

Clorhidrato de Trazodona, Tabletas

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	30-mar-2018
Fecha Oficial	01-abr-2018
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 Clorhidrato de Trazodona, Tabletas. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 2* para incluir medicamentos que fueron aprobados con condiciones de disolución distintas. También se agrega una sección de *Etiquetado*.

- La *Prueba de Disolución 2* fue validada usando una columna L1 marca Inertsil ODS-3V. El tiempo de retención típico de trazodona es aproximadamente 3,8 minutos.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Trazodona, Tabletas reemplaza a la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en *USP 42–NF 37*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Sridevi Ramachandran, Ph.D., Enlace Científico Asociado (sdr@usp.org).

Clorhidrato de Trazodona, Tabletas

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Clorhidrato de Trazodona contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de trazodona ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

Eliminar lo siguiente:

■ A. PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN POR CROMATOGRÁFIA EN CAPA DELGADA (201)

Solución estándar: 20 mg/mL de ER Clorhidrato de Trazodona USP en metanol

Solución muestra: Nominalmente 20 mg/mL de clorhidrato de trazodona en metanol, a partir de un número adecuado de Tabletas (equivalente a no menos de 150 mg), que se prepara según se indica a continuación. Colocar las Tabletas en un tubo. Agregar la cantidad requerida de metanol y someter a ultrasonido hasta que las Tabletas se hayan desintegrado. Agitar el tubo, manualmente, durante algunos segundos para mezclar y luego filtrar.

Volumen de aplicación: 1 µL

Fase móvil: Ciclohexano, alcohol, tolueno y dietilamina (80:30:20:20)

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Proceder según se indica en el capítulo, excepto que se deben localizar las manchas de la placa, observándolas bajo luz UV de longitud de onda larga.

■_{1S} (USP41)

Agregar lo siguiente:

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

■_{1S} (USP41)

■ 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

Cambio en la redacción:

● PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 1,15 g/L de fosfato monobásico de amonio, ajustada con hidróxido de sodio a un pH de 6,0

Fase móvil: Metanol y *Solución amortiguadora* (75:25)

Solución estándar: 0,1 mg/mL de ER Clorhidrato de Trazodona USP en ácido clorhídrico 0,01 N ■_{SR}■_{1S} (USP41)

Solución muestra: Nominalmente 0,1 mg/mL de clorhidrato de trazodona, a partir de no menos de 20 Tabletas reducidas a polvo fino. Transferir una cantidad adecuada del polvo a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en ácido clorhídrico 0,01 N ■_{SR}■_{1S} (USP41) y diluir con ácido clorhídrico 0,01 N ■_{SR}■_{1S} (USP41) a volumen. Someter a ultrasonido durante aproximadamente 30 minutos y pasar a través de un filtro ■_{adecuado}■_{1S} (USP41) con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 246 nm. ■_{Para Identificación A}, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.■_{1S} (USP41)

Columna: 5 mm × 10 cm; relleno L1 de 4 µm

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

■**Tiempo de corrida:** No menos de 4,5 veces el tiempo de retención de trazodona■_{1S} (USP41)

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Eficiencia de la columna: No menos de 900 platos teóricos

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de trazodona ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$) en la porción de Tabletas tomada:

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

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

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

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

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

● DISOLUCIÓN (711)

● Prueba 1 (BR 01-abr-2018)

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N ■_{SR}■_{1S} (USP41) 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 60 min

■**Solución amortiguadora**■_{1S} (USP41) **Fase móvil, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución muestra: Pasar ■_{una porción de}■_{1S} (USP41) la solución ■_{en análisis}■_{1S} (USP41) a través de un filtro ■_{adecuado}■_{1S} (USP41) con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de trazodona ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de trazodona ($C_{19}H_{22}ClN_5O \cdot HCl$)

●**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.

2 Trazodona

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N SR; 900 mL

Aparato 2: 50 rpm

Tiempo: 30 min

Solución amortiguadora: Agregar 5 mL de trietilamina a cada litro de agua y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (25:75)

Solución estándar: (L/900) mg/mL de ER Clorhidrato de Trazodona USP en *Medio*. Someter a ultrasonido, si fuera necesario.

Solución muestra: Pasar la solución a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Desechar los primeros 5 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 246 nm

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

Temperatura de la columna: 45°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: No menos de 1,6 veces el tiempo de retención de trazodona

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 clorhidrato de trazodona (C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times C_s \times V \times (1/L) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de trazodona de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de trazodona de la *Solución estándar*

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

V = volumen de *Medio*, 900 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de trazodona (C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl) • (BR 01-abr-2018)

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

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A: 6,75 g/L de fosfato monobásico de potasio. Agregar 1,0 mL de trietilamina por cada litro de la solución y mezclar.

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
5	90	10
30	60	40

Tabla 1 (Continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
35	60	40
60	42	58
63	30	70
78	30	70
78,1	90	10
90	90	10

Diluyente: Metanol, agua y ácido clorhídrico (650:350:3)

Solución de aptitud del sistema: 0,7 µg/mL de ER Clorhidrato de Trazodona USP y 1,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado C de Trazodona USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,7 µg/mL de ER Clorhidrato de Trazodona USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 500 µg/mL de trazodona, a partir de Tabletas reducidas a polvo fino (no menos de 20), que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción de Tabletas reducidas a polvo (no menos de 50 mg) a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente a aproximadamente el 80% del volumen del matraz y someter a ultrasonido durante 10 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de membrana adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

Columna: 4,0 mm × 15 cm; relleno L1 de 3 µm

Velocidad de flujo: 0,7 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

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

[NOTA—Ver la *Tabla 2* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,5 entre los picos de compuesto relacionado C de trazodona y trazodona, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0%, ■
■₁₅ (USP41) *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de cada ■ producto de degradación ■₁₅ (USP41) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de cada ■ producto de degradación ■₁₅ (USP41) de la *Solución muestra*

r_s = respuesta del pico de trazodona de la *Solución estándar*

C_s = concentración de ER Clorhidrato de Trazodona USP en la *Solución estándar* (µg/mL)

C_u = concentración nominal de trazodona en la *Solución muestra* (µg/mL)

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Triazolopiridinona ^{a,b}	0,1	—
Clorofenilpiperazina ^{a,c}	0,6	—
Hidroxipropil clorofenilpiperazina ^{a,d}	0,7	—
Isotrazodona ^{a,e}	0,8	—
Compuesto relacionado C de trazodona ^a	0,97	—
Clorhidrato de trazodona	1,0	—
Dímero de trazodona ^{a,f}	1,5	—
Compuesto relacionado F de trazodona ^{a,g}	1,6	—
Análogo de bispiperazina ^{a,h}	1,8	—
Bis(3-clorofenil)piperazina ^{a,i}	2,2	—
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	1,0
■ Productos de degradación [■] IS (USP41) totales	—	2,0

^a Impureza del proceso que se incluye solo para fines de identificación. ■ Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales del medicamento. ■ IS (USP41)

^b [1,2,4]Triazol[4,3- α]piridin-3(2H)-ona.

^c 1-(3-Clorofenil)piperazina.

^d 3-[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]propan-1-ol.

^e 1-{3-[4-(3-Clorofenil)piperazin-1-il]propil}-[1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-1-ilo-3-olato.

^f Triclorhidrato de 1,1-bis(2-cloro-[4-(3-{1,2,4-triazolo[4,3- α]piridin-3-(2H)-on-2-il]propil)piperazin-1-il]fenil)etano.

^g 1-(3-Clorofenil)-4-(3-cloropropil)piperazina.

^h 1,3-Bis(4-(3-clorofenil)piperazin-1-il)propano.

ⁱ 1,4-Bis(3-clorofenil)piperazina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Agregar lo siguiente:

• **Etiquetado:** Cuando se especifica más de una prueba de Disolución, el etiquetado indica la prueba de Disolución usada, solo si no se usa la *Test 1*. ● (BR 01-abr-2018)

• **ESTANDARES DE REFERENCIA USP <11>**

ER Clorhidrato de Trazodona USP

ER Compuesto Relacionado C de Trazodona USP

Clorhidrato de 2-{3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]propil}-[1,2,4]triazolo[4,3- α]piridin-3(2H)-ona.

C₁₉H₂₂ClN₅O · HCl 408,32