasileña, ha sido reconocida por la ANMAT mediante Disposición N° 2604/2010.



Clorhidrato de Diltiazem – Sustancia de Referencia Farmacopea Brasileña – Farmacopea Argentina