

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

### 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 1° de febrero y hasta el 31 de marzo de 2023, 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.

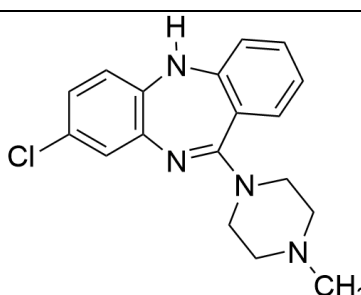
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

#### 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>CLOZAPINA</b></p> 		
<p>C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub> MM 326.83                      8-Cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo                      [b,e][1,4] diazepina                      [5786-21-0]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de clozapina, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> Clozapina, mezcla de resolución de clozapina, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
SRef de mezcla de Resolución de Clozapina contiene:		
Clozapina.		
Clorodibenzodiazepinona: 8-Cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona.		
Didiazepinil piperazina: 1,4-Bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)piperazina.		
Desmetil clozapina: 8-Cloro-11-(piperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina.		
Análogo de benzoil metilpiperazina: 1-[2-[(2-Amino-4-clorofenil)amino]benzoil]-4-metilpiperazina.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino amarillo.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en cloruro de metileno; soluble en cloroformo, acetona y alcohol; ligeramente soluble en acetonitrilo; <b>casi</b> insoluble en agua.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de clozapina.		
<b>B. MGA 0241, <i>Capa delgada.</i></b> El valor $R_F$ de la mancha principal observada en el cromatograma de la preparación de la muestra corresponde al valor $R_F$ de las manchas principales observadas en los cromatogramas de las preparaciones de referencia en la prueba de Sustancias relacionadas.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*																				
<b>B. MGA 0241, CLAR.</b> 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.																						
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN. MGA 0471.</b> Entre 182 y 186 °C.																						
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241,</b> <i>Capa delgada.</i> No más de 0.6 %.- <b>Soporte.</b> Gel de sílice. Capa de 0.25 mm.- <b>Fase móvil.</b> Cloroformo:metanol (3:1)- <b>Preparación de referencia.</b> Disolver la cantidad necesaria de SRef de clozapina en cloroformo y mezclar para obtener una solución que contenga 0.1 mg/mL. Diluir porciones de esta solución cuantitativamente con cloroformo para obtener las siguientes soluciones:-																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preparación de referencia</th> <th>Dilución</th> <th>Concentración de SRef (µg/mL)</th> <th>Comparación con la muestra (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 en 10</td> <td>30</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1 en 5</td> <td>20</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>1 en 10</td> <td>10</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>1 en 20</td> <td>5</td> <td>0.05</td> </tr> </tbody> </table>	Preparación de referencia	Dilución	Concentración de SRef (µg/mL)	Comparación con la muestra (%)	A	3 en 10	30	0.3	B	1 en 5	20	0.2	C	1 en 10	10	0.1	D	1 en 20	5	0.05		
Preparación de referencia	Dilución	Concentración de SRef (µg/mL)	Comparación con la muestra (%)																			
A	3 en 10	30	0.3																			
B	1 en 5	20	0.2																			
C	1 en 10	10	0.1																			
D	1 en 20	5	0.05																			
<b>Preparación de la muestra.</b> Disolver la cantidad de muestra necesaria en cloroformo para obtener una solución de 10.0 mg/mL.-																						
<b>Procedimiento.</b> Aplicar en la cromatoplaça por separado, 20 µL de la preparación de la muestra y																						

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>20 µL de las preparaciones de referencia respectivamente, 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 cromatoplaqueta de la celda de desarrollo, marcar el frente de la fase móvil y dejar evaporar el disolvente. Observar la cromatoplaqueta bajo lámpara de luz UV. Comparar las intensidades de las manchas secundarias observadas en el cromatograma de la preparación de la muestra con las manchas principales en los cromatogramas de las preparaciones de referencia. Ninguna mancha del cromatograma de la preparación de la muestra con un valor <math>R_f</math> aproximado de 0.82, 0.67 ó 0.10 es mayor en tamaño o intensidad que aquella obtenida en la preparación de referencia B, preparación de referencia C, o la preparación de referencia A, respectivamente. Ninguna otra mancha secundaria del cromatograma de la preparación de la muestra es mayor en tamaño o intensidad que la mancha principal obtenida de la preparación de referencia C (0.1 %); la suma de las intensidades de todas las manchas secundarias obtenidas en el cromatograma de la preparación de la muestra corresponde a no más del 0.6 %.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales véase <i>tabla 2</i>.</p>		
<p><b>Solución amortiguadora:</b> solución de fosfato monobásico de potasio en agua (20 g/L), ajustar con a pH de 2,4 ácido fosfórico. <b>NOTA:</b> El pH no debe ser menor de 2.4.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice			Debe decir	Justificación*
<b>Diluyente:</b> metanol: agua (80:20)				
<b>Solución A:</b> Acetonitrilo: metanol: solución amortiguadora (10:10:80)				
<b>Solución B:</b> Acetonitrilo: metanol: solución amortiguadora (40:40:20)				
<b>Fase móvil:</b> véase <i>tabla 1</i> .				
<i>Tabla 1</i>				
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)		
0 - 4	100	0		
4 - 24	100 → 0	0 → 100		
24 - 29	0	100		
29 - 40	0 → 100	100 → 0		
<b>Preparación para aptitud del sistema.</b> Transferir a un matraz volumétrico de 10 mL, 4 mg de SRef. de mezcla de resolución de clozapina y disolver en 4 mL de metanol, adicionar 1 mL de agua y llevar a volumen con diluyente.				
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.75 µg/mL de SRef clozapina en diluyente.				
<b>Preparación de la muestra:</b> Transferir una cantidad de muestra a un matraz volumétrico adecuado para obtener una solución que contenga una concentración de 750 µg/mL de clozapina, disolver en un volumen de metanol equivalente al 80 % de la capacidad del volumen del matraz volumétrico y someter a acción ultrasónica por aproximadamente 3 minutos, llevar a volumen con agua.				

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 257 nm. Columna L1 (5µm) de 4.6 mm × 15 cm, velocidad de flujo de 1.2 mL/min.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación para la aptitud del sistema, 20 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Tiempos de retención véase <i>tabla 2</i>. La resolución R, entre la desmetil clozapina y la clozapina no es menor a 2.5. En la preparación de referencia el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es superior a 5.0 % para clozapina.</p>		
<p><b>Procedimiento:</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL preparación de la muestra por separado, registrar los cromatogramas y medir las respuestas. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.</p>		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(1/F)$		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico de cada impureza observada en la preparación muestra.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de clozapina en la preparación de referencia.</p>		
<p><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef de clozapina en la preparación de referencia en µg/mL.</p>		
<p><math>C_m</math> = Concentración de clozapina en la preparación de la muestra en mg/mL.</p>		
<p><math>F</math> = Factor de respuesta relativo de la impureza, véase <i>tabla 2</i>.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice				Debe decir	Justificación*
<b>Tabla 2.</b>					
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo (F)	Criterios de aceptación No más de (%)		
Desmetil clozapina <sup>a</sup>	0.9	1.0	0.3		
Clozapina	1.0	--	--		
Análogo de benzoil metilpiperazina <sup>b</sup>	1.1	0.35	0.2		
Clorodibenzodiazepinona <sup>c</sup>	1.6	1.2	0.1		
Didiazepinil piperazina <sup>d</sup>	1.7	1.0	0.2		
Cualquier otra impureza individual	--	1.0	0.10		
Impurezas totales	--	--	0.6		
<sup>a</sup> 8-Cloro-11-(piperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina.					
<sup>b</sup> 1-[2-[(2-Amino-4-clorofenil)amino]benzoil]-4-metilpiperazina.					
<sup>c</sup> 8-Cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona.					
<sup>d</sup> 1,4-Bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)piperazina.					
<b>IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES. MGA 0500. Cumple los requisitos.</b>					
<b>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar a 105 °C durante 4 h.</b>					
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.</b>					
<b>METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.</b>					



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0991, Titulación no acuosa.</b> Disolver 115 mg de muestra en 70 mL de ácido acético glacial y titular con SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la determinación en un blanco y hacer los ajustes necesarios. Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial equivale a 16.34 mg de clozapina.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b> <b>Fase móvil.</b> Metanol: agua (80:20). Adicionar 0.75 mL/L de trietilamina de solución preparada.</p>		
<p><b>Diluyente:</b> Metanol: agua (80:20).</p>		
<p><b>Preparación concentrada de aptitud del sistema:</b> Transferir 10 mg de SRef de clozapina a un matraz adecuado, adicionar 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N y calentar a 90° por 2 h. Transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 15 mL de agua y llevar a volumen con metanol</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de la SRef de clozapina en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación de aptitud del sistema.</b> Preparación concentrada de aptitud del sistema: preparación de referencia en proporción (50:50)</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 0.1 mg /mL de la muestra en diluyente.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 257 nm.</p>		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Columna L7 (5µm) de 4.6 mm × 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . Véase la <i>tabla 2</i> para los tiempos de retención. Tiempo de corrida 3 veces el tiempo de retención de clozapina. La resolución R, entre clozapina y cualquier otro pico observado en la preparación de aptitud del sistema no es menor a 1.5. En la preparación de referencia el factor de coileo no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es superior a 0.73 % para clozapina.		
<b>Procedimiento.</b> inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de clozapina 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 clozapina en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de clozapina en la preparación de referencia.		
$C_{ref}$ = Concentración en mg por mL de clozapina en la preparación de referencia		
$C_m$ = Concentración en mg por mL de clozapina en la preparación de la muestra		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.		

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

CONSULTA