

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 2022, 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.

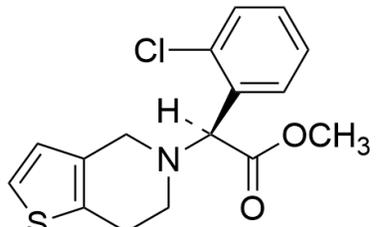
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

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>▪ H₂SO₄</p>		
<p>C₁₆H₁₈ClNO₂S · H₂SO₄ MM 419.90 Metil (2S)-(2-clorofenil)[6,7dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)acetato sulfato [120202-66-6]</p>		
<p>Contiene no menos de 97.0 % y no más de 101.5 % de bisulfato de clopidogrel, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p>SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de bisulfato de clopidogrel. SRef de Compuesto</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>relacionado A de clopidogrel. SRef de Compuesto relacionado B de clopidogrel. SRef de Compuesto relacionado C de clopidogrel. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua y metanol, casi insoluble en ciclohexano.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>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- FEUM de bisulfato de clopidogrel. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef- FEUM de bisulfato de clopidogrel en etanol anhidro, evaporar a sequedad en baño de agua y repetir la prueba utilizando los residuos.</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i>. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.</p>		
<p>C. MGA 0511. Una solución de la muestra da reacción positiva a la prueba de identidad para sulfatos.</p>		
<p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de la muestra en metanol y diluir a</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
20 mL con el mismo disolvente; la solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método I. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no debe exceder al de la solución de referencia Y6.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. <i>Entre +54° y +58°, calculado con referencia a la sustancia seca. Determinar en una solución de la muestra en metanol que contenga 10 mg/mL.</i>		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Límites de aceptación, véase <i>tabla 1</i> <i>tabla 2.</i>		
Nota: Para todos los compuestos relacionados de clopidogrel la concentración es expresada como sales de bisulfato. Usar el equivalente de sal de bisulfato indicado en la etiqueta de la sustancia de referencia para calcular las concentraciones apropiadas.		
Solución amortiguadora de fosfatos, fase móvil, preparación para la aptitud del sistema y condiciones del equipo, proceder como se indica en la <i>Valoración.</i>		
Diluyente: Acetonitrilo y sol. Amortiguadora (60:40)		
Solución amortiguadora. Disolver 0.96 g/L de pentanosulfonato de sodio en agua y ajustar con ácido fosfórico a pH 2.5.		
Solución A: Acetonitrilo.		
Solución B: Metanol.		
Fase móvil: Véase <i>tabla 1.</i>		
<i>Tabla 1. Fase móvil.</i>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice				Debe decir	Justificación*
Tiempo (min.)	Solución Amortiguadora (%)	Solución A (%)	Solución B (%)		
0	85	10	5		
3	85	10	5		
48	30	65	5		
68	30	65	5		
<p>Preparación de referencia. Disolver la cantidad necesaria de cada una de las siguientes sustancias: SRef FEUM de bisulfato de clopidogrel, compuesto relacionado A de clopidogrel, compuesto relacionado B de clopidogrel y compuesto relacionado C de clopidogrel, en metanol para obtener una concentración de 20, 40, 120 y 200 µg/mL respectivamente. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con fase móvil a volumen y mezclar, se obtiene una concentración final de 0.5, 1.0, 3.0 y 5.0 µg/mL respectivamente.</p>					
<p>Preparación de referencia: Disolver la cantidad necesaria de SRef de bisulfato de clopidogrel para tener 6.25 µg/mL de SRef de bisulfato de clopidogrel en solución diluyente.</p>					
<p>Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de muestra a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver en 5.0 mL de metanol y diluir con fase móvil a volumen.</p>					
<p>Preparación de la muestra: Disolver la cantidad necesaria de muestra de bisulfato de clopidogrel para tener 6.25 mg/mL en solución diluyente.</p>					

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación para la aptitud del sistema: Preparar una solución que contenga 6.5 mg/mL de SRef de bisulfato de clopidogrel y 0.01 mg/mL de cada uno de las SRef de compuestos relacionados de clopidogrel A y SRef compuesto relacionado B disueltos en solución diluyente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 220 nm. Columna de 3.9 mm × 15 cm y 5 μm de tamaño de partícula, con empaque L1, temperatura de la columna 30°C, Velocidad de flujo de 1.0 mL/min y un volumen de inyección de 10 μL.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 20 μL de la preparación para la aptitud del sistema y 20 μL de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento; la resolución R entre los picos del clopidogrel y el primer enantiómero del compuesto relacionado B de clopidogrel no es menor de 2.5, en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 15 % por cada pico. Los tiempos de retención relativos se indica en la <i>tabla 1</i>.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 10 μL de la preparación para la aptitud del sistema, registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i>; la relación Pico a Valle (Hp/Hv) no es menor de 10, donde Hp es la altura sobre la línea base del pico del compuesto relacionado B de clopidogrel y Hv es la altura sobre la línea base</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
del punto más bajo de la curva que separa el compuesto relacionado B de clopidogrel del clopidogrel.		
NOTA: Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado A de clopidogrel, clopidogrel y compuesto relacionado B de clopidogrel están indicados en la <i>tabla 2</i> .		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra; registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A y del compuesto relacionado C B y cualquier otra impureza individual en la porción de muestra, a través de la siguiente fórmula:		
$100(A_{cm}/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_{cm} = Área bajo el pico del compuesto relacionado relevante obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico del compuesto relacionado relevante obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro del compuesto relacionado relevante en la preparación de referencia. C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la muestra en la preparación de la muestra.		
A_{cm} = Área bajo el pico del compuesto relacionado A, compuesto relacionado B y cualquier otra		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
impureza relevante obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A_{Cref} = Área bajo el pico del clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en mg/mL de SRef de Clopidogrel en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en mg/mL de la muestra en la preparación de la muestra.		
Calcular el porcentaje del primer enantiómero del compuesto relacionado B de clopidogrel en la porción de muestra a través de la siguiente fórmula:		
$(100) (0.5) \left(\frac{C_B}{C_m} \right) \left(\frac{A_{Bm}}{A_{Bref}} \right)$		
<p>Donde:</p> <p>0.5 = Corrección por el contenido del primer enantiómero en el compuesto relacionado B de clopidogrel.</p> <p>A_{Bm} = Área bajo el pico del primer enantiómero en el compuesto relacionado B de clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p> <p>A_{Bref} = Área bajo el pico del primer enantiómero en el compuesto relacionado B de clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.</p> <p>C_B = Concentración en miligramos por mililitro del compuesto relacionado B de clopidogrel en la preparación de referencia.</p> <p>C_m = Concentración en miligramo por mililitro de la muestra en la preparación de la muestra.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*															
Calcular el porcentaje de cualquier impureza con excepción de compuesto relacionado A, compuesto relacionado B, compuesto relacionado C de clopidogrel en la porción de muestra con la siguiente fórmula:																	
$100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right)$																	
<p>Donde:</p> <p>A_i = Área bajo el pico de cualquier otra impureza obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico del clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.</p> <p>C_{ref} = Concentración de SRef de bisulfito de clopidogrel en miligramos por mililitro en la preparación de referencia.</p> <p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la muestra en la preparación de la muestra.</p>																	
Descartar cualquier pico obtenido en el blanco.																	
<p><i>Tabla 1.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Tiempo de retención relativa</th> <th>Criterio de aceptación. No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado A¹</td> <td>0.5</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Enantiómero del compuesto relacionado B²</td> <td>0.8</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Enantiómero del compuesto relacionado B</td> <td>1.2</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado C³</td> <td>2.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	Tiempo de retención relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)	Compuesto relacionado A ¹	0.5	0.2	Enantiómero del compuesto relacionado B ²	0.8	0.3	Enantiómero del compuesto relacionado B	1.2	0.1	Compuesto relacionado C ³	2.0	1.0		
Impureza	Tiempo de retención relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)															
Compuesto relacionado A ¹	0.5	0.2															
Enantiómero del compuesto relacionado B ²	0.8	0.3															
Enantiómero del compuesto relacionado B	1.2	0.1															
Compuesto relacionado C ³	2.0	1.0															

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<p>Cualquier otra impureza individual — 0.1</p> <p>Total de impurezas — 1.5</p>																				
<p>¹-(+)-(S)-(O-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5-(4H)-ácido acético.</p> <p>² Metil(±)-(O-clorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6-(7H)-acetato, Clorhidrato.</p> <p>³ Metil(-)(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5-(4H)-acetato, hidrogeno sulfato.</p>																				
<p><i>Tabla 2. Criterio de aceptación.</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Tiempo de retención relativa</th> <th>Criterio de aceptación. No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado A¹</td> <td>0.4</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Clopidogrel</td> <td>1.0</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado B²</td> <td>1.1</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Cualquier otra impureza individual</td> <td>----</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Total de impurezas</td> <td>----</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ (+)-(S)-(O-clorofenil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5-(4H)-ácido acético.</p> <p>² Metil(±)-(O-clorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6-(7H)-acetato, Clorhidrato.</p>			Impureza	Tiempo de retención relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)	Compuesto relacionado A ¹	0.4	0.2	Clopidogrel	1.0	--	Compuesto relacionado B ²	1.1	0.3	Cualquier otra impureza individual	----	0.1	Total de impurezas	----	0.5
Impureza	Tiempo de retención relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)																		
Compuesto relacionado A ¹	0.4	0.2																		
Clopidogrel	1.0	--																		
Compuesto relacionado B ²	1.1	0.3																		
Cualquier otra impureza individual	----	0.1																		
Total de impurezas	----	0.5																		
<p>LÍMITE DE COMPUESTO RELACIONADO C. MGA 0241, CLAR. Límites de aceptación: no más de 0.5 %</p>																				
<p>Fase móvil: Heptano y Etanol absoluto (85:15).</p>																				
<p>Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 0.02 mg/mL de cada una de las siguientes sustancias: SRef de bisulfato de</p>																				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>clopidogrel, SRef de compuesto relacionado B de clopidogrel y SRef de compuesto relacionado C de clopidogrel preparar de la siguiente manera: Disolver una cantidad de SRef de bisulfato de clopidogrel, SRef compuesto relacionado B de clopidogrel y SRef compuesto relacionado C de clopidogrel en etanol absoluto (aproximadamente en el 50% del volumen del matraz) y diluir con heptano hasta volumen.</p>		
<p>Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 2mg/mL de la muestra (bisulfato de clopidogrel) preparado de la siguiente manera: Transferir 100 mg de muestra de bisulfato de clopidogrel a un matraz volumétrico de 50 mL disolver con 25 mL de etanol anhidro y llevar a volumen con heptano.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 220 nm. Columna de 4.6 mm × 25 cm y 10µm de tamaño de partícula con empacada con L 80, Velocidad de flujo de 0.8 mL/min y un volumen de inyección de 10 µL el tiempo de corrida es de 1.25 veces el tiempo de retención de clopidogrel.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i>; la resolución entre clopidogrel compuesto relacionado C y clopidogrel compuesto relacionado B no es menor de 2.0 y la relación señal ruido no es menor de 20 el pico de clopidogrel compuesto relacionado C.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NOTA: Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado B de clopidogrel, clopidogrel y compuesto relacionado C de clopidogrel son 0.7, 1.0, y 0.6 respectivamente.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra; registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado C, en la porción de muestra, a través de la siguiente fórmula:</p>		
$100 (C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})$		
<p>Donde: A_m = Área bajo el pico de compuesto relacionado C de clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico de la SRef de compuesto relacionado C de clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en mg/mL de la SRef de compuesto relacionado C de clopidogrel en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración en mg/mL de bisulfato de clopidogrel en la preparación de muestra.</p>		
<p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Nota: Para todos los compuestos relacionados de clopidogrel la concentración es expresada como sales de bisulfato. Usar el equivalente de sal de bisulfato indicado en la etiqueta de la sustancia de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia para calcular las concentraciones apropiadas:		
Solución amortiguadora de fosfatos. Disolver 1.36 g de fosfato monobásico de potasio en 500 ml de agua y diluir a 1 000 mL con el mismo disolvente. en 1000mL de agua.		
Fase móvil. Mezcla de solución amortiguadora de fosfatos: acetonitrilo (75:25), filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Disolver la cantidad necesaria de SRef- FEUM de bisulfato de clopidogrel en metanol para obtener solución de concentración 1.0 mg/mL. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con fase móvil a volumen y mezclar, se obtiene una concentración final de 0.1 mg/mL.		
Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y diluir a volumen con metanol, mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con fase móvil a volumen y mezclar, se obtiene una concentración final de 0.1 mg/mL.		
Preparación para la aptitud del sistema. Disolver la cantidad necesaria de SRef- FEUM de bisulfato de clopidogrel y compuesto relacionado B en metanol para obtener una concentración de 100 y 200 µg/mL respectivamente. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con fase móvil a volumen y mezclar, se		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>obtiene una concentración final de 2.5 y 5.0 µg/mL respectivamente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 220 nm. Columna de 4.6 mm × 15 cm, L 57. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min y un volumen de inyección de 10 µL.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema y la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i>; En el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema la resolución R entre los picos del clopidogrel y el primer enantiómero del compuesto relacionado B no es menor de 2.5 y en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones determinada para el bisulfato de clopidogrel no es mayor de 1.0 %. Los tiempos de retención relativos para los enantiómeros del compuesto relacionado B de clopidogrel se indica en la <i>tabla 1</i> de impurezas.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema y la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento; la resolución R entre los picos del clopidogrel y el primer enantiómero del no es menor de 2.5. En el cromatograma obtenido con la preparación de referencia. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones determinada para el</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
bisulfato de clopidogrel no es mayor de 1.0 %. Los tiempos de retención relativos para los enantiómeros del compuesto relacionado B de clopidogrel se indica en la tabla de impurezas.		
En el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema la resolución R entre los picos del clopidogrel y el primer enantiómero del compuesto relacionado B no es menor de 2.5 y en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones determinada para el bisulfato de clopidogrel no es mayor de 1.0 %. Los tiempos de retención relativos para los enantiómeros del compuesto relacionado B de clopidogrel se indica en la tabla 2 de impurezas.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra, correr y registrar los cromatogramas, medir las áreas de los picos. Calcular el porcentaje bisulfato de clopidogrel clopidogrel en la porción de muestra con la siguiente fórmula:		
$100 (C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de bisulfato de clopidogrel clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de la SRef —FEUM de bisulfato de clopidogrel clopidogrel obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef —FEUM— de bisulfato de elopidigrel clopidogrel en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de bisulfato de elopidigrel clopidogrel en la preparación de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, en ambiente controlado.		

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

CONSULTA