

"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.

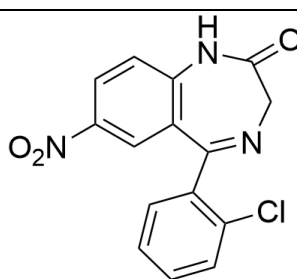
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

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

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>CLONAZEPAM</b></p> 		
<p>C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>                      MM 315.71 5-(2-Clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4- benzodiazepin-2-ona [1622-61-3]</p>		
<p>Contiene no menos de 99.0 % y no más de 101.0 % de clonazepam, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef de Clonazepam. SRef Compuesto Relacionado A de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>clonazepam:</b> 3-Amino-4-(2-clorofenil)-6-nitrocarbostirilo; <b>SRef Compuesto Relacionado B de clonazepam:</b> 2-Amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona y <b>SRef Compuesto Relacionado C de clonazepam:</b> 2-Bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroacetanilida. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco o ligeramente amarillo.</p>		
<p><b>SOLUBILIDAD.</b> Ligeramente soluble en acetona, cloroformo y anhídrido acético; poco soluble en metanol, alcohol; muy poco soluble en éter dietílico; casi insoluble en agua.</p>		
<p><b>ENSAYO DE IDENTIDAD.</b></p>		
<p><b>MGA 0351.</b>El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de clonazepam.</p>		
<p><b>TEMPERATURA DE FUSION. MGA0471.</b> Entre 237° y 240°C</p>		
<p><b>SUSTANCIA RELACIONADA C. MGA 0241, Capa delgada.</b></p>		
<p><b>Soporte.</b> Gel de sílice.</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Acetona y <i>n</i>-heptano (1:1).</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pasar 250 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con acetona y mezclar.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la Sustancia de referencia C de clonazepam, 2-Bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroacetanilida en acetona que contenga 50 µg/mL.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Sistema de revelado 1.</b> Solución de ácido sulfúrico 3.0 N.		
<b>Sistema de revelado 2.</b> Solución de nitrito de sodio (1 en 1 000).		
<b>Sistema de revelado 3.</b> Solución de sulfamato de amonio (1 en 200).		
<b>Sistema de revelado 4.</b> Solución de diclorhidrato de N-1-naftiletilendiamina (1 en 1 000).		
<p><b>Procedimiento.</b> Aplicar en la cromatoplaça, por separado, 20 µL de cada una de las preparaciones de la muestra y de referencia. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido <math>\frac{3}{4}</math> partes de la placa a partir del punto de aplicación; retirar la cromatoplaça, marcar el frente del disolvente y secar al aire. Rociar el revelador 1 intensamente, secar a 105 °C durante 15 a 30 min y sucesivamente rociar las soluciones reveladoras 2, 3 y 4, secar la placa <b>bajo</b> corriente de aire frío después de cada aplicación.</p> <p>Cualquier mancha obtenida con la preparación de la muestra no es mayor en tamaño o intensidad que las manchas de los valores de <math>R_f</math> respectivos producidos por las preparación de referencia correspondiendo a no más <del>de 0.5 % de 3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitrocarbostirilo y no más de 0.5 % de 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona.</del> de 0.2 % de sustancia relacionada C de clonazepam, 2-Bromo-2'-(2-clorobenzoil)-4'-nitroacetanilida.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS A y B: MGA 0241, CLAR.</b> No más de 0.1 % del compuesto relacionado A de clonazepam o del compuesto</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
relacionado B de clonazepam, no más de 0.2 % de cualquier otra impureza, y la suma de todas las impurezas no es más de 0.3 %.		
<b>Solución amortiguadora, Fase móvil, Diluyente, Preparación para la aptitud del sistema, Preparación de Referencia, Preparación de la muestra, Condiciones del equipo y Aptitud del Sistema.</b> Proceder según se indica en la <i>Valoración</i> .		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 50 µL de la preparación de la muestra, y de la preparación de referencia obtener los cromatogramas correspondientes y registrar las respuestas de todos los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza observada en la porción de muestra tomada, de acuerdo con la siguiente fórmula:		
$\frac{100 F_{ri}}{[rc + \sum F_{ri}]}$		
Donde:		
<i>F</i> = Factor de respuesta relativa, que es 1.84 para la impureza A, 0.94 para la impureza B y 1.0 para todas las demás impurezas.		
<i>ri</i> = respuesta del pico de cada impureza obtenida a partir de la <i>Preparación de la muestra</i> ; y		
<i>rc</i> = respuesta del pico de clonazepam en la <i>Preparación de la muestra</i> .		
<b>PÉRDIDA POR SECADO.</b> MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar a 105 °C durante 4 h.		
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN.</b> MGA 0751. No más de 0.1 %.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>METALES PESADOS.</b> MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.</p>		
<p><del>VALORACIÓN. MGA 0991, Titulación no acuosa. Disolver 700 mg de la muestra, en 100 mL de anhídrido acético agitando 20 min mecánicamente, agregar cinco gotas de SI de clorhidrato de azul nilo en ácido acético glacial (1 en 100) y titular con SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial hasta punto final amarillo verdoso. Hacer la determinación de un blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial equivale a 31.57 mg de clonazepam.</del></p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241. CLAR</b></p>		
<p><b>Solución amortiguadora:</b> Transferir aproximadamente 6.6 g de fosfato dibásico de amonio anhidro a un matraz volumétrico de 1 L, disolver en 950 mL de agua, ajustar con ácido fosfórico 1 N o con hidróxido de sodio 1 N a un pH de 8.0, llevar a volumen del aforo con agua y mezclar.</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Preparar una mezcla filtrada y desgasificada de <i>Solución amortiguadora</i>, metanol y tetrahidrofurano (60:52:13). Hacer ajustes si fuera necesario.</p>		
<p><b>Diluyente:</b> Agua, metanol y tetrahidrofurano (60:52:13).</p>		
<p><b>Preparación de aptitud del sistema.</b> Disolver cantidades adecuadas de la SRef del compuesto relacionado A de clonazepam de SRef del compuesto relacionado B de clonazepam y de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SRef de clonazepam en diluyente para obtener una solución que contenga 0.04 mg por mL de cada una de las SRef.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.1 mg por mL de SRef de clonazepam en diluyente, en caso de ser necesario realizar las diluciones sucesivas.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pasar aproximadamente 10 mg de la muestra, a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con diluyente y mezclar.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Equipo cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 254 nm, columna L7 de 4.6 mm × 15 cm. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1 mL por minuto.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema:</b> Inyectar en el cromatógrafo la preparación de aptitud del sistema y registrar la respuesta según se indica en el <i>Procedimiento</i>. Los tiempos de retención relativos son aproximadamente 2.2 para la impureza A, 2.5 para la impureza B y 1.0 para clonazepam; y la resolución (<i>R</i>) entre la impureza A y la impureza B no es menor de 2.0. Inyectar en el cromatógrafo la preparación de referencia y registrar la respuesta según se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de asimetría no es mayor de 1.5 y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es más de 2.0%.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales de 50 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad de clonazepam, utilizando al siguiente la fórmula:		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
Donde:		
$A_m$ = Área del pico obtenido de clonazepam en la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Área del pico clonazepam obtenido en la preparación de referencia.		
$C_{ref}$ = Concentración en mg por mL de la SRef de clonazepam en la preparación de referencia.		
$C_m$ = Concentración en mg por mL de clonazepam en la preparación de la muestra.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados protegidos de la luz <del>y a temperatura ambiente.</del>		

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