

"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: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
TRAMADOL CLORHIDRATO DE Y PARACETAMOL. TABLETAS		
Contienen no menos del 90.0% y no más del 110.0% de la cantidad de clorhidrato de tramadol ($C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$) y paracetamol ($C_8H_9NO_2$) indicado en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de clorhidrato de tramadol. Paracetamol. SRef-FEUM de <i>p</i> -aminofenol. Compuesto relacionado de tramadol A: clorhidrato de RS, SR-1- (3 - metoxifenil)-2-dimetilamino metil) ciclohexanol. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . Los tiempos de retención obtenidos en los cromatogramas con las preparaciones de la muestra, corresponden a los obtenidos en el cromatograma con la preparación de referencia.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2.		
Paracetamol <i>Q</i> = 80 %.		
Clorhidrato de tramadol <i>Q</i> = 80 %.		
Medio de disolución. Ácido clorhídrico 0.1 N.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución amortiguadora. Solución de fosfato monobásico de potasio en agua conteniendo 6.8 mg/mL. Ajustar el pH a 2.50 con ácido fosfórico.		
Fase móvil. Acetonitrilo: solución amortiguadora (1:4).		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de paracetamol y de la SRef-FEUM de clorhidrato de tramadol en medio de disolución que contenga 0.36 mg/mL de paracetamol y 0.04 mg/mL de clorhidrato de tramadol.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución, accionar a 50 rpm durante 30 min. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución a través de un filtro de tamaño de poro de 0.45 µm.		
Condiciones del equipo. Columna de 15 cm x 4.6 mm empacada con L7 de 5 µm de tamaño de partícula. Temperatura de la columna 25° C. Detector de luz UV a una longitud de onda de 272 nm, velocidad de flujo 1 mL/min. Tiempo de corrida: 2 veces el tiempo de retención del clorhidrato de tramadol. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (25 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta.		
Los tiempos de retención relativos del paracetamol y del clorhidrato de tramadol son aproximadamente 0.5 y 1.0 respectivamente.		
La resolución no es menor que 5.0 entre los picos para el paracetamol y tramadol, el coeficiente de variación no es mayor de 2.0 % para ambos picos. Una vez cumplidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (25 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular el porcentaje de paracetamol (C ₈ H ₉ NO ₂) y clorhidrato de tramadol (C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ . HCl) disuelto por medio de la siguiente fórmula:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde:		
<i>C</i> = Cantidad por mililitro de paracetamol o clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.		
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		
<i>A_m</i> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma para el paracetamol o clorhidrato de tramadol en la preparación de la muestra.		
<i>A_{ref}</i> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma para el paracetamol o clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.		
<i>M</i> = Cantidad de paracetamol o clorhidrato de tramadol indicada en el marbete.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil, diluyente, preparación concentrada de la muestra. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de tramadol y de compuesto relacionado de tramadol A que contenga 0.75 µg/mL de cada uno-en diluyente.		
Preparación de la muestra. Pasar un volumen adecuado de la preparación concentrada de la muestra de valoración a través de un filtro de nailon de membrana de 0.45 µm de tamaño de poro. Usar el filtrado después de descartar los primeros 4 mL del filtrado.		
Condiciones del equipo. Columna de 15 cm × 4.6 mm empacada con L11 de 5 µm de tamaño de partícula, temperatura de columna 50 °C. Detector de luz UV a una longitud de onda de 216 nm, velocidad de flujo de 1 mL/min.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (30 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. La resolución no es menor que 2.0 entre el compuesto relacionado de tramadol A y el clorhidrato de tramadol, el coeficiente de variación no es mayor que 6.0 % para el clorhidrato de tramadol. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (30 µL) del diluyente, preparación de referencia y preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas. Descartar los picos del diluyente. Calcular las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza conocida y no conocida en la porción de tabletas tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>								
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{CA_m} \right)$								
<p>Donde:</p>								
<p>A_m= Área del pico respuesta de cada impureza individual en la preparación de la muestra</p>								
<p>A_{ref}= Área del pico respuesta de clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.</p>								
<p>C_{ref}= Cantidad en microgramos por mililitro de clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.</p>								
<p>CA_m= Concentración nominal en microgramos por mililitro de clorhidrato de tramadol en la preparación de la muestra.</p>								
<p>Criterio de aceptación.</p>								
<p>Tabla 1.</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Criterio de aceptación No más (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>O-Desmetil-tramadol ^a</td> <td>0.60</td> <td>0.2</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación No más (%)	O-Desmetil-tramadol ^a	0.60	0.2		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación No más (%)						
O-Desmetil-tramadol ^a	0.60	0.2						

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Compuesto relacionado de tramadol A	0.80	0.2		
Tramadol	1.0	—		
Paracetamol	0.38	—		
Cualquier otro producto de degradación individual no especificado	—	0.2		
Impurezas totales	—	0.8		
a 3-{(1RS,2RS)-2-[Dimetilamino]metil}-1-hidrox ciclohexil}fenol				
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.				
Fase móvil. Tetrahidrofurano:trietilamina:agua:ácido trifluoroacético (8:0.1:92:0.1). El pH de la mezcla debe estar entre 2.2 y 2.4.				
Diluyente. Metanol:agua(1:9).				
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de paracetamol y de la SRef-FEUM de clorhidrato de tramadol en diluyente que contenga 0.065 mg/mL de paracetamol y 0.075 mg/mL de clorhidrato de tramadol. Puede someterse a la acción del ultrasonido para ayudar a la disolución.				
Preparación concentrada de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino. Pasar una cantidad del polvo equivalente a una tableta a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 30 mL de diluyente, agitar continuamente para dispersar el polvo. Someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 15 min con agitación intermitente y agitar el matraz sobre un agitador mecánico durante 30 min., llevar a volumen con diluyente y mezclar. Centrifugar y usar el sobrenadante.				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra de clorhidrato de tramadol. Diluir una alícuota de la preparación concentrada de la muestra con diluyente, para tener una concentración de 75 µg/mL de clorhidrato de tramadol.</p>		
<p>Preparación de la muestra de paracetamol. Diluir una alícuota de la preparación concentrada de la muestra con diluyente, para tener una concentración de 65 µg/mL de paracetamol.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Columna de 15 cm × 4.6 mm empacada con L1 de 5 µm de tamaño de partícula. Temperatura de la columna 50 °C. Detector de luz UV a una longitud de onda de 216 nm para clorhidrato de tramadol y a 249 nm para el paracetamol. Velocidad de flujo 1 mL/min. Tiempo de corrida. 4 veces el tiempo de retención de paracetamol.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales de (20 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta. La resolución no es menor que 10.0 entre los picos de paracetamol y tramadol, el factor de coelección no es mayor de 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 % para cada analito. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de (20 µL) de la preparación de referencia, de la preparación de la muestra de clorhidrato de tramadol y de la preparación de la muestra de paracetamol. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de clorhidrato de tramadol (C₁₆H₂₅NO₂.HCl) en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m= Área del pico respuesta de tramadol en la preparación de la muestra.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
A_{ref} = Área del pico respuesta de tramadol en la preparación de referencia.		
C = Cantidad en miligramos por mililitro de clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
Calcular la cantidad de paracetamol ($C_8H_9NO_2$) en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
A_m = Área del pico respuesta de paracetamol en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área del pico respuesta de paracetamol en la preparación de referencia.		
C = Cantidad en miligramos por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		

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