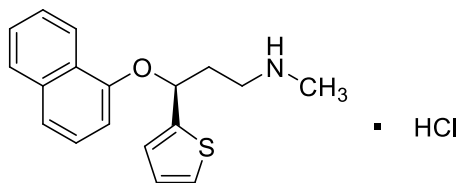


## MONOGRAFÍA NUEVA

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 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, 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, México, D.F. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacoepa.org.mx](mailto:consultas@farmacoepa.org.mx).

## DULOXETINA, CLORHIDRATO DE



$C_{18}H_{19}NOS \cdot HCl$  MM 333.88

Clorhidrato de (+)-(S)-N-metil-γ-(1-naftiloxi)-2-tiofeno-  
propilamina  
[136434-34-9]

Contiene no menos de 97.0 % y no más de 102.0 % de clorhidrato de duloxetina, calculado con referencia a la sustancia seca.

**SUSTANCIA (S) DE REFERENCIA.** Clorhidrato de duloxetina. Compuesto relacionado A de duloxetina: Clorhidrato de (R)-N-metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina.

**DESCRIPCIÓN.** Sólido blanco o casi blanco.

**SOLUBILIDAD.** Muy soluble en metanol; ligeramente soluble en agua; prácticamente insoluble en hexano.

### ENSAYOS DE IDENTIDAD

**A. MGA 0351.** 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 clorhidrato de duloxetina.

**B. MGA 0241 CLAR.** El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al del S-isómero de duloxetina de la preparación para la aptitud del sistema en la prueba de límite del compuesto relacionado A de duloxetina.

**C. MGA 0511.** Una solución de la muestra a una concentración de 5 mg/mL en metanol da reacción positiva para la prueba de identidad de cloruros.

**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** MGA 0241, CLAR.

**Nota:** Proteger las soluciones de duloxetina de la luz.

**Solución amortiguadora.** Preparar una solución de ácido fosfórico a una concentración de 2.9 g/L en agua. Ajustar a pH de 2.5 con hidróxido de sodio. Agregar 10.3 g de 1-hexanosulfonato de sodio monohidratado a cada litro de ésta solución y disolver.

**Fase móvil.** Mezcla de Acetonitrilo:n-propanol:solución amortiguadora (13:17:70)

**Disolvente.** Mezcla de Acetonitrilo:agua (25:75)

**Solución de sensibilidad.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetina a una concentración de 0.2 µg/mL en el disolvente.

**Preparación de la muestra.** Preparar una solución de clorhidrato de duloxetina a una concentración de 0.2 mg/mL en el disolvente.

**Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetina en fase móvil a una concentración de 0.2 mg/mL calentando hasta por lo menos 40 °C durante un mínimo de 1 h.

**Nota:** la solución resultante contiene impureza B de duloxetina, impureza C de duloxetina, Impureza D de duloxetina, impureza E de duloxetina y el compuesto relacionado F de duloxetina.

**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo equipado con un detector de UV a 230 nm. Columna L7 de 4.6 mm × 15 cm; velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Temperatura de la columna 40 ± 3 °C. El tiempo de corrida es de 2.4 veces el tiempo de retención de duloxetina.

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y de la solución de sensibilidad, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Verificar los tiempos de retención relativos de acuerdo a la tabla 1; el factor de resolución en la preparación para la aptitud del sistema entre la impureza C de duloxetina y la impureza D de duloxetina no es menor de 1.5 y entre duloxetina y el compuesto relacionado F de duloxetina no es menor de 1.5. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas (no menos de 6) en la preparación para la aptitud del sistema no es mayor de 1.0 % para el pico de duloxetina. El factor de coeleo no es mayor de 1.5 para el pico de duloxetina en la preparación para la aptitud del sistema y la relación señal- ruido no es menor de 20 para el pico de dulotexina en la solución de sensibilidad.

**Procedimiento.** Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cualquier impureza en la porción de muestra, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_i/A_t)(1/F)$$

Donde:

$A_i$ = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.

$A_t$  = Suma de las áreas de todos los picos en la preparación de la muestra.

$F$  = Factor de respuesta relativa. Véase tabla 1.

Tabla 1. Criterios de aceptación

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)
Impureza B de duloxetine <sup>a,g</sup>	0.15	0.36	—
Impureza C de duloxetine <sup>b,g</sup>	0.43	1.0	—
Impureza D de duloxetine <sup>c,g</sup>	0.48	1.8	—
Impureza E de duloxetine <sup>d,g</sup>	0.74	1.0	—
Duloxetine	1.0	—	—
Compuesto relacionado F de duloxetine <sup>e</sup>	1.1	1.0	0.5
Impureza G de duloxetine <sup>f,g</sup>	1.4	0.51	—
Otras impurezas inespecíficas	—	1.0	0.1
Total de impurezas	—	—	0.6

<sup>a</sup> 3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol.

<sup>b</sup> 4-[3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propil]naftalen-1-ol.

<sup>c</sup> Naftalen-1-ol.

<sup>d</sup> 1-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propil)naftalen-2-ol.

<sup>e</sup> (S)-N-Metil-3-(naftalen-1-iloxi)-3-(tiofen-3-il)propan-1-amina.

<sup>f</sup> 1-Fluoronaftaleno.

<sup>g</sup> Controlada a nivel de *Otras impurezas inespecíficas*.

**PÉRDIDA POR SECADO.** MGA 0671. No más del 0.5 %. Secar durante 3h a 105 °C.

**RESIDUO DE LA IGNICIÓN.** MGA 0751. No más de 0.2 %.

**METALES PESADOS.** MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm.

**LÍMITE DEL COMPUESTO RELACIONADO A DE DULOXETINA.** MGA 0241, CLAR. No más de 0.5 %

**Solución de sensibilidad.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetine a una concentración de 0.1 µg/mL en fase móvil

**Fase móvil.** Mezcla de hexano:alcohol isopropilico (83:17). Agregar 2 mL de dietilamina por cada litro de ésta muestra.

**Preparación de la muestra.** Preparar una solución de clorhidrato de duloxetine a una concentración de 0.1 mg/mL en fase móvil.

**Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetine y del compuesto relacionado A de duloxetine a una concentración de 0.1 mg/mL en fase móvil.

**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 230 nm. Columna L40 de 4.6 mm × 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. La temperatura de la columna se mantiene en 40° C El tiempo de corrida es de 2 veces el tiempo de retención de duloxetine.

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 10 µL de la preparación sensibilidad y de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativos para duloxetine y compuesto relacionado A de duloxetine son 1.0 y 1.3, respectivamente; el factor de resolución entre los picos de duloxetine y el compuesto relacionado A de duloxetine no es menor de 3.5 en la preparación para la aptitud del sistema. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación para la aptitud del sistema no es mayor de 5.0 % para el pico de duloxetine; el factor de coe es de 0.8 y 1.5 para el pico de duloxetine y el compuesto relacionado A de duloxetine en la preparación para la aptitud del sistema. La relación señal-ruido no es menor de 3 en la preparación de sensibilidad

**Procedimiento.** Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A de duloxetine en la porción de muestra, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_i/A_t)$$

Donde:

$A_i$  = Área bajo el pico del compuesto relacionado A de duloxetine en la preparación de la muestra.

$A_t$  = Suma del área bajo los picos de duloxetine y el compuesto relacionado A de duloxetine en la preparación de muestra.

**VALORACIÓN.** MGA 0241, CLAR.

**Nota:** proteger las soluciones de duloxetine de la luz

**Solución amortiguadora.** Preparar una solución de ácido fosfórico a una concentración de 2.9 g/L en agua. Ajustar a pH de 2.5 con hidróxido de sodio. Agregar 10.3 g de 1-hexanosulfonato de sodio monohidrato a cada litro de ésta solución y disolver.

**Disolvente.** Mezcla de Acetonitrilo:agua(25:75)

**Fase móvil.** Mezla de Acetonitrilo:n-propanol:solución amortiguadora (13:17:70)

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetina a una concentración de 0.1 mg/mL en el disolvente

**Preparación de la muestra.** Preparar una solución de clorhidrato de duloxetina a una concentración de 0.1 mg/mL en el disolvente

**Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de duloxetina a una concentración de 0.2 mg/mL en fase móvil, calentando hasta por lo menos 40 °C durante un mínimo de 1 h. La solución resultante contiene impureza B de duloxetina, impureza C de duloxetina, impureza D de duloxetina, impureza E de duloxetina y compuesto relacionado F de duloxetina.

**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 230 nm. Columna L7 de 4.6 mm × 15 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Temperatura de la columna 40 ± 3 °C. El tiempo de corrida es de 2 veces el tiempo de retención de duloxetina.

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Verificar los tiempos de retención relativos de acuerdo a la Tabla 1; el factor de resolución entre los picos de duloxetina y el compuesto relacionado F de duloxetina no es menor de 1.5. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 1.0 % para duloxetina; el factor de coeico no es mayor de 1.5 para el pico de duloxetina.

**Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de clorhidrato de duloxetina en la porción de muestra, a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

$A_m$ = Área bajo el pico del clorhidrato de duloxetina en la preparación de la muestra.

$A_{ref}$ = Área bajo el pico del clorhidrato de duloxetina la preparación de referencia.

$C_{ref}$ = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de duloxetina en la preparación de referencia.

$C_m$ = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de duloxetina en la preparación de la muestra.

**CONSERVACIÓN** En envases bien cerrados, protegidos de la luz.