

Clorhidrato de Clomipramina, Cápsulas

| | |
|------------------------------|--|
| Tipo de Publicación | Boletín de Revisión |
| Fecha de Publicación | 07-jul-2020 |
| Fecha Oficial | 08-jul-2020 |
| 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 Clomipramina, Cápsulas. El propósito de esta revisión es revisar la *Prueba 1 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA que usan dispositivo de sumersión adecuados.

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

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

Clorhidrato de Clomipramina, Cápsulas

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb/clomipramine-hcl-caps-20200707-esp>.

DEFINICIÓN

Las Cápsulas de Clorhidrato de Clomipramina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$).

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 A: Agregar 2,5 mL de ácido acético a 1 litro de agua. Ajustar con hidróxido de amonio a un pH de 7,5.

Solución B: Acetonitrilo, metanol y tetrahydrofurano sin estabilizantes (80:15:5)

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0,0 | 65 | 35 |
| 2,0 | 65 | 35 |
| 5,0 | 50 | 50 |
| 11,0 | 20 | 80 |
| 14,0 | 20 | 80 |
| 14,1 | 65 | 35 |
| 18,0 | 65 | 35 |

Diluyente: *Solución A* y acetonitrilo (50:50)

Solución de aptitud del sistema: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP y 0,005 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Clomipramina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,2 mg/mL de clorhidrato de clomipramina, a partir de Cápsulas en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción suficiente del contenido de las Cápsulas (no menos de 20) a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen final del matraz. Agitar mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar hasta obtener un sobrenadante transparente y usar el sobrenadante transparente. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 10 minutos.]

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm. Para *Identificación B*, usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo 200–400 nm.

Columna: 2,1 mm × 10 cm; relleno L1 de 1,7 μm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 0,3 mL/min

Volumen de inyección: 2 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 2,0 entre clomipramina y compuesto relacionado A de clomipramina, *Solución de aptitud del sistema*

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

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$) 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 ER Clorhidrato de Clomipramina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Ácido clorhídrico 0,1 N SV; 500 mL

Aparato 2: 50 rpm. ▲Con dispositivos de sumersión adecuados, si fuera necesario. ▲ (BR 8-jul-2020)

Tiempo: 30 min

Solución estándar: ER Clorhidrato de Clomipramina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado y usar el filtrado. Diluir con *Medio*, si fuera necesario, hasta una concentración que sea similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 252 nm

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

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

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

V = volumen de *Medio*, 500 mL

L = cantidad declarada (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$).

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

Medio: Ácido clorhídrico 0,01 N SR; 500 mL

Aparato 2: 75 rpm, con dispositivos de sumersión

Tiempo: 15 min

Solución A: 55 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio en solución, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de 1-heptanosulfonato de sodio a un matraz volumétrico apropiado. Agregar un volumen de agua equivalente al 50% del volumen del matraz y diluir con ácido acético glacial a volumen.

Solución B: En un matraz volumétrico apropiado, agregar un volumen de *Solución A* equivalente al 4% del volumen del matraz y un volumen de trietilamina equivalente al 0,4% del volumen del matraz. Diluir con agua a volumen.

Fase móvil: En un matraz volumétrico apropiado, agregar un volumen de *Solución B* equivalente al 50% del volumen del matraz. Ajustar la solución resultante con ácido fosfórico a un pH de 3,2. Diluir con acetónitrilo a volumen.

Solución madre del estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP en *Medio*. Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución.

Solución estándar: ($L/500$) mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP a partir de *Solución madre del estándar* en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Cápsula.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar no menos de los primeros 5 mL del filtrado.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 254 nm

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

Temperatura de la columna: 35°

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 10 μL

Tiempo de corrida: No menos de 1,4 veces el tiempo de retención de clomipramina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: 0,8–2,0

Desviación estándar relativa: No más de 1,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$), 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 la *Solución muestra*
 r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Clomipramina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen de *Medio*, 500 mL
 L = cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina (mg/Cápsula)

Tolerancias: No menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$)

• UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905)

Procedimiento para uniformidad de contenido

Solución estándar: 30 μg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP en metanol

Solución madre de la muestra: Transferir el contenido de 1 Cápsula a un matraz volumétrico de 100 mL con ayuda de metanol. Agregar aproximadamente 75 mL de metanol, agitar mecánicamente durante 1 hora y diluir con metanol a volumen.

Solución muestra: Nominalmente 30 μg/mL de clorhidrato de clomipramina, a partir de *Solución madre de la muestra* en metanol

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 252 nm

Celda: 1 cm

Blanco: Metanol

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de clomipramina ($C_{19}H_{23}ClN_2 \cdot HCl$) en la Cápsula tomada:

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de ER Clorhidrato de Clomipramina USP en la *Solución estándar* (μg/mL)
 C_U = concentración nominal de clorhidrato de clomipramina en la *Solución muestra* (μg/mL)

Criterios de aceptación: Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente y Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución de aptitud del sistema: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP y 0,0025 mg/mL de ER Compuesto Relacionado A de Clomipramina USP en *Diluyente*

Solución estándar: 0,0025 mg/mL de ER Clorhidrato de Clomipramina USP, de ER Compuesto Relacionado C de Clomipramina USP y de ER Clorhidrato de Imipramina USP en *Diluyente*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de clorhidrato de clomipramina, a partir de Cápsulas en *Diluyente*, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una porción suficiente del contenido de las Cápsulas (no menos de 20) a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de *Diluyente* equivalente al 60% del volumen final del matraz. Agitar mecánicamente durante aproximadamente 30 minutos. Diluir con *Diluyente* a volumen. Centrifugar hasta obtener un sobrenadante transparente y usar el sobrenadante transparente. [NOTA—Puede ser adecuado usar una velocidad de centrifugación de 3000 rpm durante 10 minutos.]

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 2,0 entre clomipramina y compuesto relacionado A de clomipramina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para todos los picos de los estándares, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza especificada 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 cada impureza especificada de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico del Estándar de Referencia USP correspondiente de la *Solución estándar*

C_S = concentración del Estándar de Referencia USP correspondiente en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

Calcular el porcentaje de cada impureza no especificada 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 cada impureza no especificada de la *Solución muestra*

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

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

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

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 2*. El umbral de informe es 0,03%.

Tabla 2

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|------------|------------------------------|--|
| Imipramina | 0,77 | 1,0 |

Tabla 2 (continuación)

| Nombre | Tiempo de Retención Relativo | Criterios de Aceptación, No más de (%) |
|--|------------------------------|--|
| Compuesto relacionado C de clomipramina | 0,87 | 0,5 |
| Clomipramina | 1,00 | — |
| Compuesto relacionado A de clomipramina ^a | 1,1 | — |
| Compuesto relacionado D de clomipramina ^{a,b} | 1,2 | — |
| Compuesto relacionado F de clomipramina ^{a,c} | 1,5 | — |
| Cualquier impureza individual no especificada | — | 0,5 |
| Impurezas totales | — | 2,0 |

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

^b Clorhidrato de 3-(3,7-dicloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina.

^c 3-Cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables y resistentes a la luz. Proteger de la humedad. Almacenar a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
ER Clorhidrato de Clomipramina USP
ER Compuesto Relacionado A de Clomipramina USP
Diclorhidrato de N¹-[3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)propil]-N¹,N³,N³-trimetilpropano-1,3-diamina.
C₂₃H₃₂ClN₃ · 2HCl 458,89
ER Compuesto Relacionado C de Clomipramina USP
Clorhidrato de 3-(3-cloro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina, monohidrato.
C₁₉H₂₁ClN₂ · HCl · H₂O 367,31
ER Clorhidrato de Imipramina USP