

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México. Fax: 5207 6890

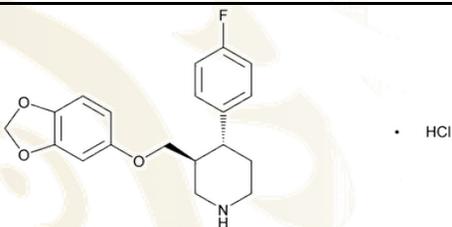
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
PAROXETINA, CLORHIDRATO DE		
 <p>• HCl</p>		
<p>$C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl$ MM 365.83 $C_{19}H_{20}FNO_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ MM 374.83 Clorhidrato de (-)-(3S, 4R)-4-(p-fluorofenil)-3- [(3,4-metilendioxi) fenoxi] metil] piperidino Anhidra [78246-49-8] Hemihidrato [110429-35-1]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.5 % y no más de 102.0 % de Clorhidrato de Paroxetina, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Clorhidrato de Paroxetina, compuesto relacionado B de Paroxetina, compuesto relacionado C de Paroxetina, compuesto relacionado F de Paroxetina, compuesto relacionado G</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
de Paroxetina, mezcla de compuesto relacionado E de Paroxetina y Mezcla A para aptitud del sistema de Paroxetina. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
DESCRIPCION. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Higroscópico. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol y a alcohol, poco soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y cloruro de metileno.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. Disolver una cantidad de la muestra y otra igual de la SRef de Clorhidrato de Paroxetina por separado en una mezcla de agua: alcohol isopropílico (1:10), calentar a 70 ° C hasta disolver, recristalizar y secar con vacío a 50 ° C durante 3 h. El espectro IR de una dispersión de la muestra en aceite mineral, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de Clorhidrato de Paroxetina.		
B. MGA 0511. Da reacción positiva a la prueba de identidad de cloruros. Preparar una solución que contenga 10 mg/mL en una mezcla de metanol: agua (1:1).		
ROTACION ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -83° y -93°, calculado con referencia a la sustancia anhidra. Determinar en una solución en etanol que contenga 0.5 mg/mL.		
COMPUESTO RELACIONADO C. MGA 0241, CLAR. No más de 0.1 % de compuesto relacionado C de Paroxetina.		
Diluyente. n-Hexano: Etanol (1:1)		
Fase móvil. n-Hexano: Etanol: ácido trifluoroacético: agua (900:100:2:2).		
Preparación de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de cada una de la SRef de Clorhidrato de Paroxetina y compuesto relacionado C de Paroxetina en diluyente.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de SRef de compuesto relacionado C de Paroxetina en diluyente.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 5 mg/mL de la muestra en diluyente.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 295 nm, columna L51 de 4.6 mm × 25 cm, temperatura de la columna 30°C, velocidad de flujo 1.0 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar por separado 5 µL de la preparación de aptitud del sistema y la preparación de referencia, desarrollar y registrar los cromatogramas. La resolución no es menor de 2.0 entre el compuesto relacionado C de Paroxetina y el Clorhidrato de Paroxetina; factor de coelección no es mayor de 2.5 para el compuesto relacionado C de Paroxetina en la preparación de aptitud del sistema, y el coeficiente de variación no es mayor de 10.0 % para el compuesto relacionado C de Paroxetina en la réplica de inyecciones de la preparación de referencia.		
Procedimiento. Inyectar por separado 5 µL de la preparación de referencia y 5 µL de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma. Registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado C de Paroxetina en la porción de muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:		
$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_i = Área bajo el pico del compuesto relacionado C de Paroxetina en la preparación de la muestra.		
A_{Sref} = Área bajo el pico de Clorhidrato de Paroxetina en la preparación de referencia.		
C_{Sref} = Concentración del compuesto relacionado C de Paroxetina en la preparación de referencia (mg/mL).		
C_m = Concentración de Clorhidrato de Paroxetina en la preparación de la muestra (mg/mL).		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
1-METIL-4-(P-FLUOROFENIL)-1, 2, 3, 6-TETRAHIDROPIRIDINA. MGA 0241, CLAR. No más de 1 ppm																							
Diluyente: Acetonitrilo: agua (1:4)																							
Solución A. Disolver 30 g de perclorato de sodio en 900 mL de agua, adicionar 3.5 mL de ácido fosfórico y 2.4 mL de trietilamina, llevar a volumen de 1000 mL y ajustar a pH 2.0 con ácido fosfórico o trietilamina.																							
Solución B. Acetonitrilo																							
Fase móvil. Ver la tabla 1																							
<i>Tabla 1. Fase móvil</i>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>55</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>55</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>38</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>85</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	85	15	20	80	20	27	55	45	36	55	45	38	85	15	45	85	15		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	85	15																					
20	80	20																					
27	55	45																					
36	55	45																					
38	85	15																					
45	85	15																					
Preparación de referencia. Preparar una solución a partir de la SRef mezcla de compuesto relacionado E de Paroxetina que contenga 42 ng/mL de 1-metil-4-(p-fluorofenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina, en diluyente.																							
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 42 mg/mL de muestra en diluyente.																							
Nota: Las preparaciones pueden ser sonicadas en caso de ser necesario.																							
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 242 nm, columna L1 de 4.0 mm × 25 cm, temperatura de la columna 30 °C, velocidad de flujo 1.5 mL/min.																							

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 75 µL de la preparación de referencia desarrollar los cromatogramas. Los tiempos de retención relativos para 1-metil-4-(p-fluorofenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina y Paroxetina son 0.6 y 1.0 respectivamente. El coeficiente de variación no es mayor a 15.0 % para 1-metil-4-(p-fluorofenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina, para la réplica de 3 inyecciones.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 75 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma. Registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de 1-metil-4-(p-fluorofenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina en la porción de muestra tomada, con la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \times l$		
<p>A_m = Área bajo el pico del clorhidrato de paroxetina en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico del clorhidrato de paroxetina en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato paroxetina en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de paroxetina en la preparación de la muestra.</p>		
<p>l = Fracción de 1-metil-4-(p-fluorofenil)-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina en la mezcla del compuesto relacionado E de paroxetina.</p>		
<p>IMPUREZAS ORGANICAS. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Baándose en la ruta de síntesis del fármaco realizar el Procedimiento 1 o Procedimiento 2. El Procedimiento 2 es recomendado cuando los compuestos relacionados F y G son impurezas potenciales.</p>		
<p>Procedimiento 1.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
Solución A. Tetra hidrofurano: a agua: ácido trifluoroacético (20:180:1)																				
Solución B. Acetonitrilo: tetrahidrofurano: ácido trifluoroacético (180:20:1)																				
Diluyente. Tetrahidrofurano: a agua (1:9)																				
Fase móvil. Ver tabla 2.																				
<i>Tabla 2. Fase móvil</i>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>70</td> <td>80</td> <td>20</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	80	20	30	80	20	50	20	80	60	20	80	70	80	20		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																		
0	80	20																		
30	80	20																		
50	20	80																		
60	20	80																		
70	80	20																		
Nota: Utilizar baño de ultrasonido de ser necesario para completar disolución.																				
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 1 µg/mL de SRef de Clorhidrato de Paroxetina en diluyente.																				
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de muestra en diluyente.																				
Aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la SRef de Mezcla A para aptitud del sistema de Paroxetina en diluyente.																				
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 285 nm, columna L7 de 4.6 mm × 25 cm, temperatura de la columna 40 °C, velocidad de flujo 1 mL/min.																				
Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de aptitud del sistema desarrollar los cromatogramas; los tiempos de retención relativos se indican en la Tabla 3, la resolución entre el compuesto relacionado A y el compuesto relacionado B de Paroxetina no es																				

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
menor de 2.0; el factor de coe no es menor de 0.8 y no mayor de 2.0 para el compuesto relacionado A de Paroxetina, el coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 2.0 % para el compuesto relacionado A de Paroxetina en la preparación de aptitud del sistema.		
Procedimiento.		
Inyectar por separado 20 µL de diluyente, de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma. Registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada, de acuerdo a la siguiente fórmula:		
$100(A_i/A_{SRef}) \times (C_{SRef}/C_m)$		
A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra, excluyendo los picos obtenidos por el diluyente.		
A_{SRef} = Área bajo el pico del Clorhidrato de Paroxetina en la preparación de referencia		
C_{SRef} = Concentración de Clorhidrato de Paroxetina en la preparación de referencia (mg/mL).		
C_m = Concentración del Clorhidrato de Paroxetina con referencia a la sustancia anhidra en la preparación de la muestra (mg/mL)		
<i>Tabla 3. Criterio de aceptación</i>		
Compuesto Relacionado	Tiempo de retención relativo	Límite (%)
Compuesto relacionado A de Paroxetina*	0.66	0.1
Compuesto relacionado B de Paroxetina**	0.73	0.3
Paroxetina	1.0	--
Cualquier impureza desconocida	--	0.1

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																								
Total, de impurezas -- 1.0																										
* (3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-phenylpiperidine (desfluoroparoxetine)																										
** 1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol)																										
Procedimiento 2.																										
Solución amortiguadora. Preparar una disolución que contenga 3.4 g de fosfato monobásico de potasio y 3.4 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en 1 L de agua.																										
Solución A. Acetonitrilo: solución amortiguadora (2:98)																										
Solución B. Acetonitrilo: solución amortiguadora (40:60)																										
Diluyente. Acetonitrilo: solución amortiguadora (10:90)																										
Fase móvil. Ver tabla 4.																										
<i>Tabla 4. Fase móvil</i>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>70</td><td>40</td><td>60</td></tr> <tr><td>90</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>95</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>95.1</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>110</td><td>100</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	100	0	5	100	0	70	40	60	90	0	100	95	0	100	95.1	100	0	110	100	0		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																								
0	100	0																								
5	100	0																								
70	40	60																								
90	0	100																								
95	0	100																								
95.1	100	0																								
110	100	0																								
Preparación de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de SRef de Clorhidrato de Paroxetina, 0.01 mg/mL de SRef Compuesto relacionado B de Paroxetina, 0.01 mg/mL de Compuesto relacionado F de Paroxetina y 0.004 mg/mL de Compuesto relacionado G de Paroxetina en diluyente.																										
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga, 0.004 mg/mL de SRef de Clorhidrato de Paroxetina, 0.01 mg/mL de SRef Compuesto																										

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
relacionado B de Paroxetina, 0.01 mg/mL de Compuesto relacionado F de Paroxetina y 0.004 mg/mL de Compuesto relacionado G de Paroxetina en diluyente.		
Preparación de la muestra. Preparar una disolución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra en diluyente.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 210 nm, columna L1 de 3.9 mm × 15 cm a una velocidad de flujo de 1 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar 25 µL de la preparación de referencia, desarrollar los cromatogramas. Los tiempos de retención relativos se indican en la Tabla 5. El coeficiente de variación no es mayor de 10.0 % para el compuesto relacionado B, F, G de Paroxetina y Paroxetina Clorhidrato.		
Procedimiento.		
Inyectar por separado 25 µL de la preparación de referencia y la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma. Registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje del Compuesto relacionado B, F, y G de Paroxetina en la porción de muestra tomada, de acuerdo a la siguiente fórmula:		
$100 (A_i/A_{SRef}) \times (C_{SRef}/C_m)$		
A_i = Área de cada pico de impureza en la preparación de la muestra.		
A_{SRef} = Área del pico de impureza en la preparación de referencia.		
C_{SRef} = Concentración de cada impureza en la preparación de referencia (mg/mL).		
C_m = Concentración del Clorhidrato de Paroxetina con referencia a la sustancia anhidra en la preparación de la muestra (mg/mL).		
Calcular el porcentaje de cada impureza desconocida en la porción de muestra tomada, de acuerdo a la siguiente fórmula:		
$100(A_i/A_{SRef}) \times (C_{SRef}/C_m)$		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice			Debe decir	Justificación*
A_i = Área bajo el pico de cualquier impureza individual inespecífica en la preparación de la muestra				
A_{SRef} = Área bajo el pico de Paroxetina en la preparación de referencia				
C_{SRef} = Concentración de Paroxetina Clorhidrato en la preparación de referencia (mg/mL)				
C_m = Concentración de Paroxetina Clorhidrato en base anhidra en la preparación de la muestra (mg/mL)				
<i>Tabla 5. Criterio de aceptación</i>				
Nombre	Tiempos de retención relativo	Criterio de aceptación No más de (%)		
Compuesto relacionado B de Paroxetina ¹	0.91	0.05		
Compuesto relacionado F de Paroxetina ²	0.96	0.2		
Paroxetina	1.00	--		
Compuesto relacionado G de Paroxetina ³	1.34	0.2		
Impurezas inespecíficas	--	0.1		
Impurezas totales	--	1.0		
¹ 1,3-benzodioxol-5-ol (sesamol).				
² (3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-1-benzyl-4-phenyl piperidine (N-benzyl desfluoroparoxetine)				
³ 4-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine				
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 1.5 % determinado en la sustancia anhidra, entre 2.2% a 2.8 % en la sustancia hemihidratada.				
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 % determinado en crisol de platino.				
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm determinado en 1.0 g de muestra.				

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora. Preparar una disolución de acetato de amonio 0.05 M en agua. Ajustar el pH a 4.5 con ácido acético glacial.		
Fase móvil. Acetonitrilo: solución amortiguadora: trietila mina (30:70:1). Ajustar a pH 5.5 con ácido acético glacial.		
Nota: La proporción de acetonitrilo: solución amortiguadora: trietila mina puede variar entre 25:75:1 y 40:70:1 para cumplir los requisitos de aptitud del sistema.		
Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución en agua que contenga 0.5 mg/mL de SRef de Clorhidrato de Paroxetina y 0.5 mg/mL de SRef Compuesto relacionado B de Paroxetina.		
Preparación de referencia. Preparar una solución en agua que contenga 0.5 mg/mL de SRef de Clorhidrato de Paroxetina.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de muestra en agua.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 295 nm, columna L13 de 4.6 mm x 25 cm a una velocidad de flujo de 1 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma. El tiempo de retención relativo para el compuesto relacionado B de Paroxetina y Paroxetina son 0.9 y 1.0 respectivamente. El factor de resolución entre el compuesto relacionado B de Paroxetina y Paroxetina no es menor de 2.0. El factor de coelución para Paroxetina no es mayor de 2.0. El coeficiente de variación es no mayor a 2.0% para las inyecciones repetidas de Paroxetina.		
Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir los picos respuesta principal. Calcular el porcentaje de Paroxetina clorhidrato		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
en la porción de muestra tomada, de acuerdo a la siguiente fórmula:		
$100(A_m/A_{SRef}) \times (C_{SRef}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de Paroxetina en la preparación de la muestra.		
r_{ref} = Área bajo el pico de Paroxetina en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef-FEUM de Paroxetina en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Paroxetina en la preparación de la muestra.		
CONSERVACION. En envases herméticos y bien cerrados.		

*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.