

Ziprasidona, Cápsulas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–sep–2019
Fecha Oficial	01–oct–2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 4
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 4 ha revisado la monografía de Ziprasidona, Cápsulas. El propósito de esta revisión es actualizar los límites especificados en la prueba de *Impurezas Orgánicas* para incluir medicamentos aprobados por la FDA. Los detalles son los siguientes:

- La incorporación del análogo sulfóxido de ziprasidona a no más de 0,5% con un tiempo de retención relativo de 0,11. La adición del factor de respuesta relativa a la *Tabla 3*.
- La revisión de cualquier producto de degradación individual no especificado de no más de 0,20% a no más de 0,2%.
- La revisión de los productos de degradación totales de no más de 0,50% a no más de 0,8%.
- La revisión para actualizar el cálculo para incluir el análogo sulfóxido de ziprasidona.
- La adición de nombres químicos alternativos para el compuesto relacionado A de ziprasidona, compuesto relacionado C de ziprasidona y compuesto relacionado D de ziprasidona como notas al pie en la *Tabla 3*.
- La adición de un nombre químico alternativo para el ER Compuesto Relacionado B de Ziprasidona USP y una revisión del ER Compuesto Relacionado F de Ziprasidona USP en la sección de *Estándares de Referencia USP*.

El Boletín de Revisión de Ziprasidona, Cápsulas reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Pavani Jagu, Enlace Científico Asociado (+91 40 44488968 o pavani.jagu@usp.org).

Ziprasidona, Cápsulas

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Ziprasidona contienen una cantidad de clorhidrato de ziprasidona equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de ziprasidona (C₂₁H₂₁ClN₄OS).

IDENTIFICACIÓN

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

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: Trietilamina al 0,3% (v/v) en agua

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (35:65). Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 6,0.

Diluyente: Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (70:30:5)

Solución madre del estándar: 1,0 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP, a partir de *Solución madre del estándar* en *Fase móvil*

Solución madre de la muestra: Nominalmente 1 mg/mL de ziprasidona, que se prepara según se indica a continuación. Vaciar el contenido de no menos de 20 Cápsulas en un recipiente. Mezclar el contenido. Transferir una cantidad del contenido, equivalente a no menos de 50 mg de ziprasidona, a un matraz volumétrico adecuado. Disolver el contenido en un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante no menos de 5 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm y usar el filtrado para preparar la *Solución muestra*.

Solución muestra: Nominalmente 0,2 mg/mL de ziprasidona, que se prepara a partir de la *Solución madre de la muestra* filtrada y *Fase móvil*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm. Para *Identificación B*, se puede usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de longitud de onda 200–300 nm.

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 2,0 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Tiempo de corrida: 1,5 veces el tiempo de retención de ziprasidona

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de ziprasidona (C₂₁H₂₁ClN₄OS) en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de ziprasidona de la *Solución muestra*

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

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

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

M_{r1} = peso molecular de ziprasidona, base libre, 412,94

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de ziprasidona; 467,41 para el monohidrato, 449,40 para la forma anhidra

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

• DISOLUCIÓN <711>

Prueba 1

Nivel 1

Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5: Disolver 7,8 g de fosfato monobásico de sodio dihidrato y 20 g de dodecil sulfato de sodio en 1 litro de agua. Someter a ultrasonido hasta disolver y ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio a un pH de 7,5.

Medio: *Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5*; 900 mL

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado, si fuera necesario.

Tiempo: 45 min

Solución amortiguadora: Trietilamina al 0,3% (v/v) en agua. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 6,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (45:55)

Diluyente: Acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (70:30:5)

Solución madre del estándar: 0,24 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP, que se prepara según se indica a continuación. Disolver primero una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en un matraz volumétrico adecuado en un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz y luego diluir con *Diluyente* a volumen.

Solución estándar: 0,024 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en *Medio*, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: 1,5 veces el tiempo de retención de ziprasidona

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 1,5

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de ziprasidona (C₂₁H₂₁ClN₄OS), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de ziprasidona de la *Solución muestra*

- r_s = respuesta del pico de ziprasidona de la *Solución estándar*
 C_s = concentración de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Cápsula)
 V = volumen de *Medio*, 900 mL
 M_{r1} = peso molecular de ziprasidona, base libre, 412,94
 M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de ziprasidona; 467,41 para el monohidrato, 449,40 para la forma anhidra

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$)
 Si no se puede cumplir con la tolerancia anterior, proceder con el *Nivel 2*.

Nivel 2

Solución A: Disolver 7,8 g de fosfato monobásico de sodio dihidrato en 1 litro de agua. Someter a ultrasonido hasta disolver y ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio a un pH de 7,5. Disolver 10 g de pancreatina en la solución resultante.

Solución B: Disolver 7,8 g de fosfato monobásico de sodio dihidrato en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico o hidróxido de sodio a un pH de 7,5. Disolver 90 g de dodecil sulfato de sodio en la solución resultante. Someter a ultrasonido hasta disolver.

Medio: Transferir 700 mL de *Solución A* al vaso de disolución y equilibrar a 37° durante 15 minutos. Agregar 200 mL de *Solución B*; 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado, si fuera necesario.

Tiempo: 45 min

Analizar la *Solución muestra* usando el procedimiento de cromatografía de líquidos descrito en *Nivel 1*.

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$)

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

Nivel 1

Medio: Lauril sulfato de sodio al 2% en solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (disolver 6,9 g de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 1,6 g de hidróxido de sodio en 900 mL de agua, ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,5 y diluir con agua hasta 1000 mL); 900 mL.

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado, si fuera necesario.

Tiempo: 60 min

Nivel 2

Medio A: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (disolver 6,9 g de fosfato monobásico de sodio monohidrato y 1,6 g de hidróxido de sodio en 900 mL de agua, ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 7,5 y diluir con agua hasta 1000 mL) con 1% de pancreatina; 700 mL.

Medio B: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 con 9% de lauril sulfato de sodio; 200 mL

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado, si fuera necesario.

Tiempo: 15 minutos para *Medio A*; 45 minutos para *Medio A* con la adición de *Medio B*

Solución A: Disolver 2,7 g de fosfato monobásico de sodio monohidrato en 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 6,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (50:50)

Diluyente: Acetonitrilo y agua (50:50)

Solución madre del estándar: 0,48 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en *Diluyente*

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

Solución muestra: Pasar una porción de la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Procedimiento: Realizar la prueba usando las condiciones del *Nivel 1*. Si se presenta entrecruzamiento, repetir la prueba con Cápsulas nuevas, usando las condiciones del *Nivel 2*, según se indica a continuación. Después de 15 minutos con 700 mL de *Medio A*, detener el baño de disolución y el cronómetro y agregar 200 mL de *Medio B* previamente equilibrado a 37 \pm 0,5°. Volver a iniciar el baño y el cronómetro, y continuar la disolución durante 45 minutos adicionales.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 3,9 mm \times 15 cm; relleno L1 de 5 μ m

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Tiempo de corrida: 1,8 veces el tiempo de retención de ziprasidona

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/L) \times V \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de ziprasidona de la *Solución muestra*

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

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

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio*, 900 mL

M_{r1} = peso molecular de ziprasidona, 412,94

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de ziprasidona; 467,41 para la forma monohidrato, 449,40 para la forma anhidra

Tolerancias: No menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$)

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

Nivel 1

Medio: Lauril sulfato de sodio al 2% en solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio, ajustando el pH con hidróxido de sodio 5 N); 900 mL

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado.

Tiempo: 60 min

Nivel 2

Medio A: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio, ajustando el

pH con hidróxido de sodio 5 N) con 1% de pancreatina; 700 mL

Medio B: Solución amortiguadora de fosfato de pH 7,5 (6,9 g/L de fosfato monobásico de sodio, ajustando el pH con hidróxido de sodio 5 N) con 9% de lauril sulfato de sodio; 200 mL

Aparato 2: 75 rpm. Usar un dispositivo de sumersión adecuado.

Tiempo: 15 minutos para *Medio A*; 45 minutos para *Medio A* con la adición de *Medio B*

Solución amortiguadora: 6,8 g/L de fosfato monobásico de potasio. Agregar 1 mL de trietilamina a cada litro de esta solución y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (30:70)
Diluyente

Diluyente 1: Acetonitrilo y metanol (35:65)

Diluyente 2

Nivel 1: *Medio*

Nivel 2: *Medio A* y *Medio B* (70:20)

Solución madre del estándar 1: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en *Diluyente 1*

Solución madre del estándar 2: Preparar soluciones de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP en *Diluyente 2* con las concentraciones indicadas en la *Tabla 1*, según se indica a continuación. Transferir un volumen adecuado de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico adecuado y diluir con *Diluyente 2* a volumen.

Tabla 1

Contenido de las Cápsulas de Ziprasidona (mg)	Concentración de Ziprasidona (mg/mL)
20	0,025
40	0,050
60	0,080
80	0,100

Solución estándar: Transferir 5 mL de *Solución madre del estándar 2* a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir con *Fase móvil* a volumen.

Solución muestra: Centrifugar una porción de la solución en análisis. Diluir el sobrenadante con *Fase móvil* a volumen para obtener una concentración nominal de ziprasidona similar a la de la *Solución estándar*. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. [NOTA—Una velocidad de centrifugación de 4000 rpm durante 10 minutos puede ser adecuada.]

Procedimiento: Realizar la prueba usando las condiciones del *Nivel 1*. Si se presenta entrecruzamiento, repetir la prueba con Cápsulas nuevas, usando las condiciones del *Nivel 2*, según se indica a continuación. Después de 15 minutos con 700 mL de *Medio A*, detener el baño de disolución y el cronómetro y agregar 200 mL de *Medio B* previamente equilibrado a $37 \pm 0,5^\circ$. Volver a iniciar el baño y el cronómetro, y continuar la disolución durante 45 minutos adicionales.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 230 nm

Columna: 4,6 mm x 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1,3 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: 1,3 veces el tiempo de retención de ziprasidona

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times V \times D \times (1/L) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de ziprasidona de la *Solución muestra*

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

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

V = volumen de *Medio* (*Nivel 1* o *Nivel 2*), 900 mL

D = factor de dilución de la *Solución muestra*, 5

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

M_{r1} = peso molecular de ziprasidona, 412,94

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de ziprasidona; 467,41 para la forma monohidrato, 449,40 para la forma anhidra

Tolerancias: No menos de 70% (Q) de la cantidad declarada de ziprasidona ($C_{21}H_{21}ClN_4OS$)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

- **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución amortiguadora: Fosfato monobásico de potasio 0,05 M

Solución A: Metanol y *Solución amortiguadora* (33:67).

Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Solución B: Acetonitrilo, metanol y *Solución amortiguadora* (55:5:40). Ajustar con hidróxido de potasio a un pH de 6,0.

Fase móvil: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
15	100	0
20	85	15
30	85	15
40	55	45
55	40	60
65	25	75
70	20	80
71	100	0
75	100	0

Diluyente: Acetonitrilo, metanol y agua (40:10:50).

Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

Solución de aptitud del sistema: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP y 0,05 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Ziprasidona USP y de ER Compuesto Relacionado F de Ziprasidona USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,002 mg/mL de ER Clorhidrato de Ziprasidona USP y de ER Compuesto Relacionado B de Ziprasidona USP en *Diluyente*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución muestra: Nominalmente 1,0 mg/mL de ziprasidona en *Diluyente*, a partir de una porción del contenido de Cápsulas (no menos de 20), que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada del contenido de Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 10 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 229 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre compuesto relacionado B de ziprasidona y compuesto relacionado F de ziprasidona; no menos de 2,0 entre compuesto relacionado F de ziprasidona y ziprasidona, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,5 para ziprasidona, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para ziprasidona y para compuesto relacionado B de ziprasidona, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de compuesto relacionado B de ziprasidona 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 compuesto relacionado B de ziprasidona de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de compuesto relacionado B de ziprasidona de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Compuesto Relacionado B de Ziprasidona USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Calcular el porcentaje de **análogo sulfóxido de ziprasidona** o cualquier producto de degradación individual **(BR 1-Oct-2019)** no especificado en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times \frac{\Delta(1/F)}{\Delta} \text{(BR 1-Oct-2019)} \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de **análogo sulfóxido de ziprasidona** o **(BR 1-Oct-2019)** de cada producto de degradación no especificado de la *Solución muestra*

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

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

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

ΔF = factor de respuesta relativa **(BR 1-Oct-2019)**

M_{r1} = peso molecular de ziprasidona, base libre, 412,94

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de ziprasidona; 467,41 para el monohidrato, 449,40 para la forma anhidra

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 3*. No tomar en cuenta los picos con un área menor de 0,05% en la *Solución muestra*.

Tabla 3

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativa Δ (BR 1-Oct-2019)	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Análogo sulfóxido de ziprasidona (si estuviera presente)^a	0,11	0,49	0,5 Δ (BR 1-Oct-2019)
Compuesto relacionado A de ziprasidona ^{b, c}	0,22	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Cloroindolinona ^{b, d}	0,59	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Compuesto relacionado B de ziprasidona	0,70	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	0,20
Compuesto relacionado F de ziprasidona ^b	0,84	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Ziprasidona	1,0	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Compuesto relacionado C de ziprasidona ^{b, e}	1,84	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Compuesto relacionado D de ziprasidona ^{b, f}	2,18	Δ Δ (BR 1-Oct-2019)	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	Δ 1,0	0,2 Δ (BR 1-Oct-2019)
Productos de degradación totales	—	Δ Δ	0,8 Δ (BR 1-Oct-2019)

^a 6-Cloro-5-[2-[4-(1-oxidobencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]indolin-2-ona.

^b Impureza del proceso que se incluye en la tabla solo para fines de identificación; controlada en el fármaco. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales para el medicamento.

^c 3-(Piperazin-1-il)benzo[d]isotiazol; **(BR 1-Oct-2019)** también conocido como Monoclorhidrato de 3-(piperazin-1-il)bencisotiazol. Δ (BR 1-Oct-2019)

^d 6-Cloroindolin-2-ona.

^e 5,5'-Bis[2-[4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]-6,6'-dicloro-3-hidroxi-3,3'-biindolina-2,2'-diona; **(BR 1-Oct-2019)** también conocido como 5,5'-Bis[2-[4-(bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]-6,6'-dicloro-3-hidroxi-3,3'-biindolina-2,2'-diona. Δ (BR 1-Oct-2019)

^f 3-(Benzo[d]isotiazol-3-il)-5-[2-[4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]-6-cloroindolin-2-ona; **(BR 1-Oct-2019)** también conocido como 3-(Bencisotiazol-3-il)-5-[2-[4-(bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil]-6-cloroindolin-2-ona. Δ (BR 1-Oct-2019)

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.

Cambio en la redacción:

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)

ER Clorhidrato de Ziprasidona USP

ER Compuesto Relacionado B de Ziprasidona USP

5-{2-[4-(Benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil}-6-cloroindolina-2,3-diona; ▲ también conocido como 5-{2-[4-(Bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil}-6-cloroindolina-2,3-diona. ▲ (BR 1-Oct-2019)

$C_{21}H_{19}ClN_4O_2S$ 426,92

ER Compuesto Relacionado F de Ziprasidona USP

▲ 2-(2-Amino-5-{2-[4-(benzo[d]isotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil}-4-clorofenil)acetato de sodio, monohidrato; también conocido como 2-(2-Amino-5-{2-[4-(bencisotiazol-3-il)piperazin-1-il]etil}-4-clorofenil)acetato de sodio, monohidrato.

$C_{21}H_{22}ClN_4NaO_2S \cdot H_2O$ 470,95 ▲ (BR 1-Oct-2019)