

"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>VERAPAMILO, CLORHIDRATO DE. SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Solución estéril de clorhidrato de verapamilo en agua inyectable. Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de (C₂₇H₃₈N₂O₄ · HCl), indicada en el marbete.</p>		
<p>SUSTANCIA DE REFERENCIA. Clorhidrato de verapamilo, compuesto relacionado A de verapamilo (clorhidrato de 2-(3,4-dimetoxifenil) 2 isopropil-5-(metilamino)pentanonitrilo), Compuesto relacionado B de verapamilo (clorhidrato de 4-[(3,4-dimetoxifenetil) (metil) amino]-2-(3,4 dimetoxifenil)-2-isopropilbutanonitrilo), Compuesto relacionado E de verapamilo (3,4-dimetoxibenzaldehído) y Compuesto relacionado F de verapamilo ((3,4 dimetoxifenil)metanol). Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es transparente y libre de partículas visibles.		
PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
pH. MGA 0701. Entre 4.0 y 6.0 6.5.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351.		
Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de clorhidrato de verapamilo, pasar a un embudo de separación que contenga 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 M, extraer con 5 mL de éter dietílico, descartar la fase orgánica, alcalinizar la capa acuosa con solución de carbonato de potasio 2 M, extraer con 5 mL de éter dietílico y filtrar el extracto etéreo a través de sulfato de sodio anhidro.		
Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra equivalente a 10 mg de clorhidrato de verapamilo a un embudo de separación, agregar 1 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 M, proseguir como se indica en la preparación de referencia a partir de "...extraer con 5 mL de éter dietílico, descartar la fase orgánica..."		
Procedimiento. Aplicar, por separado, la preparación de referencia y la preparación de la muestra sobre placas de cloruro de sodio, dejar evaporar completamente el disolvente y obtener sus correspondientes espectros de absorción IR. El espectro de absorción obtenido con la preparación		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de la muestra corresponde con el espectro obtenido con la preparación de referencia.		
A. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
B. MGA 0241, Capa delgada.		
Soporte. Gel de sílica 60.		
Revelador. Disolver 5 g de cloruro férrico hexahidratado y 2 g de yodo en acetona:solución de ácido tartárico al 20 % (m/v) (50:50).		
Fase móvil. Ciclohexano:dietilamina (85:15).		
Preparación de referencia I. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 20 mg de clorhidrato de verapamilo, disolver en 1 mL de cloroformo y mezclar. Esta solución contiene 20 mg/mL de clorhidrato de verapamilo.		
Preparación de referencia II. Pasar una alícuota de 250 µL de la solución I a un matraz volumétrico de 25 mL llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Pasar una alícuota de 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de clorhidrato de verapamilo.		
Preparación de la muestra. Evaporar a sequedad una alícuota de la muestra equivalente a 20 mg de clorhidrato de verapamilo sobre un baño de agua y con		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ayuda de corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en una alícuota de 1 mL de cloroformo, mezclar y filtrar.		
Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 30 µL de las soluciones I y II de la preparación de referencia y 30 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaca de la cámara, secar durante 10 min a temperatura ambiente, volver a desarrollar el cromatograma, retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y calentarla a 110 °C durante 1 hora, enfriar, rociar con el revelador, aplicando un total de 15 a 20 mL de esta solución y observar inmediatamente. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la solución I de la preparación de referencia.		
B. MGA 0361. El espectro de absorción UV del pico principal en la preparación de la muestra diluida, corresponde al de la preparación de la referencia diluida, según se obtienen en la <i>Valoración</i>.		
C. MGA 0511, Cloruros. La muestra de reacción positiva a las pruebas de cloruros.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ENDOTOXINAS. MGA 0316. No más de 16.7 unidades de endotoxinas por miligramo de clorhidrato de verapamilo.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, Capa delgada. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, en el <i>Ensayo de identidad B</i>, diferente de la mancha principal, no es más grande ni más intensa que la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Solución A, Fase móvil, Preparación de aptitud del sistema, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.5 mg/mL de la SRef de clorhidrato de verapamilo y 7.5 µg de cada SRef de compuesto relacionado A, E y F de verapamilo en fase móvil.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes de 10 µL de la preparación de aptitud del sistema y de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta. El factor de resolución R, entre el pico del compuesto relacionado B de verapamilo y el clorhidrato de verapamilo en la preparación de aptitud del sistema, no es menor de 1.5. Con la preparación de referencia, coeficiente de variación no es mayor a 2.0 % y relación señal-ruido es no menor de 15</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para el compuesto relacionado F de verapamilo. Ver los tiempos de retención relativos en la <i>tabla 1</i>.</p>		
<p>Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los correspondientes cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular el porcentaje de cada compuesto relacionado específico en la muestra tomada, por medio de la fórmula:</p>		
$\frac{100 C_{ref} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{C_m}$		
<p>Donde:</p>		
<p>C_{ref} = miligramos por mililitro del compuesto relacionado correspondiente de verapamilo en la preparación de referencia</p>		
<p>C_m = miligramos nominales por mililitro de clorhidrato de verapamilo en la preparación de la muestra</p>		
<p>A_m = Área del pico de compuesto relacionado de verapamilo correspondiente, obtenido con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área del pico de compuesto relacionado de verapamilo correspondiente, obtenido con la preparación de referencia.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de cualquier producto de degradación no especificado, si estuviera presente en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*															
$\frac{100 C_{ref} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{C_m}$																	
Donde:																	
C_{ref} = miligramos por mililitro de clorhidrato de verapamilo en la preparación de referencia																	
C_m = miligramos nominales por mililitro de clorhidrato de verapamilo en la preparación de la muestra																	
A_m = Área del pico del producto de degradación no especificado, obtenido con la preparación de la muestra																	
A_{ref} = Área del pico de clorhidrato de verapamilo, obtenido con la preparación de referencia																	
<i>Tabla 1. Criterios de aceptación.</i>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de Retención Relativo</th> <th>Criterios de Aceptación, No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado F de verapamilo</td> <td>0.4</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado A de verapamilo</td> <td>0.5</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado E de verapamilo</td> <td>0.7</td> <td>0.3</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado B</td> <td>0.88</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)	Compuesto relacionado F de verapamilo	0.4	0.3	Compuesto relacionado A de verapamilo	0.5	0.3	Compuesto relacionado E de verapamilo	0.7	0.3	Compuesto relacionado B	0.88	---		
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterios de Aceptación, No más de (%)															
Compuesto relacionado F de verapamilo	0.4	0.3															
Compuesto relacionado A de verapamilo	0.5	0.3															
Compuesto relacionado E de verapamilo	0.7	0.3															
Compuesto relacionado B	0.88	---															

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

Dice	Debe decir		Justificación*
de verapamilo a			
Verapamilo	1.0	---	
Cualquier producto de degradación no especificado	---	0.2	
Impurezas totales	---	1.0	
<p>^a No se debe incluir ni reportar, solo es para medir la resolución.</p>			
<p>VALORACIÓN. MGA 0361.</p>			
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef en solución de ácido clorhídrico 0.01 M que contenga 25 µg/mL de clorhidrato de verapamilo.</p>			
<p>Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra equivalente a 5 mg de clorhidrato de verapamilo a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.01 M y mezclar.</p>			
<p>Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 278 nm, emplear celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico 0.01 M como blanco de ajuste.</p>			
<p>Calcular la cantidad de (C₂₇H₃₈N₂O₄ · HCl) en el volumen de muestra tomado, por medio de la fórmula siguiente:</p>			

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
<i>C</i> = Cantidad por mililitro de clorhidrato de verapamilo en la preparación de referencia.		
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		
<i>A_m</i> = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
<i>A_{ref}</i> = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución A. Solución de acetato de sodio 0.015 N que contenga 33 mL de ácido acético glacial por litro.		
Fase móvil. Solución A: acetonitrilo:2-aminoheptano (70:30:0.5). Filtrar y desgasificar.		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga la SRef de clorhidrato de verapamilo, a una concentración de 2.5 mg/mL en fase móvil.		
Preparación de referencia diluida. Tomar una alícuota de 10 mL de la preparación de referencia y llevar a 50 mL con fase móvil. Esta solución tiene 0.5mg/mL de clorhidrato de verapamilo.		
Preparación de la muestra. Tomar una alícuota de la muestra y diluir con fase móvil para tener una concentración nominal de 2.5 mg/mL de clorhidrato de verapamilo.		
Preparación de la muestra diluida. Tomar una alícuota de 10 mL de la preparación de la muestra y llevar a 50 mL con fase móvil.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de aptitud del sistema. Preparar una solución de las SRef en fase móvil, que contenga 1.9 mg/mL de clohidrato de verapamilo y 1.5 mg/mL del Compuesto relacionado B de verapamilo.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 278 nm, con detector de arreglo de diodos en el intervalo de 200-400 nm para la determinación de la Identidad B, columna de 15 cm × 4.6 mm empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm, velocidad de flujo 0.9 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes de 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de aptitud del sistema. Los tiempos de retención relativos para el compuesto relacionado B de verapamilo y el verapamilo son 0.88 y 1.0, respectivamente. El tiempo de corrida es de no menos de 4 veces el tiempo de retención del verapamilo. En el cromatograma de la preparación de aptitud del sistema, la resolución, R, entre el pico debido a compuesto relacionado B de verapamilo y el pico debido a verapamilo no es menor que 1.5. En los cromatogramas de la preparación de referencia, el coeficiente de variación no es mayor de 2,0% para verapamilo.</p>		
<p>Una vez cumplidos los parámetros para aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, de la preparación de referencia diluida,</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de la preparación de la muestra y de la preparación de la muestra diluida. Obtener sus correspondientes cromatogramas y medir la respuesta de los picos mayores. Calcular la cantidad de clorhidrato de verapamilo ($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$) en el volumen de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = miligramos por mililitro de clorhidrato de verapamilo en la preparación de referencia.		
A_m = Área bajo el pico de clorhidrato de verapamilo obtenido con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de clorhidrato de verapamilo obtenido con la preparación de referencia.		
D= Factor de dilución.		

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