"2026, Año de Margarita Maza Parada"

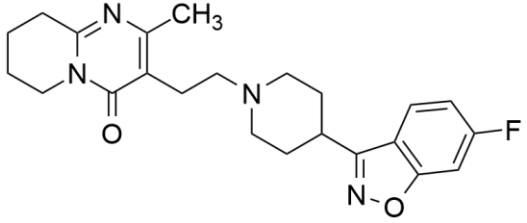
COMENTARIOS

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*
RISPERIDONA		
		
$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ MM 410.49 ~~410.48~~ ~~3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona~~ 3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona [106266-06-2]		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Contiene no menos ~~del~~ de 98.0 % y no más ~~del~~ de 102.0 % de risperidona, calculado con referencia a la sustancia seca.		
~~**SUSTANCIA DE REFERENCIA.** Risperidona. Mezcla para aptitud del sistema de risperidona, que contiene risperidona y aproximadamente 0.2 % de cada uno de los siguientes compuestos: *Z* oxima: 3-[2-[4-[(*Z*)-(2,4-difluorofenil)(hidroxiimino)metil]-piperidin-1-il]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4*H*-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona. 9-Hidroxirisperidona: (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona. 6-Metilrisperidona: (6*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-a]-pirimidin-4-ona.~~		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de risperidona. SRef de compuesto relacionado G de risperidona: clorhidrato de 3-{2-[4-(4-fluoro-2-hidroxibenzoil)piperidin-1-il]etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o ~~amarillo claro~~ casi blanco. Presenta polimorfismo.		
~~**SOLUBILIDAD.** Soluble en diclorometano; ligeramente soluble en alcohol; casi insoluble en agua.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
SOLUBILIDAD. Soluble en cloruro de metileno; moderadamente soluble en alcohol; insoluble en agua.		
~~**ENSAYO DE IDENTIDAD.** *MGA 0351*. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de risperidona. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef de risperidona en acetona, evaporar a sequedad en baño de agua y repetir la prueba utilizando los residuos.~~		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. *MGA 0351*. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de risperidona.		
B. *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 tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
~~**ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.** *MGA 0121*. Pasar 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al volumen con solución de ácido tartárico que contiene 7.5 g/L. La solución es clara.~~		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. *MGA 0121*. Disolver 0.1 g de la muestra en una solución de ácido tartárico que contenga 7.5 g/L y diluir a		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
100 mL con la misma solución. La solución es clara.		
~~**COLOR DE LA SOLUCIÓN.** *MGA 0181, Método II.* El color de la solución obtenida en la prueba *Aspecto de la solución* no excede al de la solución de referencia B9.~~		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. *MGA 0181, Método II.* La solución obtenida en la prueba de *Aspecto de la solución* es incolora.		
~~**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** *MGA 0241, CLAR.* **Solución amortiguadora, Disolvente, Fase móvil, Solución A, Solución B, Preparación de aptitud del sistema y Sistema cromatográfico.** Proceder de acuerdo con la *Valoración.* **Preparación de referencia, Preparación de la muestra.** Emplear las preparadas en la *Valoración.* **Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia. En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra además de no exceder los límites indicados en la *Tabla 1*, el área de cualquier pico aparte del pico principal no es mayor del 0.1 %. La suma de las áreas de todos los picos aparte del pico principal no es más grande que el 0.3 %. Descartar cualquier pico obtenido menor al 0.05 %. *Tabla 1.*~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~**Sustancias relacionadas**~~ ~~**Tiempo de retención relativo**~~ ~~**Factor de respuesta relativo (F)**~~ ~~**Límite (%)**~~ ~~*E*-oxima 0.60 1.0 No más de 0.2~~ ~~*Z*-oxima 0.67 0.63 No más de 0.2~~ ~~9-Hidroxirisperidona 0.76 0.92 No más de 0.2~~ ~~5-Fluororisperidona 0.94 1.0 No más de 0.2~~ ~~Risperidona 1.0 1.0 ---~~ ~~6-Metilrisperidona 1.2 0.95 No más de 0.2~~		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. *MGA 0241, CLAR.* Criterios de aceptación: Véase la *Tabla 2*. **Solución A.** Preparar una solución que contenga 5 g/L de acetato de amonio. Ajustar a pH 6.0 con ácido acético glacial y pasar la solución a través de un filtro adecuado. **Solución B.** Mezcla de acetonitrilo:metanol (40:60). **Fase móvil.** Véase la *Tabla 1*. *Tabla 1*		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0.01	70	30
12	65	35
18	65	35
25	35	65
35	30	70
40	30	70
42	70	30
50	70	30

Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 20 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado G de risperidona y 10 mg/mL de la SRef de risperidona en metanol. Si es necesario, someter a baño de ultrasonido para facilitar la disolución.
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 20 µg/mL de la SRef de risperidona en metanol. Si es necesario, someter a baño de ultrasonido para facilitar la disolución.
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 10 mg/mL de risperidona en metanol. Si es necesario, someter a baño de ultrasonido para facilitar la disolución.
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 260 nm y una columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L7 de 5 µm. Temperatura de la columna de 50 °C. Velocidad de flujo de 2 mL/min.

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Aptitud del sistema. Inyectar por separado al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de referencia. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos como se indica en el *Procedimiento*. Identificar los picos mediante los tiempos de retención relativos indicados en la *Tabla 2*. La resolución entre los picos de risperidona y del compuesto relacionado G de risperidona, obtenidos con la preparación para la aptitud del sistema, no es menor de 1.5. El factor de coleo del pico de risperidona, obtenido con la preparación de referencia, no es mayor de 2.0. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones del pico de risperidona, obtenido con la preparación de referencia, no es mayor de 5.0 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de 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 de cada impureza en el cromatograma con la preparación de la muestra;		

CONSULTA

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>
A_{ref} = Área bajo el pico obtenido de risperidona en el cromatograma con la preparación de referencia;
C_{ref} = Concentración, en miligramos por mililitro, de la SRef de risperidona en la preparación de referencia;
C_m = Concentración, en miligramos por mililitro, de risperidona en la preparación de la muestra;
F = Factor de respuesta relativa de cada impureza. Véase la *Tabla 2*.

No considerar los picos correspondientes a impurezas menores de 0.05 %.

Tabla 2
<table>
<tr><th>Nombre</th><th>Tiempo de retención relativo</th><th>Factor de respuesta relativa</th><th>Criterio de aceptación, no más de (%)</th></tr>
<tr><td>*E*-Oxima de risperidona[a]</td><td>0.52</td><td>1.0</td><td>0.20</td></tr>
<tr><td>*Z*-Oxima de risperidona[b]</td><td>0.64</td><td>1.0</td><td>0.20</td></tr>
<tr><td>Paliperidona[c]</td><td>0.71</td><td>1.0</td><td>0.20</td></tr>
<tr><td>Desfluoro risperidona[d,e]</td><td>0.79</td><td>1.0</td><td>0.10</td></tr>
<tr><td>Risperidona difluorocetona[f]</td><td>0.90</td><td>1.4</td><td>0.10</td></tr>
<tr><td>5-Fluororisperidona[g]</td><td>0.94</td><td>1.0</td><td>0.20</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

Dice				Debe decir	Justificación*
Risperidona	1.00	1.0	--		
Compuesto relacionado G de risperidona[e]	1.08	2.5	0.10		
6-Metilrisperidona[h]	1.44	1.0	0.20		
Cualquier impureza individual no especificada	--	1.0	0.10		
Impurezas totales	--	--	0.30		

[a] 3-(2-{4-[(*E*)-(2,4-difluorofenil)(hidroxiimino)metil]piperidin-1-il}etil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
[b] 3-(2-{4-[(*Z*)-(2,4-difluorofenil)(hidroxiimino)metil]piperidin-1-il}etil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
[c] (9*RS*)-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; también conocida como 9-hidroxirisperidona.
[d] 3-{2-[4-(benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
[e] Esta impureza puede no ser pertinente para todos los procesos de fabricación.
[f] 3-{2-[4-(2,4-difluorobenzoil)piperidin-1-il]etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
[g] 3-{2-[4-(5-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.
[h] (6*RS*)-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2,6-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona.

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
PÉRDIDA POR SECADO. *MGA 0671*. No más de 0.5 %. Secar a 80 °C con vacío durante 4 h.		
~~**RESIDUO DE LA IGNICIÓN.** *MGA 0751*. No más del 0.1 %. Determinar en 1.0 g de la muestra utilizando crisol de platino.~~		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. *MGA 0751*. No más de 0.1 %. Determinar en 2.0 g de la muestra.		
LÍMITE DE NITROSAMINAS. *MGA 0612*. Cumple los requisitos.		
~~**VALORACIÓN.** *MGA 0241, CLAR.*~~ ~~**Solución amortiguadora.** Disolver 15.4 g de acetato de amonio en 1 000 mL de agua. Ajustar a pH 6.5 con solución de ácido acético al 10 %.~~ ~~**Solución A.** Mezclar 100 mL de solución amortiguadora con 150 mL de metanol en un matraz aforado de 1 000 mL, llevar al volumen con agua.~~ ~~**Solución B.** Mezclar 100 mL de solución amortiguadora con 850 mL de metanol en un matraz aforado de 1 000 mL, llevar al volumen con agua.~~ ~~**Fase móvil.** Mezcla variable de Solución A y Solución B.~~ ~~**Disolvente.** Mezclar 100 mL de solución amortiguadora con 900 mL de agua y 1 000 mL de metanol.~~ ~~**Preparación de referencia.** Pesar la cantidad necesaria de la SRef de risperidona y hacer las diluciones adecuadas empleando el disolvente, para obtener una solución final de 1.0 mg/mL.~~ ~~**Preparación de la muestra.** Pesar la cantidad~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*

necesaria de la muestra y hacer las diluciones adecuadas empleando el disolvente, para obtener una solución final de 1.0 mg/mL.

Preparación para la aptitud del sistema. Pesar la cantidad necesaria de la SRef de la mezcla para la aptitud del sistema y hacer las diluciones adecuadas empleando el disolvente para obtener una solución final de 1.0 mg/mL.

Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 275 nm, columna 4.6 mm × 10 cm empacada con L1 (3 µm). Velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Temperatura de la columna a 35 °C. El cromatógrafo se programa de acuerdo a la siguiente tabla:

Tiempo (min)	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Tipo de elución
0-1	70	30	Isocrático
1-20	70 → 5	30 → 95	Gradiente lineal
20-25	5	95	Isocrático
25-27	5 → 70	95 → 30	Gradiente lineal
27-35	70	30	Reequilibrar

Aptitud del sistema. Inyectar en el cromatógrafo la preparación para la aptitud del sistema e identificar los picos correspondientes a la Z-oxima, 9-hidroxirisperidona, 6-metilrisperidona y risperidona utilizando los tiempos de retención relativos en la *Tabla 1*. La resolución R entre la Z-

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~oxima y el 9-hidroxirisperidona no es menor de 2.8; el factor de asimetría para la risperidona no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación para las réplicas de inyecciones no es mayor del 2.0 % para el pico de la risperidona.~~ ~~**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 la respuesta para el pico de la risperidona. Calcular la cantidad en porciento de risperidona en la muestra con la fórmula:~~ $100\,(C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})$ ~~Donde:~~ ~~C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de risperidona en la preparación de referencia.~~ ~~C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de la muestra.~~ ~~A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.~~ ~~A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.~~		
VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.* **Solución amortiguadora.** Preparar una solución que contenga 5 g/L de acetato de amonio. Ajustar a pH 6.0 con ácido acético glacial y pasar la solución a través de un filtro adecuado. **Solución A.** Mezcla de acetonitrilo:tetrahidrofurano (80:20). **Fase móvil.** Mezcla de solución amortiguadora:solución A (80:20).		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación concentrada de referencia. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la SRef de risperidona. Disolver una cantidad adecuada de la SRef de risperidona en un volumen de metanol equivalente al 20 % del volumen final y llevar a volumen con fase móvil. Si es necesario, someter a baño de ultrasonido para facilitar la disolución. **Preparación de referencia.** Preparar, a partir de la preparación concentrada de referencia, una solución que contenga 0.2 mg/mL de la SRef de risperidona en fase móvil. **Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución que contenga 20 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado G de risperidona en la preparación de referencia. **Preparación concentrada de la muestra.** Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de risperidona. Disolver una cantidad adecuada de la muestra en un volumen de metanol equivalente al 20 % del volumen final y llevar a volumen con fase móvil. Si es necesario, someter a baño de ultrasonido para facilitar la disolución. **Preparación de la muestra.** Preparar, a partir de la preparación concentrada de la muestra, una solución que contenga 0.2 mg/mL de risperidona en fase móvil. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 275 nm y una columna de 4.6 mm × 15 cm, empacada con L1 de 5 µm. Temperatura de la columna de 50 °C.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Velocidad de flujo de 1.5 mL/min. El tiempo de corrida es dos veces el tiempo de retención de risperidona. **Aptitud del sistema.** Inyectar por separado al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación para la aptitud del sistema. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos como se indica en el *Procedimiento*. Los tiempos de retención relativos son aproximadamente 1.0 para risperidona y 1.1 para el compuesto relacionado G de risperidona. La resolución entre los picos de risperidona y del compuesto relacionado G de risperidona, obtenidos con la preparación para la aptitud del sistema, no es menor de 1.5. El factor de coleo del pico de risperidona, obtenido con la preparación de referencia, no es mayor de 2.0. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones del pico de risperidona, obtenido con la preparación de referencia, no es mayor de 1.0 %. **Procedimiento.** Inyectar por separado al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos de risperidona. Calcular el porcentaje de risperidona en la porción de 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 risperidona obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra;		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
A_{ref} = Área bajo el pico de risperidona obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia; C_{ref} = Concentración, en miligramos por mililitro, de la SRef de risperidona en la preparación de referencia; C_m = Concentración, en miligramos por mililitro, de risperidona en la preparación de la muestra.		
~~**CONSERVACIÓN.** En envases bien cerrados que eviten el paso de la luz.~~		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados que eviten el paso de la luz, a temperatura ambiente.		

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

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

CONSULTA