

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

**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 agosto y hasta el 30 de septiembre de 2020, 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

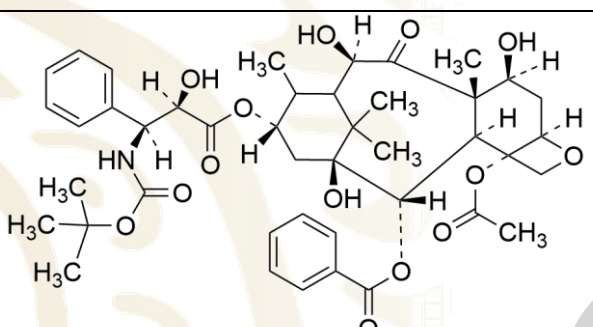
Correo electrónico: [consultas@farmacoepa.org.mx](mailto:consultas@farmacoepa.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>DOCETAXEL</b></p> 		
<p>C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub> MM 807.88                      5β,20-epóxi-1,7β,10β-trihidroxi-9-oxotx-11-ene-2α,4,13α-triil-4-acetato-2-benzoato-13-[(2R,3S)-3-[[[1,1-dimetiletoxi] carbonil]amino]-2-hidroxi-3-fenilpropanoato]                      [114977-28-5]                      C<sub>43</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>14</sub> · 3 H<sub>2</sub>O MM 861.93                      [148408-66-6]</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Contiene no menos de 97.5 % y no más de 102.0 % de docetaxel, calculado con referencia a la sustancia anhidra <del>y libre de solvente.</del>		
<b>Precaución:</b> docetaxel es citotóxico, debe evitarse la inhalación de partículas y el contacto con la piel.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef. de docetaxel; SRef. para identidad de docetaxel ( <del>contiene docetaxel, y una pequeña cantidad de 2-debenzoxil-2-pentenoil docetaxel, 6-oxodocetaxel, 4-epidocetaxel, 4-epi-6-oxodocetaxel</del> ); y SRef para la verificación de la aptitud del sistema de docetaxel.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino blanco o casi blanco, higroscópico.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en acetona y etanol anhidro, soluble en metanol y diclorometano; casi insoluble en agua.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> El espectro de IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de docetaxel.		
<b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.</b> <del>Disolver 1.0 g de la muestra en etanol anhidro y diluir a 20 mL con el mismo disolvente;</del> Utilizar una solución al 5% en etanol anhidro. La solución no es más opalescente que la suspensión de referencia II.		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método I.</b> El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> , <del>no debe exceder</del> <del>no excede</del> al de la solución de referencia B5.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>ROTACIÓN ÓPTICA.</b> MGA 0771, Específica. Entre -41.5° y -38.5°, a 20 ° C. calculado con referencia a la sustancia anhidra. Determinar en una solución de la muestra en metanol que contenga 10 mg/mL.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales (<i>véase tabla 1 de impurezas</i>); total de impurezas no más de 1.0 %.</p>		
<p><b>Preparación de referencia, Preparación de verificación del sistema, preparación de la muestra y condiciones del equipo,</b> proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Preparación de sensibilidad.</b> <del>Preparar una solución de SRef de Docetaxel que contenga 0.5 µg/mL en diluyente, partir de la preparación de referencia.</del> Preparar a partir de la preparación de referencia una solución que contenga 0.5 µg/mL de SRef de Docetaxel en diluyente.</p>		
<p><b>Verificación del sistema.</b> Desarrollar el cromatograma de la preparación para la verificación del sistema y la preparación de sensibilidad, registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. En el cromatograma obtenido con la preparación de verificación del sistema, la resolución R entre 2-debenzoxil 2-pentenoil docetaxel y el docetaxel no es menor de 4.0. En el cromatograma obtenido con la preparación de sensibilidad, el cociente de señal ruido no es menor de 10 para el pico de docetaxel.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia y la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Véase <i>tabla 1</i> para los tiempos de retención relativos; el factor de resolución entre 2-debenzoxil 2-pentenoil docetaxel y el docetaxel no es menor de 4.0 en la preparación para la aptitud del sistema y El cociente de la relación pico-valle (Hp/Hv)</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*	
entre no es menor de 10 para el pico de docetaxel en la preparación de sensibilidad.			
<b>Procedimiento.</b> Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra, desarrollar y registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de cada una de las impurezas en la porción de muestra con la siguiente fórmula:			
$100 \left( \frac{1}{F} \right) \left( \frac{A_i}{A_t} \right)$			
<del><math display="block">100 \left( \frac{1}{F} \right) \left( \frac{A_i}{A_t} \right)</math></del>			
Donde:			
$A_i$ = Área bajo el pico obtenido de cada impureza individual <b>observada</b> en el cromatograma de la preparación de la muestra.			
$A_t$ = Suma de las áreas bajo el pico de todas las impurezas obtenidas en el cromatograma con la preparación de la muestra			
$F$ = Factor de respuesta relativa de cada impureza individual ( <b>véase tabla de impurezas</b> ). Véase <i>tabla 1</i> .			
<b>Tabla 1</b> de impurezas			
<b>Impureza</b>	<b>Tiempo de retención relativo (min)</b>	<b>Factor de respuesta relativa (F)</b>	<b>Criterio de aceptación (%)</b>
10-Deacetil baccatin <sup>a b</sup>	0.25	1.5	0.15
Impureza N-formil <sup>b c</sup>	0.57	1.1	0.15
2-Debenzoxil-2-pentenoil docetaxel	0.97	0.63	0.5
Docetaxel	1.00	---	---
6-Oxodocetaxel	1.08	1.0	0.3
4-Epidocetaxel	1.13	1.0	0.3

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice				Debe decir	Justificación*
4-Epi-6-oxodocetaxel	1.18	1.0	0.2		
6-dicloroetoxicarbonil docetaxel <sup>b d</sup>	1.31	0.82	0.15		
Cualquier otra impureza Impurezas no especificadas	---	1.0	0.1		
Impurezas totales	---	---	1.0		
<sup>a</sup> (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12, 12a,12b-Dodecahidro-4,6,9,11,12,12b-hexahidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5-ono 12b-acetato, 12-benzoato.					
<sup>b</sup> Impureza de proceso.					
<sup>c</sup> (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-12b-Acetoxi-9-(((2R,3S)-3-formamido-2-hidroxi-3-fenilpropanoil)oxi)-4,6,11-trihidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-1H-7,11-metanociclodeca[3,4]benzo[1,2-b]oxet-12-yl benzoato					
<sup>d</sup> (2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6-[(2,2-dicloroetoxi)carbonil]oxi}-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-dodecahidro-4,9,11,12,12b-pentahidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5-ono 12b-acetato, 12-benzoato 9-ester con (2R,3S)-N-tert-butoxicarbonil-3-fenil-lisoserina.					
<b>LIMITE DE O-BOC N-PYRUVYL DOCETAXEL N-Piruvil docetaxel. MGA 0241, CLAR.</b> No más de 0.15 % de cualquier impureza individual, No más de 0.10 de cualquier impureza individual no especificada, No más de 2.0 % de impurezas totales.					
<b>Solución A.</b> Agua					

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
<b>Solución B.</b> Acetonitrilo																							
<b>Fase móvil.</b> Véase <i>tabla 2</i> .																							
<p style="text-align: center;"><i>Tabla 2. Fase móvil</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (minutos)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>45</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>45.1</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>53</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	65	35	25	45	55	35	20	80	45	20	80	45.1	65	35	53	65	35		
Tiempo (minutos)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	65	35																					
25	45	55																					
35	20	80																					
45	20	80																					
45.1	65	35																					
53	65	35																					
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 5.0 µg/mL de la SRef de docetaxel en acetonitrilo.																							
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 1.0 µg /mL de la muestra de docetaxel en acetonitrilo.																							
<b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL SRef de docetaxel mezcla para la aptitud del sistema en acetonitrilo.																							
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo equipado con un detector UV a 230 nm y una columna L 1 (3.5 µm) de 4.6 mm × 15 cm; la velocidad de flujo es de 1.2 mL/minuto, temperatura de la columna 40 °C, temperatura de la muestra 4°C.																							
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 10 µL la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . Véase <i>tabla 3</i> para los tiempos de retención relativos; el factor de resolución entre O-BOC N-piruvil docetaxel y 4-epidocetaxel no es menor de 2.0. El factor de coileo se encuentra entre 0.8 y 1.5 para el pico de docetaxel.																							
<b>Procedimiento.</b> inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de impurezas																							

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
observadas en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:																				
$100 \left( \frac{1}{F} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$																				
Donde:																				
Am = Área del pico o área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra																				
Aref = Área del pico o área bajo el pico de docetaxel en la preparación de referencia.																				
Cref = Concentración en miligramo por mililitro de docetaxel en la preparación de referencia																				
Cm = Concentración en miligramos por mililitro de docetaxel en la preparación de la muestra																				
F = Factor de respuesta relativa de cada impureza individual. Véase <i>tabla 3</i> .																				
<i>Tabla 3. Factor de respuesta relativo</i>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Factor de respuesta relativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>1.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>6-Oxodocetaxel</td> <td>1.19</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>O-BOC N-piruvil docetaxel <sup>a</sup></td> <td>1.24</td> <td>0.80</td> </tr> <tr> <td>4-Epidocetaxel</td> <td>1.29</td> <td>0.96</td> </tr> <tr> <td>4-Epi-6-oxodocetaxel</td> <td>1.42</td> <td>1.2</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Docetaxel	1.0	—	6-Oxodocetaxel	1.19	1.1	O-BOC N-piruvil docetaxel <sup>a</sup>	1.24	0.80	4-Epidocetaxel	1.29	0.96	4-Epi-6-oxodocetaxel	1.42	1.2		
Impureza	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo																		
Docetaxel	1.0	—																		
6-Oxodocetaxel	1.19	1.1																		
O-BOC N-piruvil docetaxel <sup>a</sup>	1.24	0.80																		
4-Epidocetaxel	1.29	0.96																		
4-Epi-6-oxodocetaxel	1.42	1.2																		
<sup>a</sup> (2aR,4R,4aS,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-Acido fenilpronoico dodecahidro-4, 9,11,12,12b-pentahidroxi-4a,8,13,13-tetrametil-7,11-metano-5H-ciclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5,6-diona 12b-acetato, 12-benzoate, 9-ester con (2R,3S)-2-(tert-butoxicarbonilo)-3-(2-oxopropanamida)-3-																				
<b>AGUA. MGA-0041. Base anhidra; máximo 1.5 %.</b> Utilizar 800 µL de una solución de la muestra que contenga 25 mg/mL, en metanol. <b>Base trihidratada; Entre 5.0 a 7.0 %.</b> Utilizar 200 µL de una solución de la muestra que contenga 100 mg/mL, en dimetilformamida.																				

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<b>AGUA.</b> MGA 0041, <i>Titulación directa.</i> Entre 5.0 y 7.0 % para la forma trihidratada y <i>Titulación coulométrica.</i> No más de 1.5 % para la forma anhidra.														
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN.</b> MGA 0671. No más de 0.1 %.														
<b>METALES PESADOS.</b> MGA 0561, <i>Método I.</i> No más de 20 ppm. Utilizar 1 g de muestra. <del>Preparación de la muestra. Disolver 1.0 g en 20 mL de una mezcla de dimetilformamida: agua (17:3). A 12 mL de esta solución adicionar 2 mL de solución amortiguadora de acetatos pH 3.5 y mezclar.</del>														
<b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, <i>CLAR.</i>														
<b>Diluyente:</b> Acetonitrilo: agua: ácido acético (100:100:0.1).														
<b>Solución A:</b> agua.														
<b>Solución B:</b> Acetonitrilo.														
<b>Fase móvil:</b> <del>Ver los gradientes de la siguiente tabla. Véase tabla 4 de fase móvil.</del>														
<p style="text-align: center;"><i>Tabla 4. Fase móvil</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-9</td> <td>72</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>9-39</td> <td>72→28</td> <td>28→72</td> </tr> <tr> <td>39.1- 50</td> <td>72</td> <td>28</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0-9	72	28	9-39	72→28	28→72	39.1- 50	72	28		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)												
0-9	72	28												
9-39	72→28	28→72												
39.1- 50	72	28												
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución con SRef de docetaxel que contenga 1.0 mg/mL, disolver en alcohol equivalente a un 5 % del volumen final y diluir a volumen con el diluyente.														
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la muestra que contenga 1.0 mg/mL, disolver en alcohol equivalente a un 5 % del volumen final y diluir a volumen con el diluyente.														
<b>Preparación para la <del>verificación</del> aptitud del sistema.</b> Preparar una solución <del>que contenga 1.0 mg/mL de con</del> SRef de <del>identidad</del> <del>identificación</del> de docetaxel en diluyente <del>que contenga 1.0 mg/mL.</del>														



"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Condiciones del sistema.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 232 nm. Columna <b>L1</b> (3.5 μm) de 4.6 mm × 15 cm, <del>empacada con L1</del>. Velocidad de flujo de 1.2 mL/min, <del>temperatura de la columna 40 °C</del>.</p>		
<p><b>Verificación del sistema.</b> <del>Correr el cromatograma de la preparación de referencia y la preparación para la verificación del sistema, registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. La resolución R entre 2 debenzoxil 2-pentenoil docetaxel y el docetaxel no es menor de 4.0. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 1.0 %.</del></p>		
<p>Inyectar al cromatógrafo 10 μL la preparación de referencia y la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de resolución entre docetaxel 2-debenzoxil 2-pentenoil y el docetaxel no es menor de 3.5, en la preparación para la aptitud del sistema y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 1.0 por ciento.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar <del>por separado</del> 10 μL <del>de la preparación de la muestra</del>, la preparación de referencia y preparación de la muestra, <del>correr</del> y registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de docetaxel en la porción de muestra con la siguiente fórmula:</p>		
<del><math display="block">100 \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)</math></del>		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico <del>obtenido</del> de docetaxel en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico <del>obtenido</del> de docetaxel en el cromatograma <del>con</del> de la preparación de referencia.</p>		
<p><math>C_{ref}</math> = Concentración de docetaxel en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_m$ = Concentración de la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.		
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316. No más de <del>0.3</del> 0.4 UI de endotoxina por miligramo de docetaxel.		
<b>LÍMITES MICROBIANOS.</b> MGA 0571. La cuenta total de microorganismos aerobios no es mayor de 100 UFC por gramo y no más de 10 UFC por gramo de levaduras y mohos.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz, a temperatura de refrigeración controlada.		

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