

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2021, 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.

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*
LEVONORGESTREL. TABLETAS		
Contienen una cantidad de levonorgestrel equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de C ₂₁ H ₂₈ O ₂ , indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Levonorgestrel y SRef-FEUM de etinilestradiol, 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 0471. No más de 220 °C. En caso necesario, eliminar la cubierta de no menos de 20 tabletas, pesar, calcular el peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pasar una porción del polvo,		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>equivalente a 4 mg de levonorgestrel a un matraz cónico. Agregar 250 mL de una mezcla de isooctano:cloroformo (3:1). Someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 3 y 30 min con agitación mecánica. Filtrar y evaporar el filtrado hasta sequedad, usando un evaporador rotatorio con vacío. Disolver el residuo en 3 mL de cloroformo y transferir, con ayuda de una pipeta, a un embudo de separación de 60 mL que contenga 18 mL de isooctano. Enjuagar el evaporador rotatorio con 3 mL de cloroformo y agregar este enjuague al embudo. Adicionar 10 mL de solución de hidróxido de sodio 1 N, agitar vigorosamente y dejar separar las capas. Desechar la fase acuosa y filtrar la capa orgánica a través de 3 g de sulfato de sodio anhidro sobre papel filtro, recibiendo el filtrado en un vaso de precipitados de 50 mL. Enjuagar el filtro con varias pequeñas porciones de la mezcla de isooctano:cloroformo, filtrar y reunir en el vaso. Evaporar a sequedad en un baño de vapor bajo nitrógeno. Disolver el residuo en 1 ó 2 mL de tolueno caliente. Transferir con una pipeta a un vaso pequeño. Reducir el volumen de la solución hasta 0.1 mL con calentamiento y bajo nitrógeno. Desprender los cristales que se depositan en las paredes del vaso para que se redisuelvan. Almacenar el vaso a 4 °C durante la noche para que cristalice. Utilizando una pipeta, retirar cuidadosamente el líquido y desecharlo. Enjuagar los cristales con dos porciones de 0.5 mL de éter anhidro y desechar los enjuagues. Secar</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
los cristales en el desecador con vacío, a 60 °C durante 4 h. Determinar el punto de fusión (clase I) de los cristales de levonorgestrel así obtenidos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Tabletas sin cubierta.		
Q = 80 %, tabletas con cubierta Q = 60 %.		
Fase móvil. Acetonitrilo:agua (60:40), filtrada y desgasificada.		
Medio de disolución. Agua conteniendo 5 µg/mL de polisorbato 80.		
Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 12 mg de levonorgestrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con etanol al 95 % (v/v), mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el medio de disolución y mezclar. Diluir una alícuota de la solución en medio de disolución para tener una concentración similar a la de la muestra.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 247 nm; columna de 15 cm × 4 mm, empacada con L7; velocidad de flujo de 1 mL/min.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 500 mL del medio de disolución, accionarlo a 75 rpm durante 60 min, filtrar inmediatamente una porción de 15 mL (a través de un filtro de polivinilideno, descartar los primeros 10 mL del filtrado). Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (400 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>el coeficiente de variación, el cual no es mayor que 3.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (400 µL) de la preparación de referencia y de preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de levonorgestrel disuelto, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\frac{100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad de levonorgestrel por mililitro en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>M = Cantidad de levonorgestrel indicada en el marbete.</p>		
<p>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo:metanol:agua (350:150:450), filtrada y desgasificada.</p>		
<p>Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de levonorgestrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con la fase móvil, mezclar. Pasar</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>una alícuota de 3 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 3 µg/mL de levonorgestrel.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Eliminar la cubierta, si fuera necesario, de cada tableta por un método adecuado, pasar a un tubo de centrifuga, adicionar una cantidad exactamente medida de la fase móvil, para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia, someter a la acción de un baño de ultrasonido hasta desintegrar, agitar mecánicamente durante 20 min y centrifugar, usar el líquido claro sobrenadante.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 215 nm; columna de 15 cm × 4.6 mm, empaquetada con L7 de 5 a 7 µm; velocidad de flujo de 1 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación el cual no es mayor que 2.0. Una vez ajustados los parámetros, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 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 levonorgestrel por tableta, por medio de la siguiente fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad de levonorgestrel por mililitro 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.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		
Impureza individual no más de (1 %) , impurezas totales no más de (2 %) .		
Fase móvil. Metanol:acetonitrilo:agua (100:240:500).		
Preparación de la muestra.		
<p>Solución 1. Tomar no menos de 20 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado, pesarlas y calcular su peso promedio, triturarlas hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 0.18 mg de levonorgestrel, pasar a un tubo de ensayo, adicionar una alícuota de 5 mL de una mezcla de metanol:agua. (1:1) mezclar, someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 30 min, agitar vigorosamente durante 15 min, centrifugar y usar el líquido sobrenadante.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución 2. Transferir 1 mL de la solución 1 de la preparación de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con una mezcla de metanol:agua (1:1), mezclar.</p>		
<p>Solución 3. Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de levonorgestrel y de la SRef-FEUM de etinilestradiol en una mezcla de metanol:agua (1:1) que contenga 40 µg/mL de levonorgestrel y 40 µg/mL de etinilestradiol respectivamente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Columna de acero inoxidable de 25 cm × 4.6 mm, empacada con gel de sílice octadecilsilil de 5 µm, temperatura de 30 °C, detector de luz UV a una longitud de onda de 220 nm, velocidad de flujo 1.2 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado, repetidas veces volúmenes iguales (200 µL) de la solución 1 y 2 de la preparación de la muestra y de la solución 3 preparación de referencia. Para cada solución dejar el procedimiento cromatográfico para dos veces el tiempo de retención del levonorgestrel. La prueba se invalida a menos que en el cromatograma obtenido en la solución 3 preparación de referencia, el factor de resolución entre los picos debido a etinilestradiol y levonorgestrel es menor que 12.</p>		
<p>En el cromatograma obtenido con la solución 1 de la preparación de la muestra, el área de cualquier pico secundario no es mayor que el área del pico principal obtenido en el cromatograma con la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>solución 2 de la preparación de la muestra y la suma de las áreas de cualquiera de los picos mencionados no es mayor que el doble del área del pico principal obtenido en el cromatograma con la solución 2 de la preparación de la muestra.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Condiciones del equipo y Fase móvil. Proceder como se indica en <i>Uniformidad de contenido</i>.</p>		
<p>Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de levonorgestrel. Pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con la fase móvil, mezclar. Pasar una alícuota de 15 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 15 µg/mL de levonorgestrel.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Eliminar la cubierta, si fuera necesario, por un método adecuado, de un número de tabletas, equivalente a 1.5 mg de levonorgestrel, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar fase móvil casi hasta el aforo, someter a la acción de ultrasonido hasta desintegración completa, agitar mecánicamente durante 20 min, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Centrifugar y usar la solución clara sobrenadante.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor que 2.0. Una vez ajustados los</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C₂₁H₂₈O₂, en la muestra por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad de levonorgestrel por mililitro en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		

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