

"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 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre 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.

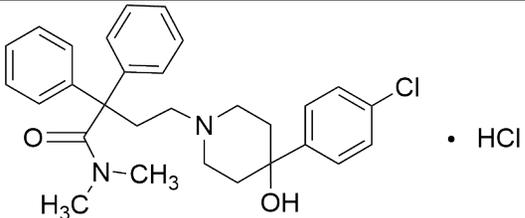
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

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>LOPERAMIDA, CLORHIDRATO DE</p> 		
<p>$C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ MM 513.51 4-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-N,N-dimetil-2,2-difenilbutanamida [34552-83-5]</p>		
<p>Contiene no menos del 99.0 % y no más del 101.0 % de clorhidrato de loperamida, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida, SRef clorhidrato de loperamida de mezcla para aptitud del sistema de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>loperamida. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o ligeramente amarillo. Presenta polimorfismo.</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol y cloroformo; soluble en alcohol; poco soluble en agua, muy poco soluble en alcohol isopropílico.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<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 loperamida. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida en cloruro de metileno, evaporar a sequedad en baño de agua y repetir la prueba utilizando los residuos.</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. Observar el cromatograma obtenido en la prueba de <i>Sustancias relacionadas</i>. El tiempo de retención obtenido para el pico de clorhidrato de loperamida con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido para el pico de clorhidrato de loperamida con la preparación de referencia B.</p>		
<p>C. MGA 0511. Da reacción positiva a la prueba de identidad para cloruros. Disolver 50 mg de la muestra en una mezcla de 0.4 mL de hidróxido de amonio 10 M y 2 mL de agua. Mezclar y dejar reposar durante 5 min y filtrar. Acidular el filtrado con ácido nítrico 2.0 M.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Preparar una solución al 10 % de la muestra en metanol. La solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución no excede al de la solución de comparación BY7.		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más del 0.5 %. Secar a 105 °C por 4 horas.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.2 0.1 %.		
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales véase <i>Tabla 2</i> , impurezas totales 0.3 % Solución A. Hidrógeno sulfato Sulfato ácido de tetrabutilamonio en agua al 1.7 %. Solución B. Acetonitrilo. Fase móvil. Usar mezclas variables de la solución A y B como se indica en aptitud del sistema a continuación (<i>Tabla 1</i>).		
<i>Tabla 1</i>		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	90	10
15	30	70
17	30	70
Preparación de referencia A. Disolver 10 mg de la SRef clorhidrato de loperamida para aptitud del		

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

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>sistema y diluir a 1.0 con metanol. Preparación de aptitud del sistema. Disolver 10 mg de la SRef de mezcla para aptitud del sistema de loperamida y diluir a 1.0 mL con metanol. Preparación de referencia B. Diluir 1.0 mL de la preparación de referencia A en 20 mL con metanol. Diluir 1.0 mL de esta solución a 25 mL con metanol. Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 20 µg/mL de SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida en metanol. Preparación de sensibilidad. Preparar una solución que contenga 5.0 µg/mL de SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida en metanol a partir de la preparación de referencia. Preparación de la muestra. Disolver 100 mg de la muestra en metanol y diluir a 10 mL con metanol. Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 220 nm y columna de acero inoxidable de 10 cm × 4.6 mm empacada con L1 (3 µm); velocidad de flujo de 1.5 mL/min. La temperatura de la columna se mantiene a 35°C. Aptitud del sistema. Programar el cromatógrafo como a continuación se señala:</p>								
<i>Tabla 1</i>								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Solución A (%)</th> <th style="text-align: center;">Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0-15</td> <td style="text-align: center;">90 → 30</td> <td style="text-align: center;">10 → 70</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0-15	90 → 30	10 → 70		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)						
0-15	90 → 30	10 → 70						

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

Dice			Debe decir	Justificación*
15-17	30	70		
<p>Inyectar 10 μL de la preparación de referencia A y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. El cociente del pico a valle: mínimo 1.5, donde H_p = altura sobre la línea base del pico debido a la impureza G y H_y = altura sobre la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico debido a la impureza H.</p> <p>El cociente del pico a valle: mínimo 1.5, donde H_p = altura sobre la línea base del pico debido a la impureza E y H_y = altura sobre la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico debido a la impureza A.</p> <p>El cromatograma obtenido es semejante con el cromatograma proporcionado para la SRef clorhidrato de loperamida para aptitud del sistema.</p> <p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 μL de la preparación de referencia B y de la preparación de la muestra. En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra calcular el contenido de impurezas. Factores de corrección para el cálculo de contenido multiplicar el área del pico de las siguientes impurezas por el factor de corrección correspondiente: impureza A = 1.3; impureza D = 1.7 Impurezas A, B, C, D, E, F, G, H: Por cada impureza, no más que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia B (0.2 %). Impurezas inespecíficas: Por cada impureza, no más de 0.5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia B (0.1 %).</p>				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Total de impurezas: No más de 1.5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia B (0.3%).</p> <p>Descartar cualquier pico con un área menor de 0.25 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia B (0.05%).</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de aptitud del sistema, 10 µL de la preparación de sensibilidad y 10 µL de la preparación de referencia y obtener los cromatogramas como se indica en el Procedimiento. En la preparación de aptitud del sistema: El cociente entre el pico y el valle no es menor de 1.5 para N-óxido de <i>cis</i>-loperamida y anhidroloperamida; No es menor de 1.5 para loperamida piperidinolamida y análogo bifenilo de loperamida; en la preparación de referencia: el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 10.0 %; en la preparación de sensibilidad: Relación señal-ruido no es menor de 10.</p> <p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la preparación de la muestra empleando la siguiente fórmula:</p>		
$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(1/F)$		
<p>Donde:</p>		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico de loperamida en la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración de la SRef de loperamida en la preparación de referencia (mg/mL). C_m = Concentración de loperamida en la preparación de la muestra (mg/mL). F = Factor de respuesta relativa (véase <i>Tabla 2</i>).					
<i>Tabla 2</i>					
Nombre	Tiempo relativo de retención	Factor de respuesta relativa	Criterios de aceptación No mayor de (%)		
Clorofenilpiperidinol	0.2	1.0	0.2		
Descloroloperamida	0.8	0.59	0.2		
Loperamida	1.0	--	--		
<i>N</i> -Óxido de <i>trans</i> -loperamida	1.1	1.0	0.2		
<i>N</i> -Óxido de <i>cis</i> -loperamida	1.16	1.0	0.2		
Anhidroloperamida	1.18	1.0	0.2		
Loperamida piperidinolamida	1.3	1.0	0.2		
Análogo bifenilo de loperamida	1.4	0.77	0.2		
Sal cuaternaria de loperamida	1.7	1.0	0.2		
Cualquier otra impureza individual	--	1.0	0.10		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
Impurezas totales	--	--	0.3		
<p>VALORACIÓN. MGA 0991. Disolver 400 mg de la muestra en 50 mL de alcohol, adicionar 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 M. Titular con SV de hidróxido de sodio 0.1 M y determinar el punto final potenciométricamente. Medir el volumen añadido entre los puntos de inflexión. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de hidróxido de sodio 0.1 M equivale a 51.35 mg de clorhidrato de loperamida.</p>					
<p>CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz.</p>					

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