

"2021, Año de la Independencia"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2021, 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.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.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*
<b>CLONAZEPAM. SOLUCIÓN INYECTABLE</b>		
Solución estéril de clonazepam, contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad de (C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> ), indicada en el marbete.		
<b>Precaución:</b> proteger de la luz.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> Clonazepam, clonazepam compuesto relacionado A (3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitro-carbostiril) y clonazepam compuesto relacionado B (2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona), manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.</b> La muestra es transparente, incolora o ligeramente amarillenta y libre de partículas visibles.		
<b>PARTÍCULAS. MGA 0651.</b> Cumple los requisitos.		
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981.</b> Cumple los requisitos.		
<b>pH. MGA 0701.</b> Entre 3.4 y 4.3.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<i>MGA 0241, Capa delgada.</i>		
<b>Soporte.</b> Gel de sílice GF <sub>254</sub> .		
<b>Fase móvil.</b> Mezcla filtrada y desgasificada de solución de hidróxido de amonio 13.5 M:n-heptano:nitrometano:éter (2:15:30:60).		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de clonazepam en cloroformo que contenga 3 mg/mL de clonazepam.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Transferir una alícuota de la muestra que contenga 3 mg de clonazepam a un tubo provisto de tapón, agregar 1 mL de cloroformo y un volumen similar al de la muestra de agua, agitar y dejar separar las capas. Utilizar la capa orgánica para la prueba.		
<b>Procedimiento.</b> Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia. Desarrollar el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta 10 cm arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire frío, rociar la cromatoplaca con solución de hidróxido de sodio 2 M y calentar a 120 °C durante 15 min. La mancha amarilla obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde con la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia. Pueden aparecer otras manchas debidas a excipientes.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>. El valor de retención relativo obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al valor de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p>No más del 0.5 % para el pico con tiempo de retención relativo de 0.7, no más del 0.2 % de clonazepam compuesto relacionado A, no más del 0.2 % de clonazepam compuesto relacionado B, no más del 0.5 % de cualquier otra impureza y la suma de todas las impurezas excepto el compuesto relacionado A y el compuesto relacionado B no es más del 0.5 %.</p>		
<p><b>Solución amortiguadora, fase móvil, diluyente, solución de aptitud del sistema, preparación de referencia, preparación de la muestra, condiciones del equipo y sistema cromatográfico.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado al cromatógrafo, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia y medir <del>las áreas de todos los picos</del> <b>respuestas correspondientes a todos los picos respuesta</b>. Calcular el porcentaje de cada impureza en <del>la porción de tableta el volumen de la muestra</del> tomada por medio de la siguiente <b>fórmula</b>:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 Fr_i}{(r_e + SFr_i)}$		
<p>Donde:  <i>F</i> = Factor de respuesta relativo el cual es 2.45 para el pico con tiempo de retención relativo de 0.7 (si existe), 1.84 para clonazepam compuesto relacionado A, 0.94 para clonazepam compuesto relacionado B y 1 para todas las otras impurezas.  <i>r<sub>i</sub></i> = Pico respuesta para cada impureza obtenida con la preparación de la muestra.  <i>r<sub>e</sub></i> = Pico respuesta para clonazepam en la preparación de la muestra.</p>		
<p>No más del 0.5 % para el pico con tiempo de retención relativo de 0.7, no más del 0.2 % de clonazepam compuesto relacionado A, no más del 0.2 % de clonazepam compuesto relacionado B, no más del 0.5 % de cualquier otra impureza y la suma de todas las impurezas excepto el compuesto relacionado A y el compuesto relacionado B no es más del 0.5 %.</p>		
$\frac{100 P_i}{(r_c + \sum P_i)}$		
<p>Donde:  <i>P</i> = Factor de respuesta relativo, el cual es 2.45 para el pico con tiempo de retención relativo de 0.7 (si lo hay), para clonazepam compuesto relacionado A de 1.84, para clonazepam compuesto relacionado B de 0.94 y 1 para todas las otras impurezas.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$r_i$ = Respuesta del pico para cada impureza obtenida con la preparación de la muestra.		
$r_c$ = Respuesta del pico para clonazepam en la preparación de la muestra.		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.		
<b>PIRÓGENOS. MGA 0711.</b> Usar una preparación de la muestra que contenga 0.333 mg/mL de clonazepam en agua inyectable, e inyectar 0.5 mL/kg de peso como dosis de prueba.		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Solución amortiguadora.</b> Transferir 6.6 g de fosfato dibásico de amonio a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver con 950 mL de agua, <del>determinar</del> <del>ajustar</del> el pH (MGA 0701) <del>y ajustarlo a pH 8.0 con solución de ácido fosfórico 1 N o solución de hidróxido de sodio 1 N con solución de ácido fosfórico 1 N o solución de hidróxido de sodio 1 N a pH 8.0.</del> Llevar a volumen con agua y mezclar.		
<b>Fase móvil.</b> Mezcla filtrada y desgasificada de solución amortiguadora:metanol:tetrahidrofurano (60:52:13). Hacer ajustes si fuera necesario.		
<b>Diluyente.</b> Mezcla de agua:metanol:tetrahidrofurano (60:52:13).		
<b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución de las SRef de clonazepam, clonazepam compuesto relacionado A y clonazepam compuesto relacionado B en diluyente para obtener una concentración final de 40 µg/mL de cada una de las SRef.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de clonazepam en diluyente para tener una concentración final de 100 µg/mL de clonazepam.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> <del>Pasar una alícuota de la muestra a 10 mg de clonazepam, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 75 mL de diluyente y someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver. Enfriar a temperatura ambiente y llevar al aforo con diluyente, mezclar y filtrar descartando los primeros mililitros del filtrado.</del> Pasar una alícuota de la muestra equivalente a 10 mg de clonazepam, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL llevar al aforo con diluyente y mezclar.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Columna de 4.6 mm × 15 cm, empacada con L7; detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm; velocidad de flujo de 1 mL/min.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación para la aptitud del sistema, registrar los picos respuesta, el tiempo de retención relativo es de 2.2 para clonazepam compuesto relacionado A, 2.5 para clonazepam compuesto relacionado B y 1.0 para clonazepam. La resolución R entre clonazepam compuesto relacionado A y clonazepam compuesto relacionado B no es menor que 2.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia, el factor de coileo no es mayor que el</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
1.5 y el coeficiente de variación no mayor del 2.0 %.		
<p><b>Procedimiento.</b> Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y medir las áreas <b>bajo la curva</b> de los picos mayores. Calcular la cantidad de clonazepam (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C = Cantidad por mililitro de clonazepam en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A<sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		

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