

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

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 agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, 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, México, D.F. Fax: 5207 6890
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

RESERPINA. TABLETAS

Contienen reserpina equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{33}H_{40}N_2O_9$, indicada en el marbete.

SUSTANCIA DE REFERENCIA. Reserpina, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

ENSAYOS DE IDENTIDAD

A. MGA 0241. CLAR. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma para el pico principal con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia, como se indica en la *Valoración*.

~~B. MGA 0361. SE ELIMINA LA PRUEBA~~

B. Evaporar 2 mL de la preparación de la muestra 2 obtenida en la determinación de *Otros alcaloides*, en un tubo de ensayo a sequedad, agregar al residuo 0.5 mL de ácido acético glacial y agitar por 1 o 2 min, adicionar 1.0 mL de solución de vainillina (1:50) en ácido clorhídrico. Se produce un color rosa que cambia dentro de pocos minutos a color rojo-violeta profundo o por calentamiento de la solución durante 10 o 20 s.

DISOLUCIÓN. MGA 0291. Aparato 1. Q = 75 %.

Nota: no sustituir filtros de membrana por filtros de papel, donde la filtración de soluciones conteniendo reserpina es indicada.

Medio de disolución. Solución de ácido acético 0.1 N.

Solución de ácido p-toluensulfónico. 10 mg/mL de ácido p-toluensulfónico en ácido acético glacial.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRref de reserpina en ácido acético glacial que contenga 0.1 µg/mL de reserpina.

Preparación de la muestra. Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL del medio de disolución accionarlo a 100 rpm durante 45 min, filtrar inmediatamente un volumen de esta solución, pasar una alícuota de la solución del filtrado que contenga alrededor de 11 mg de reserpina a un embudo de separación de 125 mL. Extraer con tres porciones de 10 mL de cloroformo cada una, coleccionar los extractos en un matraz

volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con ácido acético glacial y mezclar.

Procedimiento. Pasar por separado a correspondientes tubos de 50 mL provistos de tapón, alícuotas de 10 mL de la preparación de referencia, de la preparación de la muestra y 10 mL de ácido acético que servirá como blanco de ajuste, agregar 10.0 mL de la solución de ácido p-toluensulfónico, insertar el tapón y mezclar suavemente. Colocarlos en un baño de vapor durante 10 min, removerlos del baño de vapor y enfriar. Determinar la intensidad de fluorescencia en un espectrofotómetro adecuado de la solución de referencia y de la solución de la muestra como se indica en el *MGA 0341*, a una longitud de onda de excitación de 390 nm y medir la fluorescencia a una longitud de onda de emisión de alrededor de 480 nm, usando el blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de reserpina disuelta por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100CD \left(\frac{I_m}{I_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de reserpina en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

M = Cantidad de reserpina indicada en el marbete.

I_m = Intensidad de fluorescencia obtenida con la solución de la muestra.

I_{ref} = Intensidad de fluorescencia obtenida con la solución de referencia.

UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.

~~**DESINTEGRACIÓN. MGA 0261. SE ELIMINA LA PRUEBA**~~

OTROS ALCALOIDES. MGA 0241, Columna. El resultado obtenido no difiere del resultado obtenido en la *Valoración* por más del 6 %.

Soporte. Tierra de sílice lavada con ácido.

Tubo cromatográfico. Tubo de 20 cm de longitud y 22 mm de diámetro, insertar en la parte inferior una pequeña torunda de lana de vidrio previamente lavada con cloroformo y secada al aire.

Columna cromatográfica. Mezclar en un vaso de precipitados de 100 mL, 1 g del soporte con 0.5 mL de solución de bicarbonato de sodio al 2 % (m/v) recientemente preparada hasta que la mezcla se encuentre uniformemente húmeda y fluida; pasar al tubo cromatográfico y apisonar ligeramente con una varilla de vidrio hasta obtener un espesor de alrededor de 7 a 9 mm. Mezclar uniformemente 1 g de tierra de sílice lavada con ácido con 0.5 mL de solución de ácido cítrico al 0.5 % (m/v) recientemente preparada, pasar la mezcla al tubo cromatográfico y apisonar ligeramente con una varilla de vidrio. Mezclar uniformemente 1 g del soporte con 0.5 mL

de agua pasar al tubo cromatográfico y apisonar ligeramente con una varilla.

Mezcla de blanco. Mezclar 2 g del soporte con 1 mL de dimetilsulfóxido, agitar hasta que la masa se encuentre uniformemente humedecida y libre de grumos.

Solución blanco. Pasar la mezcla del blanco a través de un embudo a la columna cromatográfica. Limpiar el vaso con 1 g del soporte y pasar a través del embudo al tubo. Frotar el vaso y embudo con una porción de lana de vidrio previamente lavada con cloroformo y secada al aire, colocar la lana de vidrio en el tubo y presionar hacia abajo con la varilla de vidrio, de tal forma que la altura de la columna abarque entre 55 y 65 mm. Lavar el vaso, la varilla de vidrio y el embudo con la primera porción de cloroformo empleado para eluir la muestra. Eluir la muestra con 45 mL de cloroformo. (*Nota:* una columna bien empacada eluye de 4 a 8 min). Colectar el eluato en un matraz volumétrico de 50 mL que contenga 14 mL de metanol. Lavar la punta de la columna con cloroformo y llevar al aforo con cloroformo y mezclar.

Preparación de referencia concentrada. (Usar material de bajo actinio para esta solución). Pesar 10 mg de la SRef de reserpina pasar a un vaso de precipitado de 50 mL, disolver con 0.1 mL de cloroformo, agregar 12 mL de metanol previamente calentada a 50 °C y mezclar. Pasar la mezcla a un matraz volumétrico de 100 mL con ayuda de metanol caliente, enfriar la solución a temperatura ambiente, llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 100 µg/mL de reserpina.

Preparación de referencia. (Usar material de bajo actinio para esta solución). Pasar una alícuota de 2 mL de la preparación de referencia concentrada a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar cloroformo alrededor del 72 % del volumen del matraz y llevar al aforo con metanol, mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de reserpina.

Preparación de la muestra 1. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pasar por un tamiz malla 60. Pesar una cantidad de polvo equivalente a 1 mg de reserpina pero no más de 1 g del polvo, pasar a un vaso de precipitado de 150 mL, mezclar en seco el polvo con 500 mg del soporte, agregar 1 mL de dimetilsulfóxido y mezclar, agitar perfectamente hasta que la masa se encuentre uniformemente humedecida y libre de grumos, dejar reposar la mezcla durante 5 min. Agregar otros 500 mg del soporte y mezclar perfectamente, adicionar más soporte para completar un total de 2 g y dispersar completamente en la masa.

Preparación de la muestra 2. Pasar la preparación de la muestra 1 a través de un embudo a la columna y proseguir como se indica en la preparación de la solución blanco a partir de "...Limpiar el vaso con 1 g del soporte..." Lavar la punta de la columna con cloroformo y llevar al aforo con cloroformo y mezclar.

Procedimiento. Determinar el espectro de absorción ultravioleta de la preparación de la muestra 2 entre 255 y 350 nm, usando la solución blanco en la celda de referencia. De igual manera determinar el espectro de absorción

ultravioleta de la preparación de referencia, usando una solución de cloroformo:metanol (3.6:1.4) como blanco. Los dos espectros son similares y el cociente de las absorbancias A268/A295 para la preparación de la muestra 2 no debe diferir por más de 4.0 % del correspondiente cociente para la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de C₃₃H₄₀N₂O₉ en la porción de tableta tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) 100$$

Donde:

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra 2 a la máxima absorción de 268 nm aproximadamente.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia a la máxima absorción de 268 nm aproximadamente.

VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.

Fase móvil. Acetonitrilo:solución de cloruro de amonio al 1 % (m/v) (1:1). El pH de la solución resultante es alrededor de 5.6.

Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de reserpina en fase móvil que contenga 10 µg/mL de reserpina.

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 1.0 mg de reserpina, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 80 mL de fase móvil, agitar hasta disolución y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Filtrar a través de un filtro de 0.8 µm de porosidad.

Condiciones del equipo. Columna de 25 cm × 4.6 mm empacada con L1, detector de luz UV a una longitud de onda de 268 nm, velocidad de flujo 1.5 mL/min.

Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta, la eficiencia de la columna no es menor que 1500 platos teóricos, el factor de coe no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de C₃₃H₄₀N₂O₉ en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \frac{A_m}{A_{ref}}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de reserpina en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra

A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.