

"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. TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA		
Contienen clorhidrato de tramadol equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de clorhidrato de tramadol (C ₁₆ H ₂₅ NO ₂ · HCl), indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de clorhidrato de tramadol y SRef de compuesto relacionado A de tramadol Clorhidrato de RS, SR-1- (3 - metoxifenil)-2- dimetilamino metil) ciclohexanol. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD.		
A. MGA 0361.		
Preparación de la muestra. Usar la preparación de la muestra como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de referencia. Usar la preparación de referencia como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Procedimiento. Obtener el espectro UV en una celda de 1 cm de longitud de la preparación de la muestra: El espectro de absorción al UV de la preparación de la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
muestra exhibe máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que la preparación de referencia.		
B. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del clorhidrato de tramadol obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
LIBERACIÓN CONTROLADA. MGA 0521, Aparato 1.		
Medio de disolución. Ácido clorhídrico 0.1 N.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de tramadol en ácido clorhídrico 0.1 N que contenga una concentración final de $L/900$ mg/mL, donde L es la cantidad de clorhidrato de tramadol indicado en el marbete.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 16 h, muestrear 10 mL con reposición de volumen a las 2, 4, 8, 10 y 16 h. Filtrar una porción de esta solución a través de un filtro de tamaño de poro de 0.45 μ m, desechando los primeros 4 mL. Determinar las absorbancias de las muestras filtradas y de la preparación de referencia a 271 nm usando medio de disolución como blanco. Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de tramadol ($C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$), en miligramos por mililitro, en las muestras obtenidas a cada tiempo de muestreo por la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \times C$		
Donde:		
A_m = Absorbancia de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Absorbancia de la preparación de referencia.		
C = Concentración de clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<p>Calcular el porcentaje disuelto a cada tiempo de muestro considerando la corrección por la cantidad de muestra extraída en cada muestreo, la reposición de volumen, el volumen de medio y la cantidad etiquetada en el marbete.</p>																				
<p>Tolerancias. El porcentaje de clorhidrato de tramadol ($C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$) disuelto se ajusta a la tabla de aceptación siguiente:</p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="184 565 331 630">Número de muestreo (i)</th> <th data-bbox="331 565 478 630">Tiempo (h)</th> <th data-bbox="478 565 663 630">Cantidad disuelta (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="184 630 331 662">1</td> <td data-bbox="331 630 478 662">2</td> <td data-bbox="478 630 663 662">No más de 15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 662 331 695">2</td> <td data-bbox="331 662 478 695">4</td> <td data-bbox="478 662 663 695">10-40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 695 331 727">3</td> <td data-bbox="331 695 478 727">8</td> <td data-bbox="478 695 663 727">50-85</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 727 331 760">4</td> <td data-bbox="331 727 478 760">10</td> <td data-bbox="478 727 663 760">65-95</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 760 331 792">5</td> <td data-bbox="331 760 478 792">16</td> <td data-bbox="478 760 663 792">No menos de 80</td> </tr> </tbody> </table>	Número de muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad disuelta (%)	1	2	No más de 15	2	4	10-40	3	8	50-85	4	10	65-95	5	16	No menos de 80		
Número de muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad disuelta (%)																		
1	2	No más de 15																		
2	4	10-40																		
3	8	50-85																		
4	10	65-95																		
5	16	No menos de 80																		
<p>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.</p>																				
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</p>																				
<p>Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo: ácido trifluoroacético:agua (20: 0.1: 80), filtrada y desgasificada.</p>																				
<p>Diluyente. Mezcla de metanol y agua (1:4).</p>																				
<p>Solución concentrada de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga aproximadamente 0.05 mg/mL de cada una de las SRef de clorhidrato de tramadol y del compuesto relacionado A de tramadol en diluyente. Disolver en un volumen equivalente al 20 % de la capacidad del matraz volumétrico en metanol. Someter a baño de ultrasonido si fuera necesario y llevar al aforo con agua.</p>																				
<p>Solución de aptitud del sistema. Diluir con diluyente un volumen conocido de la solución concentrada de aptitud del sistema hasta obtener una concentración de 2.5 µg/mL de cada una de las SRef de clorhidrato de</p>																				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
tramadol y de la SRef de compuesto relacionado A de tramadol.		
Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de tramadol que contenga 0.05 mg/mL. Disolver en un volumen equivalente al 20 % de la capacidad del matraz volumétrico en metanol. Someter a baño de ultrasonido si fuera necesario y llevar al aforo con agua.		
Preparación de referencia. Diluir con diluyente un volumen conocido de la preparación de referencia concentrada hasta obtener una concentración de 2.5 µg/mL de la SRef de clorhidrato de tramadol.		
Preparación de la muestra. Pulverizar no menos de 20 tabletas. Transferir una cantidad del polvo equivalente a 300 mg de clorhidrato de tramadol a un matraz volumétrico de 250 mL. Adicionar 50 mL de metanol y calentar en un baño de agua a aproximadamente 60 °C durante 20 min, con agitación intermitente para dispersar el polvo. Someter a baño de ultrasonido durante 10 min. Agregar 100 mL de agua y someter a baño de ultrasonido durante 10 min con agitación intermitente. Agitar el matraz vigorosamente con un agitador mecánico durante 10 min y llevar al aforo con agua. Filtrar a través de un filtro de nailon adecuado. Colectar el filtrado después de descartar los primeros 4 mL.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 216 nm; columna de 10 cm × 2.1 mm; empacada con L1 de 1.7 µm de tamaño de partícula, mantenida a 50 °C, velocidad de flujo de 0.6 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales de la solución de aptitud del sistema (3 µL), registrar la respuesta de los picos. La resolución <i>R</i> entre el compuesto relacionado A de tramadol y el clorhidrato de tramadol no es menor que		

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

Dice	Debe decir	Justificación*								
<p>3.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (3 µL) de la preparación de referencia: La eficiencia de la columna no es menor que 5 000 platos teóricos, el factor de capacidad, k', no es menor que 1.5, el factor de coleo no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 6.0%. Una vez obtenidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, volúmenes iguales (3 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra por medio de la siguiente fórmula:</p>										
$100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$										
<p>Donde:</p>										
<p>F = Factor respuesta relativo de acuerdo a la Tabla 1.</p>										
<p>A_m = Área del pico de cada impureza obtenida en el cromatograma en la preparación de la muestra.</p>										
<p>A_{ref} = Área del pico de clorhidrato de tramadol obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.</p>										
<p>C_m = Concentración nominal de clorhidrato de tramadol en miligramos por mililitro en la preparación de la muestra calculada a partir de las tabletas tomadas y su dilución.</p>										
<p>C_{ref} = Concentración de clorhidrato de tramadol en miligramos por mililitro en la preparación de referencia.</p>										
<p>Tabla 1. Identificación y especificación de impurezas</p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="128 1230 394 1382">Nombre</th> <th data-bbox="394 1230 485 1382">TRR^e</th> <th data-bbox="485 1230 590 1382">FRR^f</th> <th data-bbox="590 1230 709 1382">CA^g No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="128 1382 394 1451">Desmetil tramadol (impureza D)^a</td> <td data-bbox="394 1382 485 1451">0.57</td> <td data-bbox="485 1382 590 1451">1.0</td> <td data-bbox="590 1382 709 1451">0.20</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	TRR ^e	FRR ^f	CA ^g No más de (%)	Desmetil tramadol (impureza D) ^a	0.57	1.0	0.20		
Nombre	TRR ^e	FRR ^f	CA ^g No más de (%)							
Desmetil tramadol (impureza D) ^a	0.57	1.0	0.20							

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

Dice				Debe decir		Justificación*
Compuesto relacionado A de tramadol ^b	0.84	1.0	0.2			
Clorhidrato de tramadol	1.00	—	—			
1,6 Olefina ^c	2.78	3.0	—			
1,2 Olefina ^d	3.28	2.2	—			
Cualquier impureza individual no especificada	—	1.0	0.20			
Impurezas totales	—	—	0.60			
^a 3-{(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-2-[(Dimetilamino)metil]-1-hidroxiciclohexil}fenol ^b Clorhidrato de <i>RS</i> , <i>SR</i> -1- (3-metoxifenil)- 2 - (dimetilaminometil) ciclohexanol). ^c Clorhidrato del 1-(3-metoxifenil)-2- (dimetilaminometil) ciclohexeno-6 (identificar y reportar como una impureza individual no especificada si estuviese presente). ^d Clorhidrato del 1-(3-metoxifenil)-2- (dimetilaminometil) ciclohexeno-1 (identificar y reportar como una impureza individual no especificada si estuviese presente). ^e Tiempo de retención relativo. ^f Factor de respuesta relativo. ^g Criterio de aceptación.						
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.						
Fase móvil. Preparar una mezcla de tetrahidrofurano, ácido trifluoroacético, trietilamina y agua (10:0.1:0.1:90). Mantener el pH en un intervalo de 2.2 a 2.4.						
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la SRef de clorhidrato de tramadol, disolviendo con metanol la cantidad necesaria de la sustancia de referencia en el 20 % del volumen del						

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>matraz en que se está preparando. Someter a baño de ultrasonido de ser necesario y llevar al aforo con agua. Diluir un volumen conocido de la solución anterior con fase móvil hasta obtener una concentración final de aproximadamente 0.13 mg/mL.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir 10 tabletas a un matraz volumétrico de tal capacidad, que al momento de disolver se obtenga una concentración final de aproximadamente 5.2 mg/mL. Disolver las tabletas en un volumen de aproximadamente 20 % de la capacidad del matraz volumétrico de metanol, en un baño de agua a aproximadamente 60 °C durante 60 min, con agitación intermitente. Someter a baño de ultrasonido durante 10 min. Agregar un volumen de aproximadamente 40 % de la capacidad del matraz, de agua y someter a baño de ultrasonido durante 30 min. Si las tabletas aún no se han desintegrado completamente, continuar con el baño de ultrasonido hasta su completa desintegración. Agitar el matraz vigorosamente con un agitador mecánico durante 10 min y llevar al aforo con agua. Centrifugar una porción de la solución y filtrar a través de un filtro de nailon adecuado. Colectar el filtrado después de descartar los primeros 2 mL. Transferir 5.0 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar a volumen con fase móvil. Concentración aproximada de 0.13 mg/mL.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 216 nm; columna de 15 cm x 4.6 mm; empacada, con L11 de 5 µm de tamaño de partícula, mantenida a 40 °C, velocidad de flujo 1 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y obtener sus picos cromatográficos: la eficiencia de la columna no debe ser menor de 2 000 platos teóricos, el factor de coe no mayor que 2.0 y el coeficiente de variación del área de las inyecciones</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
repetidas no mayor que 2.0 %. Una vez cumplidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el área de los picos.		
Calcular la cantidad de clorhidrato de tramadol $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ en la porción de tabletas tomadas por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad por mililitro de clorhidrato de tramadol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Área de clorhidrato de tramadol obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área de clorhidrato de tramadol 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.