

"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

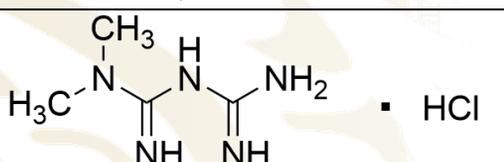
Correo electrónico: [consultas@farmacoepa.org.mx](mailto:consultas@farmacoepa.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>METFORMINA, CLORHIDRATO DE</b></p> 		
<p>C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub> · HCl      MM 165.62 1,1-Dimetilbiguanida      [1115-70-4] monoclorhidrato</p>		
<p>Contiene no menos de 98.5 % y no más de 101.0 % de clorhidrato de metformina, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> SRef-FEUM de clorhidrato de metformina. <del>SRef-FEUM de Compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina el compuesto relacionada A de metformina es una cianoguanidina).</del> Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>DESCRIPCIÓN.</b> <del>Cristales blancos.</del> Polvo cristalino blanco.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en acetona y cloruro de metileno.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de clorhidrato de metformina.		
<b>B. MGA 0511.</b> Una solución de la muestra da reacción positiva a la prueba de identidad para cloruros.		
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN.</b> MGA 0471. Entre 222 y 226 °C.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0121. Preparar una solución en agua al 10 %. La solución es clara.		
<del>Disolver 2.0 g de muestra en agua y diluir a 20 mL con el mismo disolvente. La solución es clara.</del>		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0181. Método II. El color de la solución <del>obtenida en el ensayo en la prueba</del> de <i>Aspecto de la solución</i> , no excede al de la solución de referencia B9.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. <del>Límites de aceptación:</del> No más de 0.02 % del compuesto relacionado A de metformina, No más de 0.1 % de cualquier otra impureza y no más de 0.5 % del total de impurezas. <b>Fase móvil.</b> <del>Preparar una solución en agua que contenga 17 g de fosfato de amonio monobásico,</del>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3.0; mezclar, filtrar y desgasificar.</del>		
Preparar una solución que contenga 17 g/L de fosfato de amonio monobásico en agua, ajustar con ácido fosfórico a un pH de $3.0 \pm 0.5$ ; mezclar, filtrar y desgasificar.		
<b>Preparación de la muestra.</b> <del>Transferir 500 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL disolver, llevar a volumen con la fase móvil y mezclar.</del>		
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 5.0 mg/mL de la muestra en fase móvil.		
<del><b>Preparación de la muestra A.</b> Transferir 1.0 mL de la preparación de la muestra, a un matraz volumétrico de 10 mL diluir con fase móvil a volumen y mezclar. Pasar 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar.</del>		
<b>Preparación de la muestra diluida</b> Preparar una solución a partir de la preparación de la muestra que contenga 0.005 mg/mL de Clorhidrato de Metformina, en fase móvil.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef FEUM de compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina) en agua, que contenga una concentración de 0.2 mg/mL. <del>Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar. A partir de la preparación anterior preparar una solución que contenga 0.001 mg/mL</del>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de SRef FEUM de compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina), en fase móvil.		
<b>Preparación para la aptitud del sistema de resolución.</b> Preparar una solución en agua que contenga 0.25 mg/mL de clorhidrato de metformina y 0.1 mg/mL de melamina-melanina en agua. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con fase móvil y mezclar.		
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 218 nm y columna de 4.6 mm x 25 cm, con empaque L9. Velocidad de flujo de 1.0 a 1.7 mL/min. y una columna L9 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 a 1.7 mL/minuto.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 20 µL de la preparación para aptitud del sistema de resolución, desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución R entre la melamina y la metformina no es menor de 10.0.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación referencia y de las preparaciones de la muestra, registrar el cromatograma por no menos del doble del tiempo de retención de la metformina, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos diferentes del pico principal. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de metformina en la muestra por medio de la siguiente fórmula:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$100 \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
$C_m$ = Concentración en miligramos por mililitro de la muestra en la preparación de la muestra.		
$C_{ref}$ = Concentración en miligramos por mililitro de SRef Compuesto relacionado A de la metformina en la preparación de referencia.		
$A_m$ = Área bajo el pico correspondiente al compuesto relacionado A de metformina en la preparación de muestra.		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación referencia.		
Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza encontrada en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:		
$0.1 \left( \frac{A_i}{A_{mD}} \right)$		
$0.1 \left( \frac{A_i}{A_{mD}} \right)$		
Donde:		
$A_i$ = Área bajo el pico de la impureza individual obtenido en el cromatograma con la preparación de muestra.		
$A_{mD}$ = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra <b>A diluida</b> .		
<b>LIMITÉ DE NITROSAMINAS.</b> Las impurezas, <b>-N-nitrosodimetilamina (NDMA) y -N-nitrosodietilamina (NDEA)</b> , son potencialmente carcinogénicas por lo que debe asegurarse que durante su proceso de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
fabricación no se generen y no deberán exceder los límites especificados para cada una de las impurezas. Utilizar el método más adecuado para su cuantificación, el cual deberá estar validado. Contiene no más de 0.100 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA).		
<b>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671.</b> No más de 0.5 %. Secar a 105 °C durante 5 h.		
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 00751.</b> No más de 0.1 %.		
<b>METALES PESADOS. MGA 0561. Método I.</b> No más de 10 ppm. Disolver 2.0 g de muestra en agua y diluir a 20 mL con el mismo disolvente; utilizar 12 mL de esta solución. <del>satisfacen las especificaciones para metales pesados.</del>		
<b>VALORACIÓN. MGA 0991. Titulación directa.</b> Disolver 60 mg de la muestra en 4.0 mL de ácido fórmico anhidro y adicionar 50 mL de anhídrido acético. Titular potenciométricamente con solución de ácido perclórico 0.1 N. Realizar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de ácido perclórico 0.1 N equivale a 8.28 mg de clorhidrato de metformina.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.		

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