

Paroxetina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	27–ene–2017
Fecha Oficial Aplicable	01–feb–2017
Comité de Expertos	Monografías— 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 Paroxetina, Tabletas de Liberación Prolongada.

El propósito de esta revisión es:

- Agregar la Prueba de Disolución 3 para incluir un medicamento que fue aprobado con condiciones de prueba de disolución y criterios de aceptación distintos a las pruebas de disolución existentes.

El procedimiento de cromatografía de líquidos usado para el análisis de las soluciones estándar y muestra en la Prueba de Disolución 3 se basa en análisis realizados con una columna L1 marca Chromegabond WR C18 fabricada por ES Industries. El tiempo de retención típico para paroxetina es aproximadamente 7,3 minutos.

- Revisar el Criterio de Aceptación de las Impurezas totales en la sección de Impurezas Orgánicas de no más de 0,5% a no más de 1,0% basándose en la especificación para un medicamento aprobado por la FDA.
- Revisar el nombre químico del ER Compuesto Relacionado F de Paroxetina USP “trans(-)-1-Metil-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina” al nombre IUPAC “((3S,4R)-3-[(Benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina)”.

El Boletín de Revisión de Paroxetina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el Segundo Suplemento de USP40–NF35.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Gerald Hsu, Ph.D., Enlace Científico Sénior, (240-221-3097 o GDH@usp.org).

Descargar el Boletín de Revisión de Paroxetina, Tabletas de Liberación Prolongada.

Paroxetina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Paroxetina contienen clorhidrato de paroxetina equivalente a no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃).

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*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 3,9 g/L de acetato de amonio en agua. Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 4,5.

Fase móvil: Acetonitrilo, *Solución amortiguadora* y trietilamina (40:60:1). Ajustar con ácido acético glacial a un pH de 5,5.

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en metanol

Solución de aptitud del sistema: 0,5 mg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Paroxetina USP en *Solución estándar*

Solución muestra: Nominalmente 0,5 mg/mL de paroxetina, a partir de no menos de 10 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir el número requerido de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 80% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 30 minutos y luego mezclar durante 30 minutos. Diluir con metanol a volumen.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 295 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L13 de 5 µm

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar* y *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado B de paroxetina y paroxetina son 0,9 y 1,0, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado B de paroxetina y paroxetina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para paroxetina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0% para paroxetina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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 Paroxetina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_u = concentración nominal de paroxetina en la *Solución muestra* (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 750 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de tris 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,06 g de tris(hidroximetil)aminometano en 1 litro de agua. Agregar 1,8 mL de ácido clorhídrico a la solución resultante. Ajustar con ácido clorhídrico a un pH de 7,5; 1000 mL desgasificado.

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 2 h en *Etapa ácida*; 2; 4 y 12 h en *Etapa amortiguada*

Solución amortiguadora y Fase móvil: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución madre del estándar de la etapa ácida: 0,33 mg/mL de paroxetina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Paroxetina USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen del matraz. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: Diluir *Solución madre del estándar de la etapa ácida* con *Medio de la etapa ácida* hasta obtener una concentración final de (L/7500) mg/mL, donde L es la cantidad declarada, en mg.

Solución madre del estándar de la etapa amortiguada: 0,25 mg/mL de paroxetina, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Paroxetina USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en un volumen de metanol equivalente al 5% del volumen del matraz. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución estándar de la etapa amortiguada: Diluir *Solución madre del estándar de la etapa amortiguada* con *Medio de la etapa amortiguada* hasta obtener una concentración final de (L/1000) mg/mL, donde L es la cantidad declarada, en mg.

Solución muestra de la etapa ácida: Correr la *Etapa ácida* durante 2 horas. Retirar 10 mL de la solución en análisis y centrifugar. Usar el centrifugado para el análisis.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar *Medio de la etapa ácida* del vaso y reemplazarlo con *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y centrifugar. Usar el centrifugado para el análisis.

Sistema cromatográfico: Proceder según se indica en la *Valoración*. Como *Volumen de inyección*, usar 100 µL para el análisis de la *Etapa ácida* y 10 µL para el análisis de la *Etapa amortiguada*.

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0, *Solución estándar de la etapa ácida* y *Solución estándar de la etapa amortiguada*

2 Paroxetina

Desviación estándar relativa: No más de 3,0%,
Solución estándar de la etapa ácida y Solución estándar de la etapa amortiguada

Análisis

Muestras: *Solución estándar de la etapa ácida, Solución estándar de la etapa amortiguada, Solución muestra de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa amortiguada*

Calcular la cantidad disuelta de paroxetina ($C_{19}H_{20}FNO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en la *Etapa ácida*:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa ácida*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa ácida*

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

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

V = volumen de *Medio de la etapa ácida*, 750 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C_i) de paroxetina ($C_{19}H_{20}FNO_3$) disuelta, en cada tiempo de muestreo, en la *Etapa amortiguada*:

$$\text{Resultado} = (r_i/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2})$$

r_i = respuesta del pico de la *Solución muestra de la etapa amortiguada* en cada tiempo de muestreo i

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar de la etapa amortiguada*

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

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de paroxetina ($C_{19}H_{20}FNO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i), en el *Medio de la etapa amortiguada*:

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_S)] + (C_1 \times V_S)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times [V - (2 \times V_S)]] + [(C_2 + C_1) \times V_S]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de paroxetina en el *Medio de la etapa amortiguada* en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de *Medio de la etapa amortiguada*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_S = volumen de *Solución muestra* retirado del *Medio de la etapa amortiguada* (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10% de la cantidad declarada de paroxetina ($C_{19}H_{20}FNO_3$) se disuelve en 2 horas.

Etapa amortiguada: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (Tabletas con un contenido declarado de 12,5 mg de paroxetina)	Cantidad Disuelta (Tabletas con un contenido declarado de 25 mg de paroxetina)	Cantidad Disuelta (Tabletas con un contenido declarado de 37,5 mg de paroxetina)
1	2	15%–35%	10%–30%	20%–45%
2	4	40%–70%	40%–70%	60%–85%
3	12	No menos de 80%	No menos de 80%	No menos de 80%

Las cantidades disueltas de paroxetina ($C_{19}H_{20}FNO_3$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2

Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 750 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de tris 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 6,06 g de tris(hidroximetil)aminometano en 900 mL de agua. Agregar 40 mL de ácido clorhídrico 1,0 M a la solución resultante. Ajustar con ácido clorhídrico 1,0 M o hidróxido de sodio 1,0 M a un pH de 7,5. Diluir con agua hasta 1 litro; 1000 mL desgasificado.

Aparato 2: 150 rpm con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempos: 2 horas en *Etapa ácida*; 1; 2; 4 y 6 horas en *Etapa amortiguada*

Solución madre del estándar de la etapa ácida: 0,04 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Paroxetina USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en 2 mL de metanol. Diluir con *Medio de la etapa ácida* a volumen.

Solución estándar de la etapa ácida: Diluir *Solución madre del estándar de la etapa ácida* con *Medio de la etapa ácida* hasta obtener una concentración final de (L/7500) mg/mL de paroxetina, donde L es la cantidad declarada, en mg.

Solución estándar de la etapa amortiguada: (L/1000) mg/mL de paroxetina, donde L es la cantidad declarada, en mg, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Paroxetina USP a un matraz volumétrico adecuado. Disolver en 2 mL de metanol. Diluir con *Medio de la etapa amortiguada* a volumen.

Solución muestra de la etapa ácida: Correr la *Etapa ácida* durante 2 horas. Retirar 10 mL de la solución en análisis y filtrar. Usar el filtrado para el análisis.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar la *Tableta* y el dispositivo de sumersión del vaso de la *etapa ácida* y secarlos cuidadosamente con material absorbente. Introducir la *Tableta* y el dispositivo de sumersión en el vaso de disolución con 1000 mL de *Medio de la etapa amortiguada*. En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y filtrar. Usar el filtrado para el análisis.

Análisis de la etapa ácida

Solución amortiguadora: Agregar 2,9 mL de ácido fosfórico a 800 mL de agua. Ajustar con hidróxido de

sodio 1 M a un pH de 6,0. Diluir con agua hasta 1000 mL.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución amortiguadora (40:60)

Sistema cromatográfico

(Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Modo: HPLC

Detector: UV 205 nm

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

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL para Tabletas de 12,5 mg; 20 µL para Tabletas de 25 y 37,5 mg

Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención de paroxetina

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar de la etapa ácida

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2,0

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa ácida

Calcular la cantidad disuelta de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en la Etapa ácida:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2}) \times V \times (1/L) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la Solución muestra de la etapa ácida

r_S = respuesta del pico de la Solución estándar de la etapa ácida

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en la Solución estándar de la etapa ácida (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

V = volumen de Medio de la etapa ácida, 750 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Análisis de la etapa amortiguada

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 294 nm con 340 nm para corrección de ruido de fondo

Blanco: Medio de la etapa amortiguada

Análisis

Muestras: Solución estándar de la etapa amortiguada y Solución muestra de la etapa amortiguada

Calcular la concentración (C_i) de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃) disuelta, en cada tiempo de muestreo (i), en la Etapa amortiguada:

$$\text{Resultado} = (A_i/A_S) \times C_S \times (M_{r1}/M_{r2})$$

A_i = absorbancia de la Solución muestra de la etapa amortiguada en el tiempo de muestreo i

A_S = absorbancia de la Solución estándar de la etapa amortiguada

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en la Solución estándar de la etapa amortiguada (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

Calcular la cantidad disuelta de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad

declarada, en cada tiempo de muestreo (i), en el Medio de la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{(C_4 \times [V - (3 \times V_3)]) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de paroxetina en el Medio de la etapa amortiguada en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V₃ = volumen de Solución muestra retirado del Medio de la etapa amortiguada (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10% de la cantidad declarada de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃) se disuelve en 2 horas.

Etapa amortiguada: Ver la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo de Muestreo(i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta
1	1	No más de 20%
2	2	20%–45%
3	4	60%–90%
4	6	No menos de 85%

Las cantidades disueltas de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados se ajustan al capítulo Disolución <711>, Tabla de Aceptación 2.

• **Prueba 3**

Si el producto cumple con este procedimiento, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 3 de la USP.

Medio de la etapa ácida: Ácido clorhídrico 0,1 N; 750 mL

Medio de la etapa amortiguada: Solución amortiguadora de tris 0,05 M, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 42 g de tris(hidroximetil)aminometano en 2000 mL de agua. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Agregar 5000 mL de agua y ajustar con ácido clorhídrico a un pH de 7,5; 1000 mL, desgasificado.

Aparato 2: 150 rpm con dispositivos de sumersión adecuados

Tiempos: 2 horas en Etapa ácida; 2; 4 y 6 horas en Etapa amortiguada

Solución A: 1,36 g/L de fosfato monobásico de potasio y 2,44 g/L de 1-decanosulfonato de sodio en agua. Ajustar con ácido fosfórico al 0,5% a un pH de 3,0.

Fase móvil: Acetonitrilo y Solución A (45:55)

Solución madre del estándar: 0,042 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Paroxetina USP a un ma-

4 Paroxetina

traz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de Medio de la etapa amortiguada equivalente a aproximadamente el 50% del volumen final del matraz y someter a ultrasonido durante aproximadamente 15 minutos para disolver. Diluir con Medio de la etapa amortiguada a volumen.

Solución estándar: 0,021 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP, que se prepara según se indica a continuación. Mezclar porciones iguales de Solución madre del estándar y Medio de la etapa ácida en un recipiente de vidrio adecuado.

Solución muestra de la etapa ácida: Correr la Etapa ácida durante 2 horas. Retirar 10 mL de la solución en análisis. Centrifugar hasta obtener un sobrenadante transparente. Mezclar porciones iguales de sobrenadante y Medio de la etapa ácida en un recipiente de vidrio adecuado. Usar la solución resultante para el análisis.

Solución muestra de la etapa amortiguada: Retirar la Tableta en el dispositivo de sumersión del vaso de la etapa ácida. Agregar la Tableta en el dispositivo de sumersión al vaso con 1000 mL de Medio de la etapa amortiguada y correr la Etapa amortiguada. En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis. Centrifugar hasta obtener un sobrenadante transparente. Mezclar porciones iguales de sobrenadante y Medio de la etapa ácida en un recipiente de vidrio adecuado. Usar la solución resultante para el análisis.

Sistema cromatográfico

(Ver Cromatografía <621>, Aptitud del Sistema.)

Modo: HPLC

Detector: UV 235 nm

Columna: 4,6 mm x 15 cm; relleno L1 de 5 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 50 µL

Tiempo de corrida: Aproximadamente 1,5 veces el tiempo de retención de paroxetina

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Factor de asimetría: No más de 2

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar, Solución muestra de la etapa ácida y Solución muestra de la etapa amortiguada

Calcular la cantidad disuelta de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en la Etapa ácida:

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2}) \times D \times V \times (1/L) \times 100$$

r_u = respuesta del pico de la Solución muestra de la etapa ácida

r_s = respuesta del pico de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en la Solución estándar (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

D = factor de dilución

V = volumen de Medio de la etapa ácida, 750 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Calcular la concentración (C_i) de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃) disuelta, en cada tiempo de muestreo (i), en la Etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_i = (r_i/r_s) \times C_s \times (M_{r1}/M_{r2}) \times D$$

r_i = respuesta del pico de la Solución muestra de la etapa amortiguada en el tiempo de muestreo i

r_s = respuesta del pico de la Solución estándar

C_s = concentración de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en la Solución estándar (mg/mL)

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

D = factor de dilución

Calcular la cantidad disuelta de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i), en el Medio de la etapa amortiguada:

$$\text{Resultado}_1 = C_i \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times (V - V_3)] + (C_1 \times V_3)\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de paroxetina en el Medio de la etapa amortiguada en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)

V = volumen de Medio de la etapa amortiguada, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_3 = volumen de la solución muestra retirada del Medio de la etapa amortiguada (mL)

Tolerancias

Etapa ácida: No más de 10% de la cantidad declarada de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃)

Etapa amortiguada: Ver la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	2	20-50
2	4	55-85
3	6	No menos de 80

Las cantidades disueltas de paroxetina (C₁₉H₂₀FNO₃), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan al capítulo Disolución (711), Tabla de Aceptación 2. • (BR 01-feb-2017)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACION (905):** Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS

Cambio en la redacción:

• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Solución A: Tetrahydrofurano, agua y ácido trifluoroacético (20:180:1)

Solución B: Acetonitrilo, tetrahydrofurano y ácido trifluoroacético (180:20:1)

Fase móvil: Ver la Tabla 4.

Tabla 4

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	80	20
30	80	20

Tabla 4 (Continuación)

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
50	20	80
60	20	80
70	80	20
80	80	20

Solución de aptitud del sistema: 1 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP, 0,1 mg/mL de ER Mezcla A de Aptitud del Sistema de Paroxetina USP y 1 mg/mL de ER Compuesto Relacionado F de Paroxetina USP en metanol. [NOTA—Se puede usar ultrasonido para facilitar la disolución de los componentes individuales.]

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Paroxetina USP en metanol

Solución muestra: Nominalmente 1 mg/mL de paroxetina, a partir de no menos de 10 Tabletas, que se prepara según se indica a continuación. Transferir un número adecuado de Tabletas a un matraz volumétrico adecuado. Agregar un volumen de metanol equivalente al 50% del volumen del matraz. Someter a ultrasonido durante 30 minutos y luego mezclar durante 30 minutos. Diluir con metanol a volumen. Mezclar y centrifugar. Usar el centrifugado transparente.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 285 nm

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L7 de 5 µm

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

[NOTA—Ver la *Tabla 4* para los tiempos de retención relativos.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre compuesto relacionado A de paroxetina y compuesto relacionado B de paroxetina; no menos de 1,5 entre compuesto relacionado F de paroxetina y paroxetina, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 2,0 para paroxetina, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 5,0% para paroxetina, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times (M_{r1}/M_{r2}) \times 100$$

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 Paroxetina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

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

M_{r1} = peso molecular de paroxetina, 329,37

M_{r2} = peso molecular de clorhidrato de paroxetina, 365,83

Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado A de paroxetina ^a	0,67	—
Compuesto relacionado B de paroxetina ^a	0,75	—
Compuesto relacionado F de paroxetina ^a	0,90	—
Paroxetina	1,0	—
Etoxiaparoxetina ^b	1,2	0,2
Cualquier producto de degradación no especificado	—	0,2
Impurezas totales	—	1,0 ^c (BR 01-feb-2017)

^a Impurezas del proceso, que se incluyen solo para fines de identificación. Las impurezas del proceso se controlan en el fármaco y no deben informarse ni incluirse en las impurezas totales del medicamento.

^b (3SR,4RS)-3-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-etoxifenil)piperidina.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados, a temperatura ambiente controlada.
- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de *Disolución*, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, sólo si no se usa la *Prueba 1*.

Cambio en la redacción:

• **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP <11>**

ER Clorhidrato de Paroxetina USP

ER Compuesto Relacionado B de Paroxetina USP

Clorhidrato de *trans*-4-fenil-3-[(3,4-metilendioxi)fenoxi]metilpiperidina;

También conocido como Clorhidrato de (3*S*-*trans*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-fenilpiperidina.

• C₁₉H₂₁NO₃ · HCl 347,84^c ERR (01-jun-2016)

ER Compuesto Relacionado F de Paroxetina USP

• (3*S*,4*R*)-3-[(Benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina. (BR 01-feb-2017)

C₂₀H₂₂FNO₃ 343,39

ER Mezcla A de Aptitud del Sistema de Paroxetina USP Mezcla de aproximadamente 1% de compuesto relacionado A de paroxetina [clorhidrato de (3*S*-*trans*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-metoxifenil)-piperidina] y 1% de compuesto relacionado B de paroxetina [clorhidrato de (3*S*-*trans*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-fenilpiperidina] en una matriz de clorhidrato de paroxetina.