

## Atomoxetina, Cápsulas

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	31–ene–2020
<b>Fecha Oficial</b>	01–may–2020
<b>Comité de Expertos</b>	Monografías de Medicamentos Químicos 4
<b>Motivo de la Revisión</b>	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 Atomoxetina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones de disolución ligeramente distintas (no desgasificar el *Medio* y el uso de diferentes dispositivos de sumersión).

El Boletín de Revisión de Atomoxetina, Cápsulas reemplaza la versión prevista para ser oficial el 1 de mayo 2020 y será incorporado en una próxima publicación. Se debe tener en cuenta que las *Advertencias y Requisitos Generales, 3.10 Aplicabilidad de las Normas* trata la adopción temprana. Para preguntas sobre cumplimiento, por favor contactar a la autoridad reglamentaria pertinente.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Heather Joyce, Enlace Científico Sénior (301-998-6792 o [hrj@usp.org](mailto:hrj@usp.org)).

## Atomoxetina, Cápsulas

### DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Atomoxetina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de atomoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO).

### IDENTIFICACIÓN

#### Cambio en la redacción:

- A. ▲PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN** (197), *Espectroscopía en el Infrarrojo*: 197K o 197A▲ (AF 1-May-2020)  
**Estándar:** 6 mg/mL de ER Clorhidrato de Atomoxetina USP en metanol. Secar la solución hasta un polvo seco bajo una purga de aire o nitrógeno durante un mínimo de 3 horas.  
**Muestra:** Agitar el contenido de un número suficiente de Cápsulas, equivalente a aproximadamente 60 mg de atomoxetina, con 10 mL de metanol. Centrifugar a 4000 rpm durante 5 minutos. Evaporar la solución hasta un polvo seco con ayuda de una corriente de aire o nitrógeno.  
**Criterios de aceptación:** El espectro IR presenta bandas principales a los números de onda (±2) (cm<sup>-1</sup>) 2955; 2855; 1599-1604; 1492; 1048; 1023 y 1010.
- 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 amortiguadora:** 5,8 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua. Agregar a cada litro de esta solución 3,0 mL de trietilamina y ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,5.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (38:62)

**Solución de aptitud del sistema:** 0,1 mg/mL de atomoxetina (base libre), a partir de ER Clorhidrato de Atomoxetina USP y 0,02 mg/mL de o-cresol en *Fase móvil*. Someter a ultrasonido para facilitar la disolución.

**Solución estándar:** 0,1 mg/mL de atomoxetina (base libre), a partir de ER Clorhidrato de Atomoxetina USP en *Fase móvil*. Someter a ultrasonido para facilitar la disolución.

**Solución madre de la muestra:** A partir de no menos de 10 Cápsulas (incluyendo las cubiertas), que se prepara según se indica a continuación. Agregar las Cápsulas intactas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Fase móvil* hasta completar el 65% del volumen final. Dejar en reposo durante al menos 10 minutos y luego agitar durante 20 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen.

**Solución muestra:** Nominalmente 0,1 mg/mL de atomoxetina, que se prepara diluyendo un volumen adecuado de *Solución madre de la muestra* con *Fase móvil*

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 220 nm

**Columna:** 4,6 mm × 7,5 cm; relleno L7 de 3,5 μm

**Temperatura de la columna:** 35°

**Velocidad de flujo:** 1,5 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

**Tiempo de corrida:** 1,7 veces el tiempo de retención de atomoxetina

#### Aptitud del sistema

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

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para atomoxetina y o-cresol son 1,0 y 1,3, respectivamente.]

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 3,5 entre atomoxetina y o-cresol, *Solución de aptitud del sistema*

**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para atomoxetina, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,0% para atomoxetina, *Solución estándar*

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de atomoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO) 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 la *Solución muestra*

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

$C_S$  = concentración de atomoxetina en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

**Criterios de aceptación:** 90,0%–110,0%

### PRUEBAS DE DESEMPEÑO

#### Cambio en la redacción:

#### • DISOLUCIÓN (711)

**Medio:** Ácido clorhídrico 0,1 N; 1000 mL, desgasificado, ▲si fuera necesario▲ (BR 1-May-2020)

**Aparato 2:** 50 rpm, con dispositivo de sumersión

▲adecuado▲ (BR 1-May-2020)

**Tiempo:** 30 min

**Solución amortiguadora y Fase móvil:** Preparar según se indica en la *Valoración*.

**Solución madre del estándar:** 0,1 mg/mL de atomoxetina (base libre), a partir de ER Clorhidrato de Atomoxetina USP en *Medio*. Someter a ultrasonido para facilitar la disolución.

**Solución estándar:** Diluir *Solución madre del estándar* con *Medio* hasta obtener una concentración final de (L/1000) mg/mL, donde L es la cantidad declarada por Cápsula, en mg.

**Solución muestra:** Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado.

**Sistema cromatográfico:** Proceder según se indica en la *Valoración*.

#### Aptitud del sistema

**Muestra:** *Solución estándar*

#### Requisitos de aptitud

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

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,4%

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de atomoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO), como porcentaje de la cantidad declarada:

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

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

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

$C_S$  = concentración de atomoxetina en la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

V = volumen de *Medio* (mL)

**Tolerancias:** No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de atomoxetina (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** <905>:  
Cumplen con los requisitos.

**IMPUREZAS**• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

**Solución amortiguadora:** Disolver 4,9 g de 1-decanosulfonato de sodio y 6,9 g de fosfato monobásico de potasio en 1 litro de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,1.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (41:59)

**Solución de sensibilidad:** 0,1 µg/mL de atomoxetina en *Fase móvil*

**Solución de aptitud del sistema:** 1 mg/mL de atomoxetina que contenga atomoxetina *N*-amida, que se prepara según se indica a continuación. Pesar cantidades iguales de ER Clorhidrato de Atomoxetina USP y urea, y colocar en un matraz volumétrico. Agregar agua hasta completar el 10% del volumen final. Someter a ultrasonido durante 3 minutos. Colocar el matraz en una estufa a 85° durante 40 minutos. Dejar que la solución se enfríe a temperatura ambiente. Diluir con *Fase móvil* a volumen. [NOTA—La temperatura de la estufa y el tiempo en la estufa se pueden ajustar para proporcionar un nivel adecuado de pico de atomoxetina *N*-amida.]

**Solución muestra:** 1 mg/mL de atomoxetina en *Fase móvil*, a partir del contenido de no menos de 5 Cápsulas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el contenido de las Cápsulas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar *Fase móvil* hasta completar el 50% del volumen final. Agitar por rotación suave y dejar en reposo durante 15 minutos. Diluir con *Fase móvil* a volumen.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 215 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L7 de 3,5 µm

**Temperatura de la columna:** 30°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 µL

**Tiempo de corrida:** 2,3 veces el tiempo de retención de atomoxetina

**Aptitud del sistema**

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

[NOTA—Ver la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos.]

**Requisitos de aptitud**

**Resolución:** No menos de 2,6 entre atomoxetina y atomoxetina *N*-amida, *Solución de aptitud del sistema*

**Desviación estándar relativa:** No más de 5%, *Solución de sensibilidad*

**Análisis**

**Muestra:** *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de Cápsulas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

$r_U$  = respuesta del pico de cada impureza individual de la *Solución muestra*

$r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

**Criterios de aceptación:** Ver la *Tabla 1*.

**Tabla 1**

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Desmetil atomoxetina <sup>a</sup>	0,76	0,3
Atomoxetina	1,0	—
Atomoxetina <i>N</i> -amida <sup>b</sup>	1,2	0,2
Cualquier producto de degradación individual no especificado	—	0,2
Impurezas totales	—	1,0

<sup>a</sup> (*R*)-*N*-Metil-3-fenoxi-3-fenilpropan-1-amina.

<sup>b</sup> (*R*)-1-Metil-1-[3-fenil-3-(*o*-toliloxi)propil]urea.

**REQUISITOS ADICIONALES**

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>  
ER Clorhidrato de Atomoxetina USP