



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

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 2024, 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.

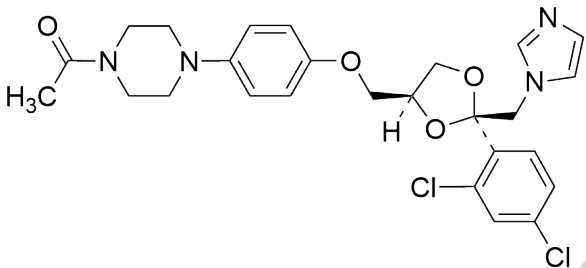
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
KETOCONAZOL 		
$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ MM 531.44 cis-1-Acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina (±)-cis-1-Acetil-4-(p-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi] fenil) piperazina [65277-42-1]		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de ketoconazol, calculado con referencia a la sustancia seca.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida . Ketoconazol. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o ligeramente amarillo.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol, ligeramente soluble en alcohol. Fácilmente soluble en cloruro de metileno, soluble en metanol, moderadamente soluble en alcohol y casi insoluble en agua.		
ENSAYOS 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-FEUM de Ketoconazol.		
B. MGA 0511. A 30 mg de la muestra, agregar 300 mg de carbonato de sodio anhidro. Calcinar durante 10 min. Dejar enfriar, disolver el residuo con 5 mL de ácido nítrico y filtrar. A 1 mL del filtrado agregar 1 mL de agua. La solución da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.		
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.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Preparar una solución al 10 % de la muestra en cloruro de metileno. La solución es clara. Preparar una solución que contenga 1.0 g de la muestra en 10 mL de cloruro de metileno. La solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de comparación BY4.		
TEMPERATURA DE FUSIÓN. MGA 0471. Entre 148 y 152 °C.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -1.0° y +1.0°. Determinar a 20 °C en una solución que contenga 40 mg/mL de la muestra en metanol. Calcular con referencia a la sustancia seca.		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar a 80 °C con vacío durante 4 h. Utilizar 1 g de muestra.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %. Utilizar 2 g 1 g de muestra.		
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm 20 ppm .		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil. Acetonitrilo:solución de sulfato ácido de tetrabutilamonio al 0.34 % (0.5:9.5), cambiando por medio de un gradiente de elución lineal a una mezcla de acetonitrilo:solución de sulfato ácido de tetrabutilamonio al 0.34 % (5:5) durante 10 min,		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
seguido por la mezcla de elución final durante 5 min.		
Preparación de la muestra. Disolver 100 mg de la muestra en metanol y llevar a un volumen de 10 mL con el mismo disolvente.		
Preparación de referencia 1. Disolver 2.5 mg de la SRef de ketoconazol y 2.5 mg de la SRef-FEUM de clorhidrato de loperamida en suficiente metanol para obtener 50 mL.		
Preparación de referencia 2. Diluir 5 mL de la preparación de la muestra a 100 mL con metanol; diluir 1 mL de esta solución a 10 mL con metanol.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos, equipado con una columna de acero inoxidable de 0.10 m x 4.6 mm empacada con L1 (3 µm). Velocidad de flujo de 2 mL/min y detector a 220 nm.		
Aptitud del sistema. Equilibrar la columna por lo menos durante 30 min con acetonitrilo y después equilibrarla con la solución inicial por lo menos durante 5 min. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia 1. Los tiempos de retención del ketoconazol y del clorhidrato de loperamida son de alrededor de 6 y 8 min respectivamente. La prueba no es válida a menos que el factor de resolución entre los picos correspondientes al ketoconazol y al clorhidrato de loperamida sea al menos de 15. Si es necesario, ajustar la concentración final del acetonitrilo en la fase móvil o ajustar el tiempo programado para el gradiente de elución lineal.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de metanol como blanco, 10 µL de preparación de la muestra y 10 µL de preparación de referencia 2. En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra, la suma de las áreas de los picos secundarios no es mayor que el área del pico principal obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia 2 (0.5 %). Omitir cualquier pico obtenido con el blanco y cualquier pico con un área menor de 0.1 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2 (0.05 %).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No tomar en cuenta los picos menores de 0.05 %. No más del 0.10 % para cualquier impureza individual. Impurezas totales no más de 2.0 %.		
Solución amortiguadora, Solución A, Solución B, Fase móvil, Diluyente y condiciones del equipo: Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.01 mg/mL de la SRef-FEUM de Ketoconazol y 0.01 mg/mL de la SRef de terconazol en diluyente.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 10.0 mg/mL de la muestra en diluyente.		
Aptitud del sistema. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia. La resolución no es menor de 2.0 entre los picos del ketoconazol y terconazol, el coeficiente de variación de las		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
inyecciones repetidas no es mayor de 5.0 % para el pico de ketoconazol.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cualquier impureza en la porción de muestra tomada empleando la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde: A_m = Respuesta del pico de cualquier impureza en la preparación de la muestra. A_{ref} = Respuesta del pico de ketoconazol de la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración de ketoconazol en la preparación de referencia en mg/mL. C_m = Concentración de ketoconazol en la preparación de la muestra en mg/mL.		
VALORACIÓN. MGA 0991, Titulación no acuosa: Disolver 200 mg de la muestra, en ácido acético glacial. Titular con SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial determinando el punto final potenciométricamente. Hacer una determinación en blanco y efectuar las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.1 N en ácido acético glacial equivale a 26.57 mg de ketoconazol.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora. Preparar una solución que contenga 3.4 mg/mL de sulfato ácido de tetrabutilamonio en agua.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																		
Solución A. Acetonitrilo:Solución amortiguadora (5:95).																				
Solución B. Acetonitrilo:Solución amortiguadora (50:50).																				
Fase móvil. Ver la <i>Tabla 1</i> .																				
<i>Tabla 1</i>																				
<table><tr><th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr><tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr><tr><td>20</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>25</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>26</td><td>100</td><td>0</td></tr><tr><td>30</td><td>100</td><td>0</td></tr></table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	100	0	20	0	100	25	0	100	26	100	0	30	100	0		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																		
0	100	0																		
20	0	100																		
25	0	100																		
26	100	0																		
30	100	0																		
Diluyente. Metanol.																				
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de la SRef-FEUM de Ketoconazol en diluyente.																				
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de la muestra en diluyente.																				
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 225 nm y una columna L1 (3 µm) de 4.6 mm × 10 cm; la velocidad de flujo es de 2.0 mL/min. Volumen de inyección de 10 µL.																				
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y desarrollar el cromatograma, registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de coileo no es																				



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
mayor de 2.0 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 0.73 %.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de ketoconazol en la porción de muestra tomada, empleando la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde: A_m = Área bajo el pico del ketoconazol en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico del ketoconazol en la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración en mg/mL del ketoconazol en la preparación de referencia. C_m = Concentración en mg/mL de ketoconazol en la preparación de la muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, protegido de la luz.		

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