

"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

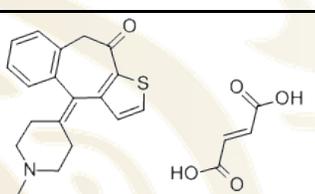
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
KETOTIFENO FUMARATO		
		
<p>C₂₃H₂₃NO₅S MM 425.5 (base libre)</p> <p>Hidrógeno (<i>E</i>)-butendioato de 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,9-dihidro-10-<i>H</i>-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-10-ona</p> <p>[34580-14-8]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.5 % y no más de 101.0 % de ketotifeno fumarato, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Ketotifeno Fumarato, Ketotifeno impureza G. Ketotifeno para identidad de picos.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*									
SOLUBILIDAD. Ligera mente soluble en agua, poco soluble en metanol, casi insoluble en heptano.											
ENSAYOS DE IDENTIDAD											
A. MGA 0351. El espectro IR de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef ketotifeno fumarato.											
B. MGA 0361. Determinar el espectro de absorción UV de una solución de la muestra en metanol (1 en 50,000). El espectro UV obtenido con esta solución corresponde a l obtenido con una preparación similar de la SRef de ketotifeno.											
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Preparar una solución de la muestra 2.0 % en metanol. La solución es clara.											
COLOR DE LA SOLUCION. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> , no excede al de la solución de referencia BY4.											
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales: No más de 0.15 % de impureza G. No más de 0.20 % de impureza A y cualquier otra impureza individual. No más de 0.10 % de cualquier impureza individual no especificada. Total de impurezas: No más del 0.50 %.											
Nota: Proteger las soluciones de la luz.											
Diluyente: metanol:agua (50:50 v/v)											
Solución A: mezcla de trietilamina: agua (175 µL:500 mL)											
Solución B: mezcla de trietilamina: metanol (175 µL:500 mL)											
Fase móvil. Véase con la <i>tabla 1</i> :											
<i>Tabla 1. Gradiente de 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>0-12</td> <td>40</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>12-20</td> <td>40 → 10</td> <td>60 → 90</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0-12	40	60	12-20	40 → 10	60 → 90		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)									
0-12	40	60									
12-20	40 → 10	60 → 90									

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

Dice				Debe decir	Justificación*
20-25	10	90			
Preparación de la muestra. Prepara una solución que contenga 300 µg/mL de la muestra de ketotifeno en diluyente.					
Preparación de referencia (a): Diluir 1.0 mL de la preparación de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con diluyente. Pasar un 1.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con el diluyente.					
Preparación de referencia (b): Disolver el contenido de un vial de ketotifeno impureza G en 1.0 mL de la siguiente solución: 1.0 mL de la preparación de la muestra y 9.0 mL de diluyente, sonicar en caso de ser necesario hasta disolución completa de la impureza G.					
Preparación de referencia (c): Disolver 5 mg de SRef de ketotifeno para identificación de picos (conteniendo impureza A) en diluyente y llevar a volumen de 5.0 mL con diluyente.					
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 297 nm, columna L 1 (3 µm) de 4.6 mm × 15 cm, temperatura de la columna 40° C, velocidad de flujo 1.5 mL/min.					
Aptitud del sistema. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia (a), de la preparación de referencia (b) y de la preparación de referencia (c). El tiempo de retención de ketotifeno es de aproximadamente 11 min. La resolución entre el pico de la impureza G y ketotifeno no es menor de 1.5 en la solución de referencia (b).					
Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia (a), de la preparación de referencia (b), de la preparación de referencia (c) y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir los picos respuesta de cada una.					
Criterios de aceptación					

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

Dice	Debe decir	Justificación*																								
El factor de correlación para el cálculo del contenido de la impureza G, es multiplicando el área del pico obtenida de la impureza por 1.4.																										
Impureza G. No más de 1.5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a) 0.15 %.																										
Impureza A. No más dos veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a), 0.20 %.																										
Impurezas individuales. No más dos veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a), 0.20 %.																										
Impurezas no especificadas: Para cada impureza, no más del área del pico principal obtenido en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a). 0.10 %																										
Impurezas Totales. No más de 0.50 %																										
Descarte cualquier pico del ácido fumárico y de cualquier impureza menor a 0.05 %, considerando el área del pico principal obtenido con la preparación de referencia (a).																										
<i>Tabla 2. Tiempos de retención relativo</i>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ácido fumárico</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno D</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno C</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno G</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>Ketotifeno</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno E</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno F</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno B</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>Impureza de ketotifeno A</td> <td>2.1</td> </tr> <tr> <td>Cualquier impureza individual no especificada</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Total de impurezas</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	Tiempo de retención relativo	ácido fumárico	0.1	Impureza de ketotifeno D	0.3	Impureza de ketotifeno C	0.6	Impureza de ketotifeno G	0.9	Ketotifeno	1.0	Impureza de ketotifeno E	1.2	Impureza de ketotifeno F	1.4	Impureza de ketotifeno B	1.7	Impureza de ketotifeno A	2.1	Cualquier impureza individual no especificada	--	Total de impurezas	--		
Impureza	Tiempo de retención relativo																									
ácido fumárico	0.1																									
Impureza de ketotifeno D	0.3																									
Impureza de ketotifeno C	0.6																									
Impureza de ketotifeno G	0.9																									
Ketotifeno	1.0																									
Impureza de ketotifeno E	1.2																									
Impureza de ketotifeno F	1.4																									
Impureza de ketotifeno B	1.7																									
Impureza de ketotifeno A	2.1																									
Cualquier impureza individual no especificada	--																									
Total de impurezas	--																									
^A 4-(4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ílideno)-1-metilpiperidina, ^B (4RS)-10-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-b]tiófen-4-ol.																										

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>^C (4<i>R,S</i>)-4-hidroxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4,9-dihidro-10<i>H</i>-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-10-ona. ^D <i>N</i>-óxido de 4-[(<i>aRaS</i>)-1-metilpiperidin-4-iliden]-4,9-dihidro-10<i>H</i>-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-10-ona (<i>N</i>-óxido de ketotifeno). ^E 10-(1-metilpiperidin-4-iliden)-5,10-dihidro-4<i>H</i>-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-4-ona. ^F 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9<i>H</i>-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-9-ona. ^G 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4<i>H</i>-benzo[4,5]ciclohepta[1,2-<i>b</i>]tiofen-9,10-diona</p>		
<p>PERDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 por ciento, secar a 105°C durante 4 h.</p>		
<p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA.0751. No más de 0.1%.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0991. Titulación no acuosa. Disolver 350 mg en 30 mL de anhídrido acético y 30 mL de ácido acético anhidro. Titular con ácido perclórico 0.1 M determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de ácido perclórico 0.1 M equivale a 42.55 mg de ketotifeno.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. En envases herméticos que eviten el paso de la luz.</p>		

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