

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre 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.

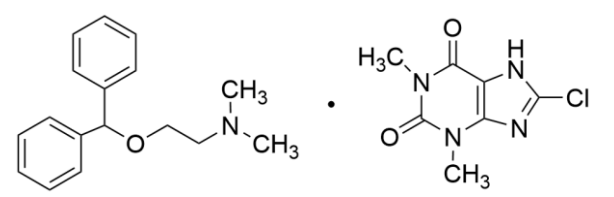
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
DIMENHIDRINATO 		
$C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_7ClN_4O_2$ MM 469.97 2-(Difenilmetoxi)-N,N-dimetiletilamina con 8-Cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona (1:1) [523-87-5]		
Contiene no menos de 53.0 % y no más de 55.5 % de difenhidramina, y no menos de 44.0 % y no más de 47.0 % de 8-cloroteofilina, ambas calculadas con referencia a la sustancia seca.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Dimenhidrinato, 8-cloroteofilina, Teofilina, Compuesto relacionado A de dimenhidrinato, Compuesto relacionada E de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
dimenhidrinato. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Cristales incoloros o polvo cristalino blanco.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en cloroformo y en alcohol, ligeramente moderadamente soluble en éter dietílico, poco soluble en agua.		
ENSAYO DE IDENTIDAD		
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 de dimenhidrinato.		
B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración procedimiento 1</i> . El tiempo de retención de la difenhidramina obtenido con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
C. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la prueba de <i>Valoración procedimiento 2</i> . El tiempo de retención del 8-cloroteofilina obtenido con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
TEMPERATURA DE FUSIÓN. MGA 0471. Entre 102 y 107 106 °C.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de la muestra en etanol y diluir a 20 mL con el mismo disolvente; la solución es clara.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de referencia B9		
pH. MGA 0701. Entre 7.1 y 7.6. Determinar en una solución que contenga 20 mg/mL de la muestra.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales véase <i>tabla 2</i> .		
Solución A, solución B, fase móvil, diluyente, preparación de la muestra, preparación de aptitud del sistema y condiciones del equipo proceder como se indica en la <i>Valoración procedimiento 1: Difenhidramina</i> .		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.28 µg/mL de SRef de Clorhidrato de difenhidramina en diluyente.		
Preparación de sensibilidad. Preparar una solución que contenga 0.57 µg/mL de SRef de Clorhidrato de difenhidramina en diluyente, a partir de la preparación de referencia.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de dimenhidrinato en diluyente.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia, preparación de sensibilidad y la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de resolución entre el compuesto relacionado A de difenhidramina y la difenhidramina no es menor de 1.5 en la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
preparación de aptitud del sistema, el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 5.0 % y la relación señal ruido debe ser no menor de 10 en la preparación de sensibilidad.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(PM_{r1}/PM_{r2})$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico de difenhidramina en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en mg/mL de clorhidrato de difenhidramina en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en mg/mL de dimenhidrinato en la preparación de la muestra		
PM_{r1} = Peso molecular de difenhidramina, 225.36		
PM_{r2} = Peso molecular de clorhidrato difenhidramina 291.82		
Tabla 2. Criterios de aceptación y tiempos de retención relativos		

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Nombre	Tiempo relativo de retención	Criterios de aceptación No mayor de (%)		
Teofilina	0.3	0.2		
8-cloroteofilina ^b	0.47	--		
Compuesto relacionada E de dimenhidrinato	0.7	0.15		
Compuesto relacionado A de dimenhidrinato	0.95	0.2		
Dimenhidrinato	1.0	---		
Cualquier otra impureza individual	--	0.1		
Total de impurezas	--	0.5		
^a 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione				
^b 8-Chloro1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione				
^c 8-Chloro-3,7-dihydro-1,3,7-trimethyl-1H-purine-2,6-dione.				
^d 2-(Diphenylmethoxy)-N-methylethanamine hydrochloride.				
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar sobre pentóxido de fósforo con vacío, durante 24 h.				
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.3 %. No más de 0.2 %.				
CLORUROS. Cuando el filtrado amoniacal de la precipitación de la cloroteofilina de plata, obtenida				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
en la valoración para 8-cloroteofilina se acidula previamente a la titulación, la solución no muestra más que una leve opalescencia.		
BROMURO Y YODURO. Mezclar en un tubo de ensayo provisto con tapón, 100 mg de la muestra, 50 mg de nitrito de sodio y 10 mL de cloroformo. Adicionar 10 mL de solución de ácido clorhídrico 3.0 N, insertar el tapón en el tubo y agitar; el cloroformo permanece incoloro.		
VALORACIÓN. MGA 0991. Difenhidramina. Disolver 150 mg de la muestra, en 75 mL de ácido acético glacial, y titular con SV de ácido perclórico 0.05 N en ácido acético, determinar el punto final potenciométricamente. Llevar a cabo una determinación en blanco y hacer cualquier corrección necesaria. Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.05 N es equivalente a 12.77 mg de difenhidramina. 8-Cloroteofilina. Colocar 800 mg de la muestra, en un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 50 mL de agua, 3 mL de solución de hidróxido de amonio 6 N, 6 mL de solución de nitrato de amonio (1:10), y calentar la mezcla en un BV durante 5 min. Adicionar 25.0 mL de SR de nitrato de plata 0.1 N, mezclar y calentar en un BV durante 15 min con agitación frecuente. Enfriar, diluir con agua al volumen, mezclar y dejar en reposo. Filtrar a través de un papel filtro seco, descartando los primeros 20 mL del filtrado. Pasar con pipeta 100 mL del filtrado a un matraz de 250 mL, acidular con ácido nítrico adicionando un exceso de 3 mL de ácido.		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
Agregar 2 mL de SR de sulfato férrico amónico como indicador y titular el exceso de nitrato de plata con SV de tiocianato de amonio 0.1 N. Cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 N equivale a 21.46 mL de 8-cloroteofilina.					
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.					
Procedimiento 1: Difenhidramina					
Diluyente: Acetonitrilo: agua (18:82)					
Solución A: Preparar una solución de trietilamina en agua a una concentración de 10.0 g/L; ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2.5					
Solución B: Acetonitrilo.					
Fase móvil: Véase tabla 1.					
Tabla 1. Fase móvil					
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Velocidad de flujo (mL/min)		
0	82	18	1.2		
2	82	18	1.2		
15	50	50	1.2		
20	20	80	2.0		
32	20	80	2.0		
Retornar a las condiciones originales, y re-equilibrar el sistema por no menos de 10 min.					
Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de SRef de Clorhidrato de difenhidramina en diluyente.					
Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de Dimenhidrinato en diluyente.					
Preparación de aptitud del sistema: Preparar una solución que contenga 0.114 mg/mL de SRef					

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

Dice	Debe decir	Justificación*
clorhidrato de difenhidramina y 0.1 mg/mL cada uno de SRef de compuesto relacionado A de difenhidramina, SRef de teofilina y SRef de compuesto relacionado E de dimenhidrinato en diluyente. Sonicar para disolver, si es necesario.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV 225 nm y una columna L1 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; el volumen de inyección 10 µL, temperatura de la columna 30 °C. Velocidad de flujo: véase <i>tabla 1</i> .		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de resolución entre el compuesto relacionado A de difenhidramina y difenhidramina no es menor de 1.5, factor de coe no es menor de 2.0 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 1.0 por ciento. Tiempos de retención relativos véase <i>tabla 2</i> .		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de difenhidramina en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(PM_{r1}/PM_{r2})$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de difenhidramina en la preparación de la muestra		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
A_{ref} = Área bajo el pico de difenhidramina en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en mg por mL de difenhidramina en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en mg por mL de difenhidramina en la preparación de la muestra		
PM_{r1} = Peso molecular de difenhidramina, 225.36		
PM_{r2} = Peso molecular de clorhidrato difenhidramina, 291.82		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Procedimiento 2. 8-Cloroteofilina		
Solución A, solución B, fase móvil, diluyente, preparación de la muestra y condiciones del equipo proceder como se indica en la <i>Valoración procedimiento 1: Difenhidramina</i> .		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de SRef de 8-cloroteofilina en diluyente		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 μ L de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de asimetría no es menor de 2.0 para el pico de 8-cloroteofilina en la preparación de referencia y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 1.0 por ciento.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 μ L de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de 8-cloroteofilina		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de 8-cloroteofilina en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de 8-cloroteofilina en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en mg por mL de 8-cloroteofilina en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en mg por mL de 8-cloroteofilina en la preparación de la muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados.		

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