

"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*
HIOSCINA, BUTILBROMURO DE. TABLETAS		
Contiene no menos del 92.5 % y no más de 107.5 % 105.0 % de la cantidad de butilbromuro de hioscina $C_{21}H_{30}BrNO_4$, indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM Butilbromuro de hioscina y SRef-FEUM de bromhidrato de hioscina , manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . 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.		
B. MGA 0361. Pesar una cantidad de polvo de tabletas equivalentes a 50 mg de Butilbromuro de hioscina, extraer con 20 mL cloroformo, filtrar, evaporar el filtrado a sequedad y triturar el residuo con 5 mL de acetonitrilo. Evaporar a sequedad y secar el residuo a 50 °C a una presión que no exceda 0.7 kPa durante 1 h.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
El espectro de absorción del residuo corresponde al espectro de absorción de la SRef de Butilbromuro de hioscina.		
HIOSCINA. MGA 0241, CLAR. Fase móvil. Pesar 2.0 g de dodecil sulfato de sodio y disolverlo en una mezcla de 370 mL de ácido clorhídrico 0.001 M y 680 mL de metanol. Solución I. Tomar no menos de 20 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado calcular su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 0.1 g de butilbromuro de hioscina, agregar 10 mL de ácido clorhídrico 0.001 M y someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 15 min, centrifugar y filtrar. Solución II. Preparar una solución de la SRef FEUM de bromhidrato de hioscina al 0.0010 % en ácido clorhídrico 0.001 M. Solución III. Mezclar 10 µL de la solución I con 10 mL de la solución II. Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 210 nm; columna de 25 cm × 4.6 mm empacada con L7 de 10 µm de tamaño de partícula; velocidad de flujo de 2.0 mL/min. Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, (20 µL) de la solución III, obtener los picos respuesta. La prueba no es válida a menos que el factor de resolución entre el pico de hioscina y el pico de butilhioscina sea al menos de 5. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la solución I y de la solución II y obtener los picos respuesta. El área de cualquier pico correspondiente a la hioscina en el cromatograma de la solución I no es mayor que el área del pico principal obtenido con la solución II (0.1 %).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, Capa delgada. Soporte. Gel de sílice 60 F₂₅₄.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Fase móvil. Mezcla de ácido fórmico anhidro:agua:etanol absoluto:diclorometano (0.5:1.5:9:9). Solución reveladora. Preparar una mezcla que contenga volúmenes iguales de una solución de yoduro de potasio en agua al 40 % (m/v) y una solución preparada disolviendo 0.85 g de oxinitrato de bismuto en un mezcla de 10 mL de ácido acético glacial y 40 mL de agua. Diluir un volumen de la mezcla con dos volúmenes de ácido acético glacial y 10 volúmenes de agua y utilizarlo inmediatamente. Preparación de referencia. Solución I. Tomar no menos de 10 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado, pesar y calcular su peso promedio y triturarlas hasta polvo fino. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 20 mg de butilbromuro de hioscina y agitarlo con 5 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 M y centrifugar. Solución II. Diluir tres volúmenes de la solución I a 100 volúmenes con solución de ácido clorhídrico 0.01 M. Solución III. Diluir un volumen de la solución I a 50 volúmenes con solución de ácido clorhídrico 0.01 M. Solución IV. Diluir un volumen de la solución I a 400 volúmenes con solución de ácido clorhídrico 0.01 M. Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 2 µL de las soluciones I, II, III y IV. Dejar correr la fase móvil 4 cm arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaça de la cámara y secarla a 60 °C durante 15 min y rociar con la solución reveladora. Dejar la cromatoplaça secar al aire y rociar nuevamente con una solución de nitrito de sodio al 5 % (m/v) y examinar independientemente. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la solución I tiene un valor de R_f de aproximadamente 0.45 y cualquier mancha secundaria con valores de R_f menores al de la mancha principal, no es más intensas que las		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
manchas obtenidas con la solución II (3 %) y no más de dos de esas manchas son más intensas que las manchas obtenidas en el cromatograma con la solución IV (0.25 %); cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma con la solución I con valor de R_f mayor al de la mancha principal no es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución III (2 %) y no más de una de esas manchas es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución IV (0.25 %).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		
Diluyente. Solución de ácido clorhídrico 0.01 M.		
Fase móvil. Disolver 2.0 g de dodecilsulfato de sodio en una mezcla de ácido clorhídrico 0.001 M: metanol (470:530). Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Pesar 24 mg de ácido trópico, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL disolver y llevar al aforo con diluyente, mezclar. Transferir 10 mL a un matraz volumétrico de 100 mL disolver y llevar al aforo con diluyente. Esta solución contiene 24 µg/mL de ácido trópico.		
Preparación de la muestra 1. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de Butilbromuro de hioscina, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con diluyente y mezclar.		
Preparación de la muestra 2. Transferir 2.0 mL de la preparación de la muestra 1 a un matraz volumétrico de 100 mL diluir y llevar al aforo con diluyente.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 210 nm; columna de 15.0 cm x 4.6 mm; empacada con L7, (con recubrimiento de un polímero de octilsilil amorfo organosilica) de 5 µm, mantenida a 40 °C, velocidad de flujo 2.0 mL/min.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Dejar correr el cromatograma dos veces el tiempo de retención del pico principal.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo-(20 µL) de la preparación de referencia, y de las preparaciones de las muestras, obtener el cromatograma correspondiente bajo las siguientes condiciones el tiempo de retención relativo de Butilbromuro de hioscina de 5.5 min para el ácido trópico de 0.2 y para la impureza G cerca de 1.7.		
La prueba no es válida si en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra 1 el tiempo de retención de Butilbromuro de hioscina no está entre 5 y 6 min-y el cromatograma obtenido con la solución de ácido trópico el pico principal no está entre 0.6 y 1.6. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar por separado volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de las muestras, obtener sus correspondientes cromatogramas.		
En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra, el área de cualquier pico correspondiente al ácido trópico, no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2, Q = 70 %. Solución de pentanosulfonato de sodio 0.005 M. Disolver 192.21 mg de 1-pentanosulfonato de sodio en 200 mL de agua grado cromatográfico, mezclar y filtrar a través de una membrana de 0.45 µm. Fase móvil. Acetonitrilo:solución de 1-pentanosulfonato de sodio 0.005 M:trietilamina (60:40:0.03). Mezclar 300 mL de acetonitrilo previamente filtrado con 0.15 mL de trietilamina, agitar durante 5 min, adicionar los 200 mL de la solución de pentanosulfonato de sodio 0.005 M y agitar durante 10 min, dejar reposar hasta temperatura ambiente, determinar el pH y ajustarlo si es necesario a pH		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
9.6 ± 0.3 con una mezcla de ácido clorhídrico:agua (50:50). Agitar esta solución durante 5 min y burbujear helio durante 3 min o desgasificar. Preparación de referencia. Pesar una cantidad de SRef FEUM de butilbromuro de hioscina equivalente a 16 mg de butilbromuro de hioscina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con agua desgasificada, mezclar. Pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 16 µg/mL de butilbromuro de hioscina. Procedimiento. Colocar las tabletas en el aparato, usar 600 mL de agua desgasificada como medio de disolución, accionar el aparato a 50 rpm durante 30 min, inmediatamente filtrar una porción del medio de disolución, o centrifugar a 2 500 rpm durante 10 min. Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda 254 nm; precolumna de 1 cm × 4.6 mm, empacada con L1 de 3 µm de diámetro; columna de 7 cm × 4.6 mm, empacada con L1 de 3 µm de tamaño de partícula. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, volúmenes iguales (60 µL) de la preparación de referencia y de agua desgasificada, ajustar los parámetros de operación y calcular el factor de respuesta promedio, hasta que el coeficiente de variación sea de 1.5 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (60 µL) de agua desgasificada, de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de butilbromuro de hioscina disuelto, por medio de la siguiente fórmula:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde: <i>C</i> = Cantidad por mililitro de butilbromuro de hioscina en la preparación de referencia. <i>D</i> = Factor de dilución. <i>A_m</i> = Área del pico obtenida en el cromatograma con las preparaciones de la muestra. <i>A_{ref}</i> = Área del pico obtenida en el cromatograma con las preparaciones de referencia. <i>M</i> = Cantidad de butilbromuro de hioscina indicada en el marbete.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 75 %.		
Medio de disolución. Ácido clorhídrico 0.001 M.		
Solución A. Pesar 2.5 g de heptanosulfonato de sodio monohidratado pasar a un matraz de 1 000 mL disolver con 720 mL de una solución ortofosfato de potasio dihidrogenado al 0.908 % (m/v) y 60 mL de una solución de hidrógeno ortofosfato de disodio 1.188 % (m/v). Mezclar.		
Fase móvil. Solución A:acetonitrilo (780:240). Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Pesar 20 mg una cantidad de SRef de Butilbromuro de hioscina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL disolver y llevar al aforo con ácido clorhídrico 0.001 M y mezclar pasar una alícuota de 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar aforo con ácido clorhídrico 0.001 M y mezclar, esta solución contiene 20 µg/mL.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL de medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción de la solución, a través de un filtro de membrana de 0.45 µm, realizar las diluciones necesarias con medio de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
disolución para tener una solución que contenga 20 µg/mL.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 210 nm; columna de 12.5 cm x 4.0 mm; empacada con L1 de 5 µm, velocidad de flujo 2.0 mL/min.		
Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia, el coeficiente de variación de inyecciones repetidas no es mayor del 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar por separado volúmenes iguales de (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes. Determinar el porcentaje de C ₂₁ H ₃₀ BrNO ₄ disuelto, utilizando de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 C \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{C_m}$		
Donde:		
A _m = Área del pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A _{ref} = Área del pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
C = Cantidad de butilbromuro de hioscina por mililitro en la preparación de referencia.		
C _m = Concentración nominal de la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil, condiciones del equipo, solución III. Usar las descritas en la prueba para <i>Hioscina</i> .		
Fase móvil. Disolver 2.0 g de dodecilsulfato de sodio en una mezcla de ácido clorhídrico 0.001 M: metanol (370:680). Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef FEUM de butilbromuro de hioscina que contenga		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
0.04 % de butilbromuro de hioscina en una solución de ácido clorhídrico 0.001 M.		
Preparación de referencia. Pesar 0.04 g de la SRef-FEUM de Butilbromuro de hioscina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL disolver y llevar al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.001 M, mezclar. Esta solución contiene 0.4 mg/mL de Butilbromuro de hioscina.		
Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, eliminar la cubierta si fuera necesario, con un método adecuado , calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 40 mg de Butilbromuro de hioscina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de solución de ácido clorhídrico 0.001 M y someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 15 min. Llevar al aforo con una solución de ácido clorhídrico 0.001 M, centrifugar y filtrar para obtener un filtrado claro.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, columna de 25 cm × 4.6 mm; empacada con L7 de 10 µm, a una longitud de onda de 210 nm, velocidad de flujo 2.0 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la solución III. Obtener los picos respuesta. La prueba no es válida a menos que el factor de resolución entre el pico de hioscina y el pico de butilhioscina no es menor de 5.		
Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular la cantidad de $C_{21}H_{30}BrNO_4$, en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
C = Cantidad de Butilbromuro de hioscina por mililitro en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Área obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = 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.