

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

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 2020, 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*
CLOZAPINA. TABLETAS		
Contiene no menos del 95.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{18}H_{19}ClN_4$, indicada en el marbete.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. 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, según se indica en la <i>Valoración</i> .		
B. MGA 0241, Capa delgada. Proceder como se indica en la prueba de <i>Sustancias relacionadas</i> . La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en R_F , color, extinción de la fluorescencia y reacción de color con la mancha obtenida con la solución I de la preparación de referencia.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, <i>Capa delgada.</i> Soporte. Gel de sílice 60F₂₅₄. Fase móvil. <i>n</i>-Heptano:cloroformo:etanol absoluto:hidróxido de amonio (30:30:30:1). Preparación de referencia: Solución I. Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 20 mg de clozapina, pasar a un matraz volumétrico de 5 mL, disolver y llevar al aforo con una mezcla de cloroformo:metanol (8:2) y mezclar. Esta solución contiene 4.0 mg/mL de clozapina. Solución II. Pasar una alícuota de 0.5 mL de la solución I a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con una mezcla de cloroformo:metanol (8:2) y mezclar. Esta solución contiene 0.02 mg/mL de clozapina. Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas y triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de clozapina, pasar a un matraz Erlenmeyer de 125 mL y adicionar una alícuota de 25 mL de una mezcla de cloroformo:metanol (8:2), agitar mecánicamente durante 15 min y filtrar. Revelador. SR de Dragendorff II. Solución reveladora. Disolver de 2.0 a 2.1 g de dimetilaminoacinaldehído en una mezcla de 100 mL de solución de ácido clorhídrico 6.0 N y 100 mL de alcohol. Esta solución es estable durante 1 mes a 2 meses, almacenada entre 5 y 10 °C.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Procedimiento. Aplicar por separado a 2 cromatoplasmas, en carriles separados y en forma de banda larga de 1.0 cm a 1.5 cm, 25 µL de la solución I y 25 µL de la solución II de la preparación de referencia y 25 µL de la preparación de la muestra, dejar secar. Colocar las cromatoplasmas en una cámara y dejar correr la fase móvil $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación, retirarlas de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire frío. Observar bajo lámpara de luz UV a 254 nm y comparar con el diagrama 4, estimar la proporción del producto de degradación 1 (producto 543-82) por comparación de la mancha en la solución II de la preparación de referencia. Si es necesario, preparar y repetir la prueba con soluciones de referencia adicionales, con el fin de determinar la proporción de los productos de degradación. Rociar una de las cromatoplasmas con el revelador y enseguida con una solución de peróxido de hidrogeno al 3.0 % (m/m), observar y comparar con el diagrama 5. Rociar la otra cromatoplasma con una solución de ácido clorhídrico 1 N y enseguida con la solución reveladora, calentar de 103 a 105 °C durante 5 a 10 min y comparar con el diagrama 6. Si la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia no es claramente visible después del tratamiento con el revelador y la solución de peróxido de hidrogeno, repetir el cromatograma. Si se obtienen otras manchas se aclara su origen. Si son productos de degradación		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
estimar su proporción por comparación con la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia o con las soluciones de la preparación de referencia adicional observadas bajo lámpara de luz UV a 254 nm. Cualquier mancha obtenida en los cromatogramas con la preparación de la muestra, diferente de la mancha principal, no es más grande ni más intensa, que la mancha obtenida con la solución II de la preparación de referencia, lo que corresponde a no más del 0.5 % y la suma total de dichas manchas no es mayor que el 1.0 %.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Si el ingrediente activo, constituye menos del 50 % del peso total del preparado farmacéutico, realizar la prueba. Fase móvil, condiciones del equipo y procedimiento. Según se indica en la <i>Valoración</i>. Preparación de referencia. Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 20 mg de clozapina, disolver con una alícuota de 10 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.05 N y adicionar 30 mL de metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL y aforar con una mezcla de metanol:agua (8:2), mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 100 µg/mL de clozapina. Preparación de la muestra. Colocar cada tableta por separado, en un vaso de precipitados de 300 mL, adicionar una alícuota de 50 mL de		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
solución de ácido clorhídrico 0.05 N, tapar con un vidrio de reloj y agitar mecánicamente hasta que la tableta se desintegre. Adicionar 150 mL de metanol, agitar durante 15 min y filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio GF/C o equivalente, desechar los primeros 10 mL del filtrado. Transferir una alícuota del filtrado equivalente a 2.5 mg de clozapina a un matraz volumétrico de 25 mL, aforar con la mezcla de metanol:agua (8:2) y mezclar. Calcular la cantidad de clozapina por tableta, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde: C = Cantidad por mililitro de la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 1. Q=75 %. Preparación de referencia. Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida equivalente a 10 mg de clozapina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con el medio de disolución, mezclar. Esta solución contiene 100 µg/mL de clozapina. Medio de disolución. Pesar 2.0 g de hidróxido de sodio, transferir a un matraz volumétrico de		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
1 000 mL, adicionar 600 mL de agua y disolver. Determinar el pH como se indica en el <u>MGA 0701</u>, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial, y llevar al aforo con agua y mezclar. Fase móvil. Metanol:agua:triethylamina (70:30:0.08) filtrar y desgasificar. Condiciones del equipo. Detector de luz UV, longitud de onda de 257 nm; columna de 4 mm × 25 cm, empacada con L7; velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 1 000 mL del medio de disolución y accionarlo a 100 rpm durante 30 min, inmediatamente filtrar una porción de la solución de la muestra. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el tiempo de retención para clozapina es aproximadamente de 6.7. Una vez ajustados 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 correspondientes cromatogramas y calcular el porcentaje de clozapina disuelto, por medio de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde: C = Cantidad por mililitro de clozapina en la		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. M = Cantidad de clozapina indicada en el marbete. A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Fase móvil. Metanol:agua:triethylamina (80:20:0.075) mezclar, filtrar y desgasificar. Solución de aptitud. Pesar 10 mg de clozapina de pureza conocida, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver en 5.0 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N y calentar a $90 \pm 5^\circ\text{C}$, durante 2 h. Adicionar 15 mL de agua, mezclar, llevar al aforo con metanol y mezclar. Preparación de referencia. Pesar una cantidad de clozapina de pureza conocida, equivalente a 12.5 mg, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 80 mL de metanol, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 125 mg/mL 125 µg/mL de clozapina. Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 25 mg de clozapina, pasar a un matraz volumétrico de 200 mL y adicionar 160 mL de metanol, someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 10 min y agitar mecánicamente durante 15 min, aforar con agua y mezclar, filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio GF/C o		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
equivalente y descartar los primeros 10 mL del filtrado. Condiciones del equipo. Detector de luz UV, longitud de onda de 257 nm; columna de 4 mm × 25 cm, empacada con L7 de 10 µm de diámetro; velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por quintuplicado, volúmenes iguales (10 µL) de la solución de aptitud y registrar los picos respuesta, el coeficiente de variación del pico de clozapina no es mayor del 1.0 %, está separado de otros picos y desciende a la línea base. El tiempo de retención para clozapina es de 5.5. Una vez ajustados 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. Calcular la cantidad de clozapina en la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde: C = Cantidad por mililitro de clozapina en la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"
DIAGRAMA 4.

Detección: Luz ultravioleta
Fondo: Verde claro

Preparación de Referencia Solución I	Preparación de la Muestra	Preparación de Referencia Solución II	Número de Mancha	Valor de Retención Relativo (aprox.)	Extinción De la Fluorescencia	Sustancia
			1	1.3	Positiva (oscura)	Producto de degradación (543-82)(1)
			2	1.0	Positiva (oscura)	Clozapina $R_F \approx 0.5$
			3	0.3	Positiva (oscura)	Subproducto (545-82)(2)
			4	0.0	Positiva (oscura)	(3)
A	B					
100	100	0.5	Cantidad aplicada (μg)			
100	100	0.5	Porcentaje equivalente			

A: Mancha inicial de clozapina(3)

B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

DIAGRAMA 5.

Detección: Solución de prueba de reactivo de Dragendorff/solución de peróxido de hidrógeno
Fondo: Blanco o amarillo tenue

Preparación de Referencia Solución I	Preparación de la Muestra	Preparación de Referencia Solución II	Número de Mancha	Valor de Retención Relativo (aprox.)	Color	Sustancia
			1	1.0	Pardo	Clozapina $R_F \approx 0.5$
			2	0.3	Pardo	Subproducto (545-82)(2)
	 ₍₄₎	—	3	0.0	Pardo	(3)
A	B					
100	100	0.5	Cantidad aplicada (µg)			
100	100	0.5	Porcentaje equivalente			

A: Mancha inicial de clozapina(3)

B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

DIAGRAMA 6.

Detección: Solución reveladora
Fondo: Amarillento

Preparación de Referencia Solución I	Preparación de la Muestra	Preparación de Referencia Solución II	Número de Mancha	Valor de Retención Relativo (aprox.)	Color	Sustancia
			1	1.0	Rojo-violeta	Clozapina $R_f \approx 0.5$
			2	0.0	Pardo-rojo Rojo-violeta	(3)
A	B					
100	100	0.5	Cantidad aplicada (µg)			
100	100	0.5	Porcentaje equivalente			

A: Mancha inicial de clozapina(3)

B: Mancha inicial de polivinilpirrolidona y clozapina (3)

Claves para la interpretación de los tres cromatogramas:

Ligeramente visible o ausente.

(1) Producto de degradación cuya proporción se determina.

(2) Subproducto cuya proporción no se estima.

(3) La mancha inicial de la clozapina se origina a partir de una ligera degradación durante la aplicación sobre la placa. La formación de esta mancha inicial puede prevenirse casi completamente, si la aplicación se lleva a cabo bajo una corriente de nitrógeno y la placa se desarrolla inmediatamente.

(4) Mancha producida por la oxidación de los excipientes.

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