"2026, Año de Margarita Maza Parada"

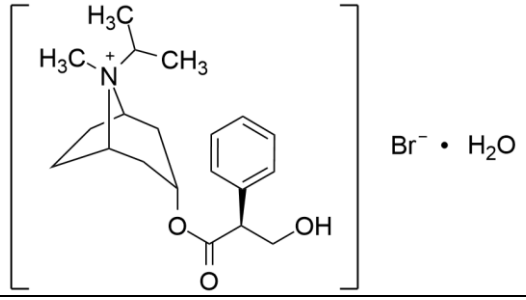
COMENTARIOS

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*
IPRATROPIO, BROMURO DE		
 $Br^- \cdot H_2O$		
$C_{20}H_{30}BrNO_3 \cdot H_2O$ ~~MM 430.40~~ MM 430.38 ~~Bromuro de (endo,syn)-(±)-3-(3-hidroxi-1-oxo-2-fenilpropoxi)-8-metil-8-(1-metiletil)-8-azoniabiciclo[3.2.1]octano~~ Bromuro de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-[(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)oxi]-8-isopropil-8-metil-8-		

CONSULTA

azabiciclo[3.2.1]octan-8-io monohidrato [66985-17-9]		
Contiene no menos de ~~99.0 %~~ 98.0 % y no más de ~~100.5 %~~ 102.0 % de bromuro de ipratropio calculado con referencia a la sustancia anhidra.		
~~**SUSTANCIAS DE REFERENCIA.** SRef de Bromuro de ipratropio, SRef de Impureza A de ipratropio, SRef de Impureza B de ipratropio y SRef de Bromuro de metilatropina. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.~~		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de bromuro de ipratropio. SRef de impureza A de ipratropio: (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-hidroxi-8-isopropil-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-io. SRef de bromuro de metilatropina. SRef de compuesto relacionado B de bromuro de ipratropio: bromuro de (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-[(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)oxi]-8-isopropil-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-io. SRef de compuesto relacionado C de bromuro de ipratropio (también conocido como ácido trópico): ácido 3-hidroxi-2-fenilpropiónico. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. ~~Polvo cristalino blanco o amarillo claro.~~ Polvo cristalino blanco a blanquecino.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol; soluble en agua, ~~etanol;~~ poco soluble en alcohol~~; casi insoluble en éter dietílico~~.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD **A.** *MGA 0351*. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con		

CONSULTA

el obtenido con una preparación similar de la SRef de bromuro de ipratropio.		
B. *MGA 0511*, *Bromuros*. ~~Da reacción positiva a la prueba de identidad para bromuros.~~ Una solución de la muestra a una concentración de 10 mg/mL da reacción positiva a la prueba de identidad para bromuros.		
C. *MGA 0241*, *CLAR*. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la *Valoración*. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. *MGA 0121.* Disolver ~~500 mg~~ 0.50 g en agua libre de dióxido de carbono y diluir a ~~50 mL~~ 50.0 mL con el mismo disolvente. 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 GY7.		
pH. *MGA 0701*. Entre 5.0 y 7.5. Determinar en una solución de la muestra al 1.0 %.		
~~**ROTACIÓN ÓPTICA.** *MGA 0771, Específica*. Entre -0.10° y +0.10°, determinar en una solución de la muestra al 1.0 %.~~		
IMPUREZA A. *MGA 0241*, *Capa delgada*. Ninguna mancha correspondiente a la impureza A es más intensa que la mancha principal del cromatograma obtenido con la ~~solución~~ preparación de referencia 3 (0.1 %). **Soporte.** Gel de sílice 60.		

CONSULTA

Fase móvil. Mezcla de ácido fórmico anhidro:agua:alcohol:cloruro de metileno (1:3:18:18). **Preparación de referencia 1.** Disolver 20 mg de la SRef de bromuro de ipratropio en metanol y llevar a volumen de 1.0 mL con el mismo disolvente. **Preparación de referencia 2.** Disolver 20 mg de la SRef de bromuro de metilatropina en 1.0 mL de la solución de referencia 1. **Preparación de referencia 3.** Disolver 5 mg de la SRef de impureza A de ipratropio en 100.0 mL de metanol. Tomar ~~2 mL~~ 2.0 mL de ~~ésta~~ esta solución y ~~llevarla~~ llevar a ~~un~~ volumen de ~~5 mL~~ 5.0 mL con el mismo disolvente. **Preparación de la muestra.** Disolver 20 mg de la muestra en metanol y llevar a volumen de 1.0 mL con el mismo disolvente. **Revelador 1.** Solución de yodobismutato de potasio. Preparar de la siguiente manera: a 0.85 g de subnitrato de bismuto agregar 10 mL de ácido acético glacial y calentar suavemente hasta disolver por completo. Agregar 40 mL de agua y dejar enfriar. A 5 mL de esta solución, agregar 5 mL de una solución de yoduro de potasio de 400 g/L, 20 mL de ácido acético glacial y 70 mL de agua. **Revelador 2.** Solución de nitrito de sodio (50 g/L). **Procedimiento.** ~~Aplicar a la cromatoplaca en carriles separados 1 µL de cada una de las preparaciones.~~ Aplicar por separado a la cromatoplaca, en carriles distintos, 1 µL de cada una de las siguientes preparaciones: preparación		

CONSULTA

de referencia 2, preparación de referencia 3 y preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido ~~¾ partes~~ 6 cm a partir del punto de aplicación; retirar la cromatoplaca y marcar el frente de la fase móvil. Secar la cromatoplaca a 60 °C durante 15 min. Rociar el revelador 1 y dejar secar al aire, posteriormente rociar el revelador 2 y proteger inmediatamente con una lámina de vidrio. La prueba no es válida a menos que las dos manchas principales obtenidas en el cromatograma con la preparación de referencia 2, estén claramente separadas.		
~~**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** *MGA 0241, CLAR.*~~ ~~Impureza D. No más de 0.5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la solución de referencia (a) (0.05 %).~~ ~~Impurezas B y C. Para cada impureza, el pico no es mayor que el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a) (0.1 %).~~ ~~Cualquier otra impureza individual no debe ser mayor del área del pico principal del cromatograma obtenido con la solución de referencia (a) (0.10 %).~~ ~~El total de impurezas no debe ser mayor de 2.5 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la solución de referencia (a) (0.25 %).~~ ~~Límite de descarte es de un tercio del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia (a) (0.03 %); ignorar el pico correspondiente al ion bromuro.~~		

CONSULTA

Fase móvil. Disolver 12.4 g de dihidrogenofosfato de sodio y 1.7 g de cloruro de tetrapropilamonio en 870 mL de agua; ajustar el pH a 5.5 con una solución de 180 g/L de hidrogenofosfato de sodio y agregar 130 mL de metanol. **Preparación de la muestra.** Pasar 200 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 20 mL disolver y llevar al aforo con la fase móvil. **Preparación de referencia (a).** Pasar 10 mg de la SRef de bromuro de ipratropio a un matraz volumétrico de 20 mL, disolver y llevar al aforo con la fase móvil. Diluir 1.0 mL de esta solución a 50.0 mL con la fase móvil. **Preparación de referencia (b).** Disolver 5 mg de la SRef de bromuro de ipratropio y 5 mg de la SRef de Impureza B de ipratropio en 1 mL de metanol y llevar al volumen de 25.0 mL con la fase móvil. Diluir 1.0 mL de esta solución hasta 20.0 mL con la fase móvil. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 220 nm. Columna de 15 cm × 3.9 mm empacada con L1. Temperatura de 30 °C. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min. **Aptitud del sistema.** Inyectar la preparación de referencia (b) como se indica en el procedimiento. La prueba es válida si en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (b), se obtiene un factor de resolución entre los picos correspondientes a la impureza B y al bromuro de ipratropio mayor de 3.0 y un factor de coleo para el pico principal no mayor de 2.5. Los tiempos de		

CONSULTA

~~retención relativos con referencia al ipratropio (tiempo de retención = aproximadamente 4.9 min) son: para la impureza C= aproximadamente 0.7, impureza B= aproximadamente 1.2, impureza D= aproximadamente 1.8, impureza E= aproximadamente 2.3, impureza F= aproximadamente 5.1.~~ ~~**Procedimiento.** Inyectar por separado 5 µL de cada preparación. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Tiempo de registro 6 veces el tiempo de retención del ipratropio. Para el cálculo del contenido, multiplicar las áreas de los picos de las siguientes impurezas por el correspondiente factor de corrección: impureza C = 0.3, impureza D = 0.2, impureza F = 0.5.~~		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. *MGA 0241, CLAR.* Criterios de aceptación: Ver la *Tabla 1*. **Solución amortiguadora, solución A, fase móvil y condiciones del equipo.** Proceder como se indica en la *Valoración*. **Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución que contenga 0.03 mg/mL de la SRef de bromuro de ipratropio y 0.01 mg/mL de la SRef de compuesto relacionado B de bromuro de ipratropio en fase móvil. **Preparación de sensibilidad.** Preparar una solución que contenga 0.005 mg/mL de la SRef de bromuro de ipratropio en fase móvil. **Preparación de referencia.** Preparar una solución que contenga 0.03 mg/mL de la SRef de bromuro de ipratropio en fase móvil.		

CONSULTA

Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra en fase móvil. **Aptitud del sistema.** Inyectar por separado al cromatógrafo 5 µL de cada una de las siguientes preparaciones: preparación para la aptitud del sistema, preparación de sensibilidad y preparación de referencia. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos como se indica en el *Procedimiento*. La resolución es no menos de 4 entre ipratropio y compuesto relacionado B de bromuro de ipratropio en la preparación para la aptitud del sistema. El factor de coleo es no mayor de 2.5 en la preparación de referencia. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia es no mayor de 5 %. La relación señal/ruido es no menos de 10 en la Preparación de sensibilidad. **Procedimiento.** Inyectar por separado al cromatógrafo 5 µL de cada una de las siguientes preparaciones: preparación de referencia y preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada mediante la siguiente fórmula: $$100\,(A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(1/F)$$ Donde: A_i = Área bajo el pico obtenido para cada impureza en el cromatograma con la preparación de la muestra.		

CONSULTA

A_{ref} = Área bajo el pico de ipratropio obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de bromuro de ipratropio en la preparación de referencia.
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de bromuro de ipratropio en la preparación de la muestra.
F = Factor de respuesta relativa para cada impureza.

Ver la *Tabla 1* para los tiempos de retención relativos y los factores de respuesta relativa.

El umbral de informe es 0.05 %. No tomar en cuenta el pico del contraión bromuro que eluye a un tiempo de retención relativo de aproximadamente 0.1.

Tabla 1.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de Respuesta Relativa	Criterio de aceptación, No más de (%)
Compuesto relacionado C de bromuro de ipratropio	0.7	3.8	0.10
Ipratropio	1.0	1.0	--

CONSULTA

Compuesto relacionado B de bromuro de ipratropio	1.3	1.0	0.10		
Desmetil ipratropio[a]	2.3	1.0	0.10		
Análogo atrópico de ipratropio[b]	5.1	2.0	0.10		
Cualquier impureza no especificada	--	1.0	0.10		
Impurezas totales	--	--	0.25		
[a] 3-Hidroxi-2-fenilpropanoato de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-isopropil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo. [b] (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-Isopropil-8-metil-3-[(2-fenilacriloil)oxi]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-io.					
AGUA. *MGA 0041*, *Titulación directa*. Entre 3.9 y 4.4 %. ~~Determinar en 0.5 g.~~					
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. *MGA 0751*. No más de 0.1 %. ~~Determinar en 1.0 g.~~					
LÍMITE DE NITROSAMINAS. *MGA 0612*. Cumple los requisitos.					
~~**VALORACIÓN.** *MGA 0991*. Disolver 350 mg de la muestra en 50 mL de agua y añadir 3 mL de solución de ácido nítrico 2.0 M. Titular con SV de nitrato de plata 0.1 M, determinar el punto final potenciométricamente. Cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 M equivale a 41.24 mg de bromuro de ipratropio.~~					

CONSULTA

VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.* **Solución A.** Preparar una solución que contenga 89 g/L de fosfato dibásico de sodio dihidrato. **Solución amortiguadora.** Preparar una solución que contenga 14.3 g/L de fosfato monobásico de sodio dihidrato y 2.0 g/L de cloruro de tetrapropilamonio. Ajustar a un pH de 5.5 con la solución A. **Fase móvil.** Mezcla de metanol:solución amortiguadora (13:87). No utilizar después de 36 h de su preparación. **Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de bromuro de ipratropio y 0.1 mg/mL de la SRef de compuesto relacionado C de bromuro de ipratropio en fase móvil. **Preparación de referencia.** Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de bromuro de ipratropio en fase móvil. **Preparación de la muestra.** Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra en fase móvil. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 220 nm y una columna de 3.9 mm × 15 cm, empacada con L1 de 4 µm. Temperatura de la columna de 30 °C. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min. El tiempo de corrida es no menos de seis veces el tiempo de retención de ipratropio. **Aptitud del sistema.** Inyectar por separado al cromatógrafo 5 µL de cada una de las siguientes preparaciones: preparación para la aptitud del		

CONSULTA

sistema y preparación de referencia. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos como se indica en el *Procedimiento*. La resolución es no menos de 4 entre ipratropio y compuesto relacionado C de bromuro de ipratropio en la preparación para la aptitud del sistema. El factor de coleo es no mayor de 2.5 en la preparación de referencia. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia es no mayor de 0.73 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado al cromatógrafo 5 µL de cada una de las siguientes preparaciones: preparación de referencia y preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de bromuro de ipratropio en la porción de la muestra tomada mediante la siguiente fórmula: $$100\left(A_m/A_{ref}\right)\left(C_{ref}/C_m\right)$$ Donde: A_m = Área bajo el pico de ipratropio obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico de ipratropio obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de bromuro de ipratropio en la preparación de referencia. C_m = Concentración en miligramos por mililitro de bromuro de ipratropio en la preparación de la muestra. Los tiempos de retención relativos son aproximadamente de 0.7 para compuesto		

CONSULTA

relacionado C de bromuro de ipratropio y de 1.0 para ipratropio.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados que eviten el paso de la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.		

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

Formato **EP-PO-214/05-2**

CONSULTA