

"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](mailto: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*
<b>CLOPIDOGREL. TABLETAS</b>		
Contienen <b>bisulfato de clopidogrel equivalente</b> a no menos del 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de <del>bisulfato de clopidogrel clopidogrel</del> (C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> CINO <sub>2</sub> S), indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef</b> Bisulfato de clopidogrel, sustancia relacionada A de clopidogrel (+)-(s)-(o-Clorofenil)-6,7-dihidrotienol [3,2-c]piridina-5(4H)-ácido acético, sustancia relacionada B de clopidogrel(clorhidrato de acetato de metilo (±)-(o-clorofenil)-4,5-dihidrotieno[2,3-c]piridina-6(7H) y sustancia relacionada C de clopidogrel (sulfato hidrogenado de acetato de metil(-)-(R)-(o-clorofenil)-6,7-dihidrotieno [3,2-c]piridina-5(4H)). Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<i>MGA 0361.</i> Emplear las preparaciones de la prueba de uniformidad de dosis. El espectro de absorción de la región ultravioleta (250-300 nm) obtenido con la preparación de la muestra, corresponde con el obtenido con la preparación de referencia.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la valoración. 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.</p>		
<p><b>UNIFORMIDAD DE DOSIS.</b> MGA 0299. Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> <del>Pesar una cantidad de la SRef de bisulfato de clopidogrel equivalente a 15 mg, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N. la solución resultante contiene 0.15 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.</del> Preparar una solución de la SRef de bisulfato de clopidogrel, en ácido clorhídrico 0.1 N que contenga la misma cantidad de lo esperado en la preparación de la muestra.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Colocar cada tableta en un matraz volumétrico de <del>100</del> 50 mL, <del>adicionar 50.0 mL de una solución de ácido clorhídrico,</del> adicionar ácido clorhídrico 0.1 N, someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 5 min y enfriar, <del>llevar al aforo y mezclar,</del> transferir <del>cuantitativamente una alícuota de</del> 5.0 mL <del>de esta solución</del> a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar. Filtrar la solución a través de un filtro con tamaño de poro de 0.45 <math>\mu\text{m}</math> <del>mm</del> o de porosidad fina, descartar los primeros 5 mL del filtrado. <del>La solución resultante contiene 0.15 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.</del></p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 270 nm, utilizar celdas de 1 cm, emplear la solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco de ajuste. Calcular la cantidad de <math>\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}</math> por tableta por medio de la siguiente fórmula:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{321.82}{419.90} \right)$		
Donde:		
<i>C</i> = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.		
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		
<i>A<sub>m</sub></i> = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
<i>A<sub>ref</sub></i> = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
321.82 = Peso molecular de clopidogrel.		
419.90 = Peso molecular de clopidogrel compuesto.		
<b>DISOLUCIÓN.</b> MGA 0291, Aparato 2. Q = 80 %.		
<b>Medio de disolución.</b> Solución amortiguadora de ácido clorhídrico pH 2.0.		
<b>Preparación de referencia.</b> <del>Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 7.5 mg de bisulfato de clopidogrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 20 mL de metanol, disolver y llevar al aforo con medio de disolución. Esta solución contiene 0.075 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.</del> Preparar una solución de la SRef de bisulfato de clopidogrel, que contenga la misma cantidad de lo esperado en la disolución, disolviendo la cantidad pesada con 20 mL de metanol y llevar al aforo con medio de disolución.		
<b>Procedimiento.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 1 000 mL de medio de disolución y accionar a 50 rpm durante 30 min. Filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución. Determinar la absorbancia de las preparaciones de referencia y de la muestra, a la longitud de onda de 240 nm, emplear celdas de 1 cm y el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de clopidogrel disuelto por medio de la siguiente fórmula:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{321.82}{419.90} \right)}{M}$		
Donde:		
<i>C</i> = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.		
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		
<i>M</i> = Cantidad de bisulfato de clopidogrel indicada en el marbete.		
<i>A<sub>m</sub></i> = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
<i>A<sub>ref</sub></i> = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
321.82 = Peso molecular de clopidogrel.		
419.90 = Peso molecular de clopidogrel compuesto		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b>		
No más de 1.2 % de la sustancia relacionada A de clopidogrel, no más de 1.5 % de la sustancia relacionada C de clopidogrel, no más de 0.2 % de cualquier impureza individual (excluyendo la sustancia relacionada B de clopidogrel) y no más del 2.5 % de impurezas totales (excluyendo la sustancia relacionada B de clopidogrel).		
<b>Nota:</b> Para todas las sustancias relacionadas de clopidogrel, la concentración esta expresada como sales de bisulfato. Usar los equivalentes de las sales de bisulfato indicadas en las etiquetas de las sustancias de referencia, para calcular las concentraciones apropiadamente.		
<b>Solución amortiguadora de fosfatos.</b> Pesar con exactitud 1.36 g de fosfato de potasio monobásico, transferir a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver con 500 mL de agua, llevar al aforo con el mismo disolvente y mezclar.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Fase móvil.</b> Solución amortiguadora de fosfatos:acetonitrilo (75:25) filtrar y desgasificar. <del>Hacer ajustes si es necesario.</del></p>		
<p><b>Fase móvil y Solución amortiguadora.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Preparación para aptitud del sistema.</b> Preparar una solución de SRef de bisulfato de clopidogrel y SRef de compuesto relacionado B de clopidogrel en metanol que contenga 100 µg/mL y 200 µg/mL respectivamente. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con fase móvil, mezclar. <del>La solución resultante contiene 2.5 µg/mL de la SRef de bisulfato de clopidogrel y 5 µg/mL de la sustancia relacionada B de clopidogrel.</del></p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de SRef de bisulfato de clopidogrel, SRef Clopidogrel compuesto relacionado A, y SRef clopidogrel compuesto relacionado C en metanol que contenga 40 µg/mL, 250 µg/mL y 300 µg/mL, respectivamente. Transferir 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir y llevar al aforo con fase móvil. Esta solución contiene 1 µg/mL de bisulfato de clopidogrel, 6 µg/mL clopidogrel compuesto relacionado A y 7.5 µg/mL clopidogrel compuesto relacionado C.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> <del>Pulverizar</del> Pesar no menos de 20 tabletas, <del>determinar</del> calcular su peso promedio, <del>triturar hasta polvo fino</del>, pesar <del>con exactitud</del> una cantidad de polvo equivalente a 75 mg de clopidogrel <del>base transferir</del> pasar a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar 5 mL de metanol, <del>diluir</del> y llevar al aforo con fase móvil, <del>agitar y mezclar</del>. Dejar en reposo por 10 min, mezclar. Filtrar <del>una porción de la solución</del> a través de un filtro de 0.45 µm <del>e porosidad fina</del>, descartar los primeros 5 mL <del>de filtrado</del>.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV, a una longitud de onda de 220 nm, columna de 15.0 cm x</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>4.6 mm; empacada con <del>una proteína de reconocimiento quiral, ovomucoide, ligada químicamente a partículas de sílice, unos 5 µm de diámetro, con un tamaño de poro de 120 angstroms, L57, velocidad de flujo 1.0 mL/min.</del></p>		
<p><del><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo varias veces volúmenes iguales (10 µL) de la solución de aptitud del sistema; registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos son de 0.8 y 1.2 para los dos enantiómeros de la sustancia relacionada B de clopidogrel y 1.0 para el clopidogrel; la resolución R, entre el pico debido al clopidogrel no es menor del 2.5. Inyectar al cromatógrafo varias veces volúmenes iguales (10 µL) de la solución de referencia y registrar los picos respuesta, el tiempo de retención relativo de la sustancia relacionada A es de 0.5, de 1.0 para clopidogrel y 2.0 para la sustancia relacionada C; la desviación estándar relativa no es más que el 15 % de cada pico. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas y calcular las áreas relativas respectivas. Calcular el porcentaje de las sustancias relacionadas A y C de clopidogrel en la porción de la muestra tomada por la siguiente fórmula:</del></p> <p><del><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para aptitud del sistema, el tiempo de retención relativo de 0.8 y 1.2 para los dos enantiómeros de clopidogrel compuesto relacionado B y 1.0 para clopidogrel y la resolución R, entre clopidogrel y el primer enantiómero de clopidogrel compuesto relacionado B es mayor a 2.5. Inyectar repetidas veces 10 µL de la preparación de referencia. El tiempo de retención relativo para clopidogrel compuesto relacionado A es 0.5, 1.0 para clopidogrel y 2.0 para clopidogrel compuesto relacionado C; el coeficiente de variación no es mayor que 15 % para</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cada uno de los picos. Ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y la preparación de la muestra y registrar los picos respuesta. Calcular el porcentaje de clopidogrel compuesto relacionado A y clopidogrel compuesto relacionado C en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$20 \left( \frac{321.82}{419.90} \right) \left( \frac{C}{PM} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>321.82 = Peso molecular de clopidogrel.</p>		
<p>419.90 = Peso molecular de bisulfato de clopidogrel.</p>		
<p>C = Concentración en microgramos por mililitro de clopidogrel compuesto relacionado correspondiente en la preparación de referencia.</p>		
<p><del>MP = Cantidad</del> <b>MP = Cantidad</b> en miligramos de clopidogrel en la <b>preparación porción</b> de la muestra <b>tomada</b>.</p>		
<p>A<sub>m</sub> = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A<sub>ref</sub> = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia para el compuesto relacionado correspondiente.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de cualquier otro compuesto relacionado (excluyendo el clopidogrel compuesto relacionado B) en la porción de muestra tomada conforme a la siguiente fórmula:</p>		
$20 \left( \frac{321.82}{419.90} \right) \left( \frac{CC}{MP} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>321.82 = <b>Peso molecular de clopidogrel.</b></p>		
<p>419.90 = <b>Peso molecular de bisulfato de clopidogrel.</b></p>		
<p>CC = Concentración en microgramos por mililitro de clopidogrel bisulfato en la preparación de referencia.</p>		
<p><b>P = Peso en miligramos de clopidogrel en la porción de la muestra tomada</b></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$A_m$ = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, para la impureza correspondiente.		
$A_{ref}$ = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia, para la impureza correspondiente.		
<b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR.		
<b>Solución amortiguadora de fosfatos.</b> Pesar <del>con exactitud</del> 1.36 g de fosfato monobásico de potasio pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar.		
<b>Fase móvil.</b> Mezcla filtrada y desgasificada de acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfatos (25:75). Hacer ajustes si es necesario.		
<b>Preparación para aptitud del sistema.</b> Preparar la solución de SRef de bisulfato de clopidogrel y SRef de compuesto relacionado B de clopidogrel en metanol que contenga 100 µg/mL y 200 µg/mL, respectivamente. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con fase móvil, mezclar.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de SRef de bisulfato de clopidogrel en metanol que contenga 100 µg/mL. <del>Pesar una cantidad de la SRef de bisulfato de clopidogrel equivalente a 10 mg, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 0.1 mg/mL de bisulfato de clopidogrel.</del>		
<b>Preparación de la muestra.</b> Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 75 mg de clopidogrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 mL de metanol y someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 5 min, agitar durante 30 min, diluir y llevar al aforo con metanol y mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar aforo con		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>metanol, agitar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro de 0.45 µm, descartar los primeros 5 mL.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo y solución de aptitud del sistema.</b> Como se indica en <i>Sustancias relacionadas</i>. <b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV, a una longitud de onda de 220 nm; columna de 15.0 cm x 4.6 mm; empacada con L57, velocidad de flujo de 1 mL/min.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p> $1\ 000\ C\ \left(\frac{321.82}{419.90}\right)\ \left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)$ <p>Donde:  C = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.  321.82 = Peso molecular de clopidogrel  491.90 = Peso molecular de bisulfato de clopidogrel  A<sub>m</sub> = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.  A<sub>ref</sub> = Área obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces (10 µL) de la preparación para aptitud del sistema y la preparación de referencia, (El tiempo de retención relativo para los dos enantiómeros de clopidogrel, compuesto relacionado B y para clopidogrel son: 0.8, 1.2 y 1.0 respectivamente). La resolución es mayor a 2.5 entre clopidogrel y el primer enantiómero de clopidogrel compuesto relacionado B, el coeficiente de variación no es más a 1.0 % para bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia. hacer los</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ajustes necesarios, Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular la cantidad de clopidogrel (C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub> ) en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{321.82}{419.90}\right) CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)$		
Donde:		
321.82 = Peso molecular de clopidogrel.		
419.90 = Peso molecular de bisulfato de clopidogrel.		
C = Cantidad por mililitro de bisulfato de clopidogrel en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A <sub>m</sub> = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A <sub>ref</sub> = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		

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