

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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.

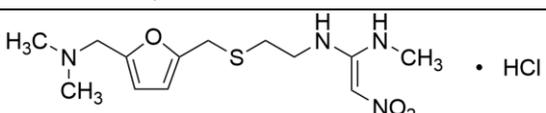
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

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>RANITIDINA, CLORHIDRATO DE</p> 		
<p>C₁₃H₂₂N₄O₃S · HCl MM 350.87-350.86 Clorhidrato de N-[2[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina [66357-59-3]</p>		
<p>Contiene no menos de 97.5% y no más de 102.0% de clorhidrato de ranitidina calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina.</p>		
<p>Compuesto relacionado A. [Hemifumarato de 5-[[[2-aminoetil]tio]metil]-N,N-dimetil-2-furametanamina].</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Compuesto relacionado B. [N,N'-Bis[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-2-nitro-1,1-etenodiamina].		
Compuesto relacionado C. [N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]sulfinil]etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina].		
SRef Mezcla de Resolución de Ranitidina. Es una mezcla de clorhidrato de ranitidina y cuatro impurezas relacionadas: ranitidina-N-óxido, ranitidina nitroacetamida complejo, hemifumarato de ranitidina diamina y hemifumarato de ranitidina amino alcohol.		
<i>Ranitidina-N-óxido:</i> N,N-dimetil[5-[[[2-[[1-(metilamino)-2-nitroetenil]amino]etil]sulfanil]metil]furan-2-il]etanamina N-óxido.		
<i>Ranitidina nitroacetamida complejo:</i> N-[2-[[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metil]sulfanil]etil]-2-nitroacetamida.		
<i>Hemifumarato de ranitidina diamina (compuesto relacionado A):</i> sal hemifumarato de [5-[[[2-aminoetil]tio] metil]-N,N-dimetil-2-furanmetanamina].		
<i>Hemifumarato de ranitidina amino alcohol:</i> [5-[[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metil]metanol.		
Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco o amarillo claro. Es sensible a la luz y a la humedad. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Muy soluble en agua; fácilmente soluble en metanol; ligeramente soluble en etanol.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado en un mortero de ágata, 10 mg de la muestra y 10 mg de la SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina en 0.5 mL de metanol.</p>		
<p>Evaporar a sequedad bajo corriente de nitrógeno. Secar los residuos a vacío durante 30 min, adicionar tres gotas de parafina líquida aceite mineral y triturar finamente hasta que la suspensión presente un aspecto lechoso. Comprimir la suspensión entre dos placas transparentes a la radiación infrarroja y repetir la prueba-registrar los nuevos espectros.</p>		
<p>B. MGA 0361. El espectro UV de una solución de la muestra en agua que contiene a una concentración de 10 µg/mL, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina. Las absortividades a 229 nm y 315 nm calculadas con referencia a la sustancia seca, no difieren en más de 3.0 % cada una.</p>		
<p>C. MGA 0511. Una solución de la muestra da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.</p>		
<p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de la muestra en 100 mL de agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. La solución preparada en <i>Aspecto de la solución</i> , no excede al de la solución de comparación BY ₅ .		
pH. MGA 0701. Entre 4.5 y 6.0. Determinar en una solución (1 en 100).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, <i>Capa delgada.</i>		
Soporte. Gel de sílice.		
Fase móvil. Mezcla de acetato de etilo:isopropanol:hidróxido de amonio:agua (25:15:5:1).		
Preparación de referencia A. Disolver una cantidad conocida de la SRef FEUM de clorhidrato de ranitidina en metanol para obtener una solución con una concentración de 0.22 mg/mL.		
Preparaciones de referencia diluidas. Diluir porciones de la preparación de referencia A con metanol para obtener soluciones con concentraciones de 110 µg/mL (B), 66 µg/mL (C) y 11 µg/mL (D) respectivamente.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución en metanol que contenga 22.3 mg/mL de muestra.		
Preparación de identificación. Disolver en metanol una cantidad conocida de la SRef de compuesto relacionado B para obtener una solución con una concentración de 1.0 mg/mL.		
Preparación de resolución. Disolver en metanol una cantidad conocida de la SRef de compuesto relacionado A, para obtener una solución con una concentración de 1.27 mg/mL.		
Revelador. Yodo.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaaca por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de cada una de las preparaciones de referencia A, B, C, D y 10 µL de la preparación de identificación. Además aplicar por separado 10 µL de la preparación de la muestra, y encima de esta mancha 10 µL de la preparación de resolución. Desarrollar el cromatograma hasta que el frente del disolvente haya recorrido ¾ partes de la placa, retirar la cromatoplaaca, marcar el frente de la fase móvil y secar al aire. En una cámara cerrada exponer la placa con vapores de yodo, hasta que el cromatograma se haya revelado completamente. Examinar la placa y comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria observada en el cromatograma del carril de la preparación de la muestra, con las manchas principales de los cromatogramas obtenidos con las preparaciones de referencia A, B, C, D y la preparación de identificación; los requisitos del sistema se cumplen si hay completa resolución entre las manchas obtenidas de la preparación de la muestra combinada con la preparación de resolución y si se observa una mancha en el cromatograma de la preparación de referencia D.</p>		
<p>Si se observa una mancha en el cromatograma de la preparación de la muestra con un R_f correspondiente al de la mancha principal obtenida con la preparación de identificación, no es mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida con la preparación de referencia B, y que</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>corresponde a no más del 0.5 % de este compuesto, y ninguna otra mancha en el cromatograma de la preparación de la muestra excede en tamaño o intensidad a la mancha principal producida por la preparación de referencia C (0.3 %). La suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas de la preparación de la muestra corresponde a no más del 1.0 %.</p>		
<p>IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES. MGA 0500. Cumple los requisitos.</p>		
<p>LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612. Contiene no más de 0.033 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA); y no más de 0.033 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA).</p>		
<p>De acuerdo con la aplicabilidad del método seleccionar el procedimiento apropiado para su cuantificación.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Límites de aceptación véase <i>tabla 1</i>.</p>		
<p>Disolvente, fase móvil, solución de resolución, condiciones de equipo y aptitud del sistema. Proceder como en valoración.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar como en valoración.</p>		
<p>Preparación de muestra. Preparar como en valoración.</p>		
<p>Procedimiento. inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma y registrar los picos respuestas, identificar el pico</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
correspondiente al clorhidrato de ranitidina, los picos de impurezas y los productos de degradación de acuerdo a lo indicado en la <i>tabla 1</i> . Medir la respuesta de los picos y calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra de clorhidrato de ranitidina tomada por medio de la siguiente formula:																													
$100 (CV/W)(R_i/R_{ref})$																													
Donde:																													
C = Concentración de clorhidrato de ranitidina en la preparación de referencia en mg/mL.																													
V = Volumen en mL de la preparación de referencia.																													
W = Peso en mg de clorhidrato de ranitidina en la preparación de la muestra.																													
R_i = Área del pico de cada impureza obtenido en la preparación de la muestra.																													
R_{ref} = Área del pico de clorhidrato de ranitidina obtenido en la preparación de referencia.																													
Tabla 1. Criterios de aceptación																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de Retención Relativo</th> <th>Criterio de aceptación no más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ranitidina nitroacetamida simple¹</td> <td>0.14</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina Oxima²</td> <td>0.21</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina amina alcohol³</td> <td>0.45</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina diamina⁴</td> <td>0.57</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina S-óxido⁵</td> <td>0.64</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina N-óxido⁶</td> <td>0.72</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina nitroacetamida Complejo⁷</td> <td>0.84</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td>Ranitidina</td> <td>1.00</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterio de aceptación no más de (%)	Ranitidina nitroacetamida simple ¹	0.14	0.10	Ranitidina Oxima ²	0.21	0.10	Ranitidina amina alcohol ³	0.45	0.10	Ranitidina diamina ⁴	0.57	0.10	Ranitidina S-óxido ⁵	0.64	0.10	Ranitidina N-óxido ⁶	0.72	0.10	Ranitidina nitroacetamida Complejo ⁷	0.84	0.10	Ranitidina	1.00	--		
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterio de aceptación no más de (%)																											
Ranitidina nitroacetamida simple ¹	0.14	0.10																											
Ranitidina Oxima ²	0.21	0.10																											
Ranitidina amina alcohol ³	0.45	0.10																											
Ranitidina diamina ⁴	0.57	0.10																											
Ranitidina S-óxido ⁵	0.64	0.10																											
Ranitidina N-óxido ⁶	0.72	0.10																											
Ranitidina nitroacetamida Complejo ⁷	0.84	0.10																											
Ranitidina	1.00	--																											

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir	Justificación*
Ranitidina aducto de formaldehído ⁸	1.36	0.10		
Ranitidina Compuesto - bis ⁹	1.75	0.30		
Impurezas totales	--	0.50		
Límite de descarte	--	0.05		
¹ N-Metil-2-nitroacetamida				
² 3-(Methylamino)-5,6-dihidro-2H-1,4-tiazin-2-ona oxima				
³ {5-[(Dimetilamino)-metil]furan-2-il} metanol				
⁴ 5-[[[(2-aminoetil) tio]metil]-N,N-dimetil-2 furanmetanamina (Ranitidina compuesto relacionado A)]				
⁵ N-{2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]sulfinil] etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etenediamina (Ranitidina compuesto relacionado C)				
⁶ N,N-Dimetil(5[[[2-[[1-(metilamino)-2nitroetenil]amino]etil]sulfanil]metil]furan-2-il)metanamina N-oxido.				
⁷ N-{2-[[[5-[Dimetilamino]metil]furan-2-il]metil]sulfanil] etil}-2-nitroacetamida.				
⁸ 2,2'-Metilenebis(N-{2-[[[5-[(dimetilamino)metil]furan-2-il]metil]sulfanil]etil}-N'-metil-2-nitroeteno-1,1- diamina).				
⁹ N,N'-bis(2-[[[5-[(Dimetilamino)metil]-2-furanil]tio]etil])-2-nitro-1,1-etenediamina (Ranitidina compuesto relacionado B)				
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.75 %. Secar a 60 °C durante 3 h, con vacío. Determinar en 1 g de muestra.				
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %. Determinar en 1 g de muestra				
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.				
Soporte. L1.				
Fase móvil. Preparar una solución filtrada y desgasificada de metanol: solución acuosa de acetato de amonio 0.1 M (85:15). Hacer ajustes si es necesario.				
Preparación de referencia. Disolver una cantidad de la SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina en				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>fase móvil para obtener una solución con una concentración 0.112 mg/mL, (equivalente a 0.100 mg de ranitidina base).</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pasar 112 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con fase móvil. Pasar 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al volumen con fase móvil y mezclar.</p>		
<p>Preparación para aptitud del sistema. Disolver una cantidad de la SRef FEUM de clorhidrato de ranitidina y de la SRef de compuesto relacionado C en fase móvil para obtener una solución con una concentración de 0.112 mg/mL y 0.01 mg/mL respectivamente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con un detector a 322 nm, columna de 4.6 mm x 20 ó 30 cm. Velocidad de flujo de 2.0 mL/min.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Obtener el cromatograma de la preparación de aptitud del sistema y registrar los picos respuesta como se indican en el procedimiento. La resolución R entre los picos del clorhidrato de ranitidina y de la SRef de compuesto relacionado C no es menor que 1.5. Obtener el cromatograma de la preparación de referencia como se indica en el procedimiento, el factor de coleo no es mayor que 2.0, la eficiencia de la columna no es menor a 700 platos teóricos y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor a 2.0 %.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra en el cromatógrafo. Registrar los cromatogramas y medir las áreas para los picos principales. Calcular la cantidad en miligramos de clorhidrato de ranitidina en la preparación de la muestra de acuerdo a la fórmula:</p>		
$1000 C \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Concentración en miligramos por mililitro de clorhidrato de ranitidina en la preparación de referencia.</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia</p>		
<p>VALORACION, MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Solución Amortiguadora de Fosfatos. En un matraz volumétrico de 2.0 L colocar 1900 mL de agua, adicionar exactamente 6.8 mL de ácido fosfórico y mezclar, adicionar exactamente 8.6 mL de una solución de hidróxido de sodio al 50 % y mezclar, diluir con agua hasta volumen. Si es necesario ajustar el pH = 7.1 con hidróxido de sodio al 50% o con ácido fosfórico.</p>		
<p>Solución A. Mezcla de solución amortiguadora de fosfatos y acetonitrilo (98:2).</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*								
Solución B. Mezcla de solución amortiguadora de fosfatos y acetonitrilo (78:22).										
Diluyente. Solución A.										
Fase Móvil. Gradiente véase <i>tabla 2</i> , en caso de requerirse realizar los ajustes necesarios para cumplir con la aptitud del sistema.										
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.125 mg/mL SRef-FEUM de Clorhidrato de Ranitidina en diluyente.										
Preparación de la muestra. Transferir cuantitativamente 25 mg de la muestra a analizar a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver y diluir con diluyente, mezclar y llevar a volumen.										
Preparación de resolución. Pesar con exactitud aproximadamente 1.3 mg de SRef Mezcla de Resolución de Ranitidina (conteniendo clorhidrato de ranitidina y cuatro impurezas relacionadas, amino alcohol hemifumarato de ranitidina, ranitidina diamino hemifumarato, N-óxido de ranitidina y nitroacetamida complejo de ranitidina) y disolver en 10 mL de diluyente.										
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector ultravioleta a 230 nm, columna L1 de 4.6 mm x 10 cm , de 3.5 µm de tamaño de partícula estable a pH de 1 a 12. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min, la temperatura de la columna es de 35 °C.										
<i>Tabla 2.</i> Fase móvil.										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo minutos</th> <th>Solución A (% v/v)</th> <th>Solución B (% v/v)</th> <th>Elución</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 → 10</td> <td>100 → 0</td> <td>0 → 100</td> <td>gradiente lineal</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo minutos	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Elución	0 → 10	100 → 0	0 → 100	gradiente lineal		
Tiempo minutos	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Elución							
0 → 10	100 → 0	0 → 100	gradiente lineal							

"2021, Año de la Independencia"

Dice				Debe decir	Justificación*
10 → 15	0	100	isocrático		
15 → 16	0 → 100	100 → 0	gradiente lineal		
16 → 20	100	0	reequilibrio		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL la Preparación de resolución, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Identificar los picos obtenidos de acuerdo a los tiempos de retención relativos indicados en la <i>tabla 1</i>. La Resolución "R" entre los picos de ranitidina N-óxido y Ranitidina Nitroacetamida no es menor de 1.5. El coeficiente de variación para las replica de inyecciones de la preparación de referencia no es mayor de 1.0 %.</p>					
<p>Procedimiento. Separadamente inyectar volúmenes iguales (10 µL) de preparación de referencia y preparación de muestra en el sistema cromatográfico, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular el porcentaje de Clorhidrato de Ranitidina en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>					
$100 (C_{ref}/C_m) (A_m/A_{ref})$					
Donde:					
C_{ref} = Concentración de la SRef-FEUM de clorhidrato de ranitidina en la preparación de referencia en mg/mL.					
C_m = Concentración de clorhidrato de ranitidina en la preparación de la muestra mg/mL.					
A_m = Área bajo el pico de clorhidrato de ranitidina obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.					

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>A_{ref}</i> = Área bajo el pico de clorhidrato de ranitidina obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos, protegidos de la luz.		

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

CONSULTA