"2026, Año de Margarita Maza Parada"

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 hasta el 31 de diciembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
CLOZAPINA. ***TABLETAS***		
Contienen no menos de ~~95.0~~ 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de Clozapina ($C_{18}H_{19}ClN_4$), indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Clozapina, SRef de mezcla de resolución para Clozapina: Clozapina, Clorodibenzodiazepinona (8-Cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona) (Impureza A), Didiazepinil piperazina (1,4-Bis(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)piperazina) (Impureza B), Desmetil clozapina (8-Cloro-11-(piperazina-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina) (impureza C), Análogo de benzoil metilpiperazina (1-[2-[(2-Amino-4-clorofenil)amino]benzoil]-4-metilpiperazina) (Impureza D). Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. *MGA 0241, CLAR.* 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, según se indica en la *Valoración*.		
~~**B.** *MGA 0241, Capa delgada*. Proceder como se indica en la prueba de *Sustancias relacionadas*. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en R_F, color, extinción de la fluorescencia y reacción de color con la mancha obtenida con la solución I de la preparación de referencia.~~		
B.*MGA 0241, CLAR.* Proceder como se indica en la *Valoración*. Usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de 210-400 nm. El espectro UV del pico principal obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
~~**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** *MGA 0241, Capa delgada.*~~ ~~**Soporte.** Gel de sílice 60F_{254}.~~ ~~**Fase móvil.** *n* Heptano:cloroformo:etanol absoluto:hidróxido de amonio (30:30:30:1).~~ ~~**Preparación de referencia:**~~ ~~**Solución I.** Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 20 mg de clozapina, pasar a un matraz volumétrico de 5 mL, disolver y llevar al aforo con una mezcla de cloroformo:metanol (8:2) y mezclar. Esta solución contiene 4.0 mg/mL de clozapina.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución II. Pasar una alícuota de 0.5 mL de la solución I a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con una mezcla de cloroformo:metanol (8:2) y mezclar. Esta solución contiene 0.02 mg/mL de clozapina. **Preparación de la muestra.** Pesar no menos de 20 tabletas y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clozapina, pasar a un matraz Erlenmeyer de 125 mL y adicionar una alícuota de 25 mL de una mezcla de cloroformo:metanol (8:2), agitar mecánicamente durante 15 min y filtrar. **Revelador.** SR de Dragendorff II. **Solución reveladora.** Disolver de 2.0 a 2.1 g de dimetilaminoacinamaldehído en una mezcla de 100 mL de solución de ácido clorhídrico 6.0 N y 100 mL de alcohol. Esta solución es estable durante 1 mes a 2 meses, almacenada entre 5 y 10 °C. **Procedimiento.** Aplicar por separado a 2 cromatoplacas, en carriles separados y en forma de banda larga de 1.0 cm a 1.5 cm, 25 µL de la solución I y 25 µL de la solución II de la preparación de referencia y 25 µL de la preparación de la muestra, dejar secar. Colocar las cromatoplacas en una cámara y dejar correr la fase móvil ¾ partes arriba de la línea de aplicación, retirarlas de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire frío. Observar bajo lámpara de luz UV a 254 nm y comparar con el diagrama 4, estimar la proporción del producto de degradación 1 (producto 543-82) por comparación de la mancha en la solución II de la		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~preparación de referencia. Si es necesario, preparar y repetir la prueba con soluciones de referencia adicionales, con el fin de determinar la proporción de los productos de degradación. Rociar el revelador a una de las cromatoplacas y enseguida rociar una solución de peróxido de hidrogeno al 3.0 % (m/m), observar y comparar con el diagrama 5. Rociar la otra cromatoplaca con una solución de ácido clorhídrico 1 N y enseguida con la solución reveladora, calentar de 103 a 105 °C durante 5 a 10 min y comparar con el diagrama 6. Si la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia no es claramente visible después del tratamiento con el revelador y la solución de peróxido de hidrogeno, repetir el cromatograma. Si se obtienen otras manchas se aclara su origen. Si son productos de degradación estimar su proporción por comparación con la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia o con las soluciones de la preparación de referencia adicional observadas bajo lámpara de luz UV a 254 nm. Cualquier mancha obtenida en los cromatogramas con la preparación de la muestra, 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, lo que corresponde a no más del 0.5 % y la suma total de dichas manchas no es mayor que el 1.0 %.~~		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. *MGA, 0241, CLAR.*		
Solución amortiguadora. Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración		

CONSULTA

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>de 2.0 g/L. Ajustar a pH de 2.4-2.5 con ácido fosfórico.
Solución A. Mezcla de acetonitrilo, metanol, solución amortiguadora (10:10:80)
Solución B. Mezcla de acetonitrilo, metanol, solución amortiguadora (40:40:20)
Diluyente. Mezcla de metanol y agua (80:20)
Fase móvil. Ver la siguiente tabla.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td><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>4</td><td>100</td><td>0</td></tr><tr><td>24</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>29</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>30</td><td>100</td><td>0</td></tr><tr><td>34</td><td>100</td><td>0</td></tr></table></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>**Solución de *N*-óxido clozapina**. Preparar una solución de *N*-óxido clozapina en un matraz volumétrico que contenga el 80 % de su capacidad de metanol, llevar a volumen de aforo con agua. Esta solución contiene 100 µg/mL de *N*-óxido clozapina.
Preparación de aptitud del sistema. Transferir una cantidad adecuada de *SRef de mezcla de resolución de clozapina* a un matraz volumétrico apropiado, disolver con un volumen de metanol equivalente al 80 % de su capacidad. Transferir una alícuota necesaria de la *Solución de N-óxido clozapina.* Llevar a volumen de aforo con agua. Esta solución contiene 750 µg/mL de la mezcla de resolución de clozapina y 0.75 µg/mL de *N*-óxido clozapina.</td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clozapina en *diluyente* que contenga 0.75 µg/mL de clozapina. **Solución de sensibilidad.** Transferir una alícuota de la *Preparación de referencia* a un matraz volumétrico apropiado, llevar a volumen de aforo con *diluyente* para obtener una solución con una concentración de 0.38 µg/mL de clozapina. **Solución madre de la muestra:** Pesar no menos de 10 tabletas y determinar su peso promedio. Triturar hasta polvo fino y transferir una cantidad adecuada del polvo a un matraz volumétrico apropiado, disolver con un volumen de metanol equivalente al 80 % de su capacidad, someter a ultrasonido durante 10 minutos, diluir con agua a volumen. Esta solución contiene 3000 µg/mL de clozapina. **Preparación de la muestra.** Transferir una alícuota de la *Solución madre de la muestra* a un matraz volumétrico apropiado. Llevar a volumen de aforo con diluyente. Centrifugar y usar el sobrenadante claro. Esta solución de 750 µg/mL de clozapina. **Condiciones del equipo.** Detector de luz UV a una longitud de onda de 257 nm, columna de 15 cm x 4.6 mm, empacada con L1 de 5 µm, a una temperatura de 35±5 °C, velocidad de flujo de 1 mL/min. **Procedimiento.** Inyectar 10 µL de la preparación de aptitud del sistema y registrar los picos respuesta. Ver los tiempos de retención relativos en la tabla. El tiempo de retención relativo para didiazepinil piperazina es de 1.7. La resolución entre los picos del análogo de benzoil metilpiperazina y el *N*-óxido de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
clozapina no es menor de 1.5 y entre los picos de clorodibenzodiazepinona y didiazepinil piperazina no es menor de 1.5. Inyectar repetidas veces 10 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el coeficiente de variación no es mayor que 5.0% para clozapina. Inyectar 10 µL de la solución de sensibilidad y la relación de la señal de ruido no es menor de 10. Una vez cumplidas las condiciones anteriores, inyectar volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas. Calcular el porcentaje de cada compuesto relacionado usando la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{R_m}{R_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$		
En donde: R_m= respuesta del pico de cualquier impureza obtenido con la preparación de la muestra R_{ref}= respuesta del pico de clozapina obtenido con la preparación de referencia C_{ref}= concentración de clozapina en la preparación de referencia en µg/mL C_m= concentración teórica de clozapina en la preparación de la muestra en µg/mL F= factor de respuesta relativo de la impureza (ver la *tabla 1*)		
Tabla 1. El límite de reporte es 0.1% **Nombre** **Tiempo de** **Factor de respuesta relativo** **Criterio de aceptación**		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*

	retención relativo		No más de (%)
Desmetil clozapina [a]	0.9	1.0	0.3
Clozapina	1.0	---	---
Análogo de benzoil metilpiperazina [b]	1.10	0.36	0.2
N-óxido clozapina [c]	1.13	0.87	0.2
Clorodibenzodiazepinona [d]	1.6	1.2	0.2
Cualquier impureza no especificada	---	1.0	0.2
Total de impurezas	---	---	2.0

a) 8-Cloro-11-(piperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina.
b) 1-[2-[(2-Amino-4-chlorophenil)amino]benzoil]-4-metilpiperazina
c) 1-Óxido de 4-(8-Cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina-11-il)-1-metilpiperazina.
d) 8-Cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona.

~~**UNIFORMIDAD DE DOSIS.** MGA 0299. Si el ingrediente activo, constituye menos del 50 % del~~

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
peso total del preparado farmacéutico, realizar la prueba. **Fase móvil, Condiciones del equipo y Procedimiento.** Según se indica en la *Valoración*. **Preparación de referencia.** Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 20 mg de clozapina, disolver con una alícuota de 10 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.05 N y adicionar 30 mL de metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL y aforar con una mezcla de metanol:agua (8:2), mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 100 µg/mL de clozapina. **Preparación de la muestra.** Colocar cada tableta por separado, en un vaso de precipitados de 300 mL, adicionar una alícuota de 50 mL de solución de ácido clorhídrico 0.05 N, tapar con un vidrio de reloj y agitar mecánicamente hasta que la tableta se desintegre. Adicionar 150 mL de metanol, agitar durante 15 min y filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio GF/C o equivalente, desechar los primeros 10 mL del filtrado. Transferir una alícuota del filtrado equivalente a 2.5 mg de clozapina a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con la mezcla de metanol:agua (8:2) y mezclar. Calcular la cantidad de clozapina por tableta, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)$		
Donde: *C* = Cantidad de la preparación de referencia por		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~mililitro.~~ ~~*D* = Factor de dilución de la muestra.~~ ~~*Am* = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.~~ ~~*Aref* = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.~~		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. *MGA 0299*. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. *MGA 0291, Aparato 1.* ~~Q=75 %~~. Q=85% **Preparación de referencia.** ~~Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 10 mg de clozapina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con el medio de disolución, mezclar. Esta solución contiene 100 µg/mL de clozapina.~~ Preparar una solución de la SRef de clozapina en medio de disolución, que tenga una concentración similar a la esperada para la muestra. **Medio de disolución.** Pesar 2.0 g de hidróxido de sodio, transferir a un matraz volumétrico de 1 000 mL, adicionar ~~600~~ 450 mL de agua y disolver. Determinar el pH como se indica en el *MGA 0701*, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial, y llevar al aforo con agua y mezclar. ~~**Fase móvil.** Metanol:agua:trietilamina (70:30:0.08) filtrar y desgasificar.~~ ~~**Condiciones del equipo.** Detector de luz UV, longitud de onda de 257 nm; columna de 4 mm × 25 cm, empacada con L7; velocidad de flujo de 1.5 mL/min.~~ **Procedimiento.** Colocar cada tableta en el aparato		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
con ~~1 000~~ 900 mL del medio de disolución y accionar a 100 rpm durante ~~30~~ 45 min, inmediatamente filtrar una porción de la solución de la muestra. ~~Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el tiempo de retención para clozapina es aproximadamente de 6.7. 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 sus correspondientes cromatogramas~~ Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de 290 nm y calcular el porcentaje de clozapina ($C_{18}H_{19}ClN_4$) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:		
$$\frac{100\ CD\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)}{M}$$		
Donde: *C* = Cantidad de clozapina en mililitros, en la preparación de referencia. *D* = Factor de dilución de la muestra. A_m = ~~Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.~~ Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra. A_{ref} = ~~Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.~~ Absorbancia obtenida		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
con la preparación de referencia. *M* = Cantidad de clozapina indicada en el marbete.		
VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.* **Fase móvil.** Metanol:agua:trietilamina (80:20:0.075) mezclar, filtrar y desgasificar. **Preparación madre de aptitud del sistema.** ~~Pesar 10 mg de clozapina de pureza conocida, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en 5.0 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N y calentar a 90 ± 5 °C, durante 2 h. Adicionar 15 mL de agua, mezclar, llevar al aforo con metanol y mezclar.~~ Pesar 10 mg de SRef clozapina y transferir a un recipiente adecuado, agregar 5 mL de ácido clorhídrico 0.1 N y calentar a 90°C durante 2 horas. Transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 15 mL de agua y llevar a volumen de aforo con metanol. **Preparación de aptitud del sistema:** Mezclar volúmenes iguales de Solución madre de aptitud del sistema y Solución estándar (50:50) **Preparación de referencia.** Pesar una cantidad de ~~clozapina de pureza conocida~~ SRef de clozapina, equivalente a 12.5 mg, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 80 mL de metanol, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 125 µg/mL de clozapina. Transferir una cantidad adecuada de *SRef de clozapina* a un matraz volumétrico apropiado, disolver con un volumen de metanol equivalente al 80% de su capacidad. Llevar a volumen de aforo con agua. Esta solución contiene 0.125 mg/mL de clozapina.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad ~~del polvo~~ equivalente a ~~25~~ 125 mg de clozapina, ~~pasar~~ transferir la muestra a un matraz volumétrico de ~~200~~ 1000 mL ~~y~~, adicionar ~~160~~ 640 mL de metanol, y someter a ~~la acción de un baño de~~ ultrasonido durante 10 min. ~~y agitar mecánicamente durante 15 min, llevar a volumen con agua y mezclar, filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio GF/C o equivalente y descartar los primeros 10 mL del filtrado.~~ Dejar equilibrar la temperatura y diluir a volumen de aforo con agua. Pasar la solución a través de un filtro adecuado y usar el filtrado. Esta solución contiene 0.125 mg/mL de clozapina. **Condiciones del equipo.** Detector de luz UV, longitud de onda de 257 nm; columna de 4 mm × 25 cm, empacada con L7 de 10 µm de diámetro; velocidad de flujo de 1.0 mL/min. El tiempo de la corrida es no menor a tres veces el tiempo de retención del pico de clozapina. **Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo~~, por quintuplicado, volúmenes iguales (10 µL)~~ 10 µL de la preparación de aptitud y registrar los picos respuesta, ~~el coeficiente de variación del pico de clozapina no es mayor del 1.0 %, está separado de otros picos y desciende a la línea base. El tiempo de retención para clozapina es de 5.5.~~ La resolución entre el pico de la clozapina y cualquier otro pico es no menor de 1.5. Inyectar repetidas veces 10 µL de la preparación de referencia y registrar los cromatogramas. El coeficiente de variación del pico de clozapina no es		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
mayor del 1.0 % y la eficiencia de la columna es no menor a 1500 platos teóricos. 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. Calcular la cantidad de clozapina en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)$		
Donde: *C* = Cantidad de clozapina por mililitro, en la preparación de referencia. *D* = Factor de dilución de la muestra. A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		
~~DIAGRAMA 4.~~		

CONSULTA

"2026, Año de Margarita Maza Parada"

Dice	Debe decir	Justificación*
Detección: Luz ultravioleta Fondo: Verde claro Preparación de Referencia Solución I | Preparación de la Muestra | Preparación de Referencia Solución II | Número de Mancha 1  2    3   4    A | B 100 | 100 | 0.5 | Cantidad aplicada (µg 100 | 100 | 0.5 | Porcentaje equivalent A: Mancha inicial de clozapina(3) B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)		
~~DIAGRAMA 5.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Detección: Solución de prueba de reactivo de Dragendorff/solución de peróxido de hi Fondo: Blanco o amarillo tenue Preparación de Referencia Solución I | Preparación de la Muestra | Preparación de Referencia Solución II | Número de Mancha 1  2  3 (4) A | B 100 | 100 | 0.5 | Cantidad aplicada (µg Porcentaje equivalent 100 | 100 | 0.5 A: Mancha inicial de clozapina(3) B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)		
~~DIAGRAMA 6.~~		
Detección: Solución reveladora Fondo: Amarillenta Preparación de Referencia Solución I | Preparación de la Muestra | Preparación de Referencia Solución II | Número de Mancha 1  2  A | B 100 | 100 | 0.5 | Cantidad aplicada (µg Porcentaje equivalent 100 | 100 | 0.5 A: Mancha inicial de clozapina(3) B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~Claves para la interpretación de los tres cromatogramas:~~		
~~Ligeramente visible o ausente.~~ ~~(1) Producto de degradación cuya proporción se determina.~~ ~~(2) Subproducto cuya proporción no se estima.~~ ~~(3) La mancha inicial de la clozapina se origina a partir de una ligera degradación durante la aplicación sobre la placa. La formación de esta mancha inicial puede prevenirse casi completamente, si la aplicación se lleva a cabo bajo una corriente de nitrógeno y la placa se desarrolla inmediatamente.~~ ~~(4) Mancha producida por la oxidación de los excipientes.~~		

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

CONSULTA