

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, 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. Fax: 5207 6890

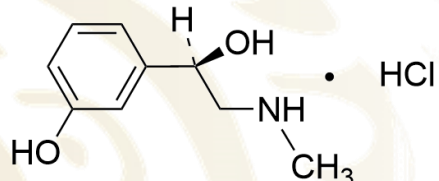
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
FENILEFRINA, CLORHIDRATO DE		
		
$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$ MM 203.67 Clorhidrato de (R)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol [61-76-7]		
Contiene no menos del 97.5% y no más del 102.5% 98.0% y no más de 102.0% de clorhidrato de fenilefrina, calculado con referencia a la sustancia seca.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, fenilefrina compuesto relacionado D y fenilefrina compuesto relacionado E, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCION. Cristales blancos o casi blancos.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
SOLUBILIDAD. Muy soluble en agua, fácilmente 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 el obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de fenilefrina.		
B. MGA 0511. Una solución de la muestra (1:100), da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.		
ASPECTO DE LA SOLUCION. MGA 0121. Preparar una solución de al 2 % la muestra conteniendo 20 mg/mL en agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCION. 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 B9.		
TEMPERATURA DE FUSION. MGA 0471. Entre 140 y 145 °C.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -43° y -47° -42 y -47.5° . Determinar en una solución de la muestra <i>seca</i> a una concentración de 50 mg/mL al 5.0 % .		
pH. MGA 0701. Entre 4.5 y 5.5. Determinar en una solución (1:100).		
PERDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más del 1.0 %. Secar a 105 °C durante 2 h.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más del 0.2 %.		
SULFATOS. MGA 0861. No más de 0.20 %. Preparar una solución que contenga 50 mg de la muestra en 25 mL de agua, no contiene más sulfatos que los correspondientes a 0.10 mL de SV de ácido sulfúrico 0.02 N.		
CETONAS. En 1 mL de agua disolver 200 mg de la muestra y agregar dos gotas de SR de nitroferriicianuro		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																				
de sodio, 1 mL de solución de hidróxido de sodio 1.0 N, seguido de 0.6 mL de ácido acético glacial. La solución final no tiene más color, que el producido en la solución de control preparada como se indica anteriormente libre de muestra. con 1 mL de acetona diluida (1:2000).																						
CONTENIDO DE CLORUROS. MGA 0091, Titulación directa. No menos del 17.0 % y no más del 17.7 %, calculado con referencia a la sustancia seca. En 5 mL de agua disolver cerca de 300 mg de la muestra de clorhidrato de fenilefrina, agregar 5 mL de ácido acético glacial y 50 mL de metanol. Enseguida agregar SI de eosina y, valorar con SV de nitrato de plata 0.1 N. Cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 N consumido, es equivalente a 3.545 mg de cloruros.																						
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, Capa delgada. El total de impurezas no es mayor de 1.0 %, y ninguna mancha debida a impurezas no es mayor de 0.5 %.																						
Soporte. Gel de sílice.																						
Fase móvil. n-Butanol:agua:ácido fórmico (7:2:1).																						
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra en metanol que tenga una concentración de 50 mg/mL.																						
Preparaciones de referencia. Disolver la SRef clorhidrato de fenilefrina en metanol para obtener una solución que tenga una concentración de 1 mg/mL. Diluir con metanol para obtener preparaciones de referencia que tengan las siguientes composiciones:																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Preparación de referencia</th> <th>Dilución</th> <th>Concentración de SRef (mg/mL)</th> <th>Por ciento*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>1:2</td> <td>500</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>1:4</td> <td>250</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>1:10</td> <td>100</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>1:20</td> <td>50</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table>	Preparación de referencia	Dilución	Concentración de SRef (mg/mL)	Por ciento*	A	1:2	500	1.0	B	1:4	250	0.5	C	1:10	100	0.2	D	1:20	50	0.1		
Preparación de referencia	Dilución	Concentración de SRef (mg/mL)	Por ciento*																			
A	1:2	500	1.0																			
B	1:4	250	0.5																			
C	1:10	100	0.2																			
D	1:20	50	0.1																			
* Comparado con la muestra.																						

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Revelador. Solución concentrada de tetrafluoroborato de nitrobenzenodiazonio y solución de carbonato de sodio (1:10).		
Procedimiento. Aplicar en la cromatoplaça, en carriles separados, 5 µL de la preparación de la muestra y 5 µL de cada una de las preparaciones de referencia. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya recorrido ¾ partes de la placa a partir del punto de aplicación. Retirar la cromatoplaça y marcar el frente de la fase móvil. Dejar secar la cromatoplaça bajo una corriente de aire caliente y revelar. Comparar las intensidades de cualquier mancha secundaria obtenida con la preparación de la muestra con los de la mancha principal en los cromatogramas de las preparaciones de referencia.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		
Criterios de aceptación, véase tabla 2.		
Solución amortiguadora, solución A, fase móvil, diluyente, y condiciones del equipo, proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Solución estándar. Preparar una solución que contenga 0.001 mg/mL en diluyente de cada una de las siguientes SRef de clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, fenilefrina compuesto relacionado D y fenilefrina compuesto relacionado E.		
Solución muestra. Preparar una solución de la muestra en diluyente a una concentración de 1.0 mg/mL.		
Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef de clorhidrato de fenilefrina, 10 µg/mL de clorhidrato de norfenilefrina y 10 µg/mL de fenilefrina compuesto relacionado C, en diluyente.		
Aptitud del sistema. Inyectar por separado a l cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, y 10 µL de la preparación de referencia,		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento.		
La resolución es no menos de 1.5 entre norfenilefrina y fenilefrina; y no menos de 1.5 entre fenilefrina y fenilefrina compuesto relacionado C, con la preparación para la aptitud del sistema. El coeficiente de variación es no más de 5 % para norfenilefrina, fenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, fenilefrina compuesto relacionado D y fenilefrina compuesto relacionado E en la preparación de referencia.		
Procedimiento. Inyectar 10 µL de las preparaciones estándar y de la muestra, desarrollar los cromatogramas y registrar los picos respuestas.		
Calcular el porcentaje de cada de las siguientes impurezas individuales como base libre: norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, y fenilefrina compuesto relacionado E en la preparación de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(PM_1/PM_2)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de cada impureza (norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, o fenilefrina compuesto relacionado E) en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de cada impureza (norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, o fenilefrina compuesto relacionado E) en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de cada impureza (norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, o fenilefrina compuesto relacionado E) en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de fenilefrina en la preparación de la muestra.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*												
PM ₁ = Peso molecular de cada impureza cuantificada (norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, o fenilefrina compuesto relacionado E) como base libre. Véase tabla 1.														
PM ₂ = Peso molecular de cada impureza cuantificada (norfenilefrina, fenilefrina compuesto relacionado C, o fenilefrina compuesto relacionado E) como Clorhidrato. Véase tabla 1.														
<i>Tabla 1. Pesos moleculares</i>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Peso molecular base libre</th> <th>Peso molecular como Clorhidrato</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Norfenilefrina</td> <td>153.18</td> <td>189.64</td> </tr> <tr> <td>Fenilefrina compuesto relacionado C</td> <td>165.19</td> <td>201.65</td> </tr> <tr> <td>Fenilefrina compuesto relacionado E</td> <td>255.31</td> <td>291.77</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	Peso molecular base libre	Peso molecular como Clorhidrato	Norfenilefrina	153.18	189.64	Fenilefrina compuesto relacionado C	165.19	201.65	Fenilefrina compuesto relacionado E	255.31	291.77		
Impureza	Peso molecular base libre	Peso molecular como Clorhidrato												
Norfenilefrina	153.18	189.64												
Fenilefrina compuesto relacionado C	165.19	201.65												
Fenilefrina compuesto relacionado E	255.31	291.77												
Calcular el porcentaje de cada de impureza correspondiente a Fenilefrina compuesto relacionado D o cualquier otra impureza individual no especificada en la preparación de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:														
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$														
Donde:														
A_m = Área bajo el pico de cada impureza (fenilefrina compuesto relacionado D o cualquier otra impureza individual no especificada) en la preparación de la muestra.														
A_{ref} = Área bajo el pico de fenilefrina en la preparación de referencia.														
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de fenilefrina en la preparación de referencia.														
C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de fenilefrina en la preparación de la muestra.														
Descarte cualquier pico de impureza menor a 0.05 %.														

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice			Debe decir	Justificación*
<i>Tabla 2. Perfil de sustancias relacionadas.</i>				
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)		
Norfenilefrina	0.9	0.10		
Fenilefrina	1.0	--		
Fenilefrina compuesto relacionado C	1.3	0.1		
Fenilefrina compuesto relacionado D	3.8	0.10		
Fenilefrina compuesto relacionado E	4.0	0.10		
Cualquier impureza individual no especificada	--	0.10		
Total de impurezas	--	0.20		
VALORACION, MGA 0991, Titulación residual: Pasarse 100 mg de la muestra a un matraz de yodo y disolver con 20 mL de agua, en seguida agregar 50 mL de SV de bromo 0.1 N y 5 mL de ácido clorhídrico, tapar inmediatamente. Agitar la mezcla y dejar en reposo durante 15 min. Agregar rápidamente 10 mL de solución de yoduro de potasio (1:10) y dejar reposar durante 5 min. Agitar cuidadosamente, remover el tapón y la var con una pequeña porción de agua, lavar también el cuello interior del matraz. Valorar el yodo liberado con SV de tiosulfato de sodio 0.1 N, agregar 3 mL de SI de almidón, cuando el punto final se aproxime. Efectuar una determinación en blanco de la misma manera. Cada mililitro de SV de bromo 0.1 N				

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
consumido, es equivalente a 3.395 mg de clorhidrato de fenilefrina.																				
VALORACION. MGA 0241, CLAR.																				
Solución amortiguadora. Disolver 3.25 g de 1-octanosulfonato de sodio en 1 000 mL de agua, y ajustar a pH 2.8 con ácido fosfórico 3 M.																				
Solución A. Acetonitrilo: solución amortiguadora (10:90)																				
Solución B. Acetonitrilo: solución amortiguadora (90:10)																				
Fase móvil. Utilizar mezclas variables de solución A y solución B como se indica en la <i>tabla 3</i> .																				
<i>Tabla 3</i>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Acetonitrilo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>93</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>93</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>70</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>93</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>93</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Acetonitrilo (%)	0	93	7	3	93	7	13	70	30	14	93	7	16	93	7		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Acetonitrilo (%)																		
0	93	7																		
3	93	7																		
13	70	30																		
14	93	7																		
16	93	7																		
Diluyente. Solución A: solución B (80:20)																				
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de fenilefrina en diluyente a una concentración de 0.04 mg/mL.																				
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra en diluyente a una concentración de 0.04 mg/mL.																				
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con un detector UV a 215 nm. Columna L-1 (3µm) de 4mm × 5.5 cm. Temperatura de la columna a 45° C. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.																				
Aptitud del sistema. Inyectar repetidamente 10µL de la preparación de referencia. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 0.73%. El factor de coileo no es más de 1.9.																				

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia, y 10 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos principales. Calcular el porcentaje de clorhidrato de fenilefrina en la porción de la muestra tomada a través de la siguiente fórmula:</p>		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico del clorhidrato de fenilefrina en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico del clorhidrato de fenilefrina en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de fenilefrina en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de fenilefrina en la preparación de la muestra.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz.</p>		

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