

"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.

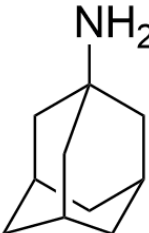
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

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

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>AMANTADINA, CLORHIDRATO DE</b></p>  <p>• HCl</p>		
<p>C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N · HCl                      MM 187.71</p> <p>Clorhidrato de 1-adamantanamina</p> <p>Clorhidrato de triciclo [3,3,1,1<sup>3,7</sup>]decan-1-amina                      [665-66-7]</p>		
<p>Contiene no menos de <del>98.5 % y no más de 101.5 %</del> <b>98 % y no más de 102 %</b> de clorhidrato de amantadina, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef-FEUM de clorhidrato de amantadina y adamantano. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco cristalino.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol y cloroformo, casi insoluble en éter dietílico.		
<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 amantadina.		
<b>B. MGA 0241, CG.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico de amantadina de preparación de la muestra corresponde al obtenido con la <i>Preparación de referencia</i> .		
<b>C. MGA 0511.</b> Utilizar 1 mL de una solución al 10 % de la muestra en agua libre de dióxido de carbono, da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0121. Preparar una solución al 10 % de la muestra en agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN.</b> MGA 0181, <i>Método II</i> . El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de comparación Y7.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>ACIDEZ O ALCALINIDAD.</b> Diluir 2 mL de la solución obtenida en la prueba <i>Aspecto de la solución</i> a 10 mL con agua libre de dióxido de carbono, adicionar 0.1 mL de SI de rojo de metilo y 0.2 mL de solución de hidróxido de sodio 0.01 M. La solución es amarilla. Adicionar 0.4 mL de solución de ácido clorhídrico 0.01 M. La solución es roja.</p>		
<p><b>pH.</b> MGA 0701. Entre 3.0 y 5.5. Utilizar una solución (1:5) de la muestra.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CG. No más de 0.3 % de cada impureza individual y no más de 1.0 % del total de impurezas.</p>		
<p><b>Preparación de referencia interna.</b> Colocar 500 mg de adamantano en un matraz volumétrico de 10 mL, disolver con diclorometano, mezclar y llevar al volumen con el mismo disolvente.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Pasar 10 mg de la SRef-FEUM de clorhidrato de amantadina a un embudo de separación, adicionar 20 mL de solución de hidróxido de amonio 5.0 N y 18 mL de diclorometano, agitar durante 10 min. Separar la fase acuosa y secar la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro por agitación, dejar reposar por algunos minutos para asegurarse que se ha removido toda el agua. Filtrar y recolectar el filtrado en un matraz volumétrico de 20 mL, agregar 2 mL de la preparación de referencia interna y llevar al volumen con diclorometano.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Colocar 1.0 g de la muestra en un embudo de separación y proceder</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>como se indica en la <i>Preparación de referencia</i>, a partir de "adicionar 20 mL de hidróxido de amonio 5.0 N y 18 mL de diclorometano..."</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de gas con detector de ionización de flama. Equipado con una columna de 30 m × 0.53 mm empacada con fase estacionaria G27 de 1.0 µm. Utilizar como gas acarreador helio a una velocidad de flujo de 4 mL/min, y una velocidad de partición de 200 mL/min con un radio de 50:1. La temperatura de la columna se equilibra inicialmente a 70 °C por 5 min, después se incrementa de una manera lineal a una razón de 10 °C/min hasta alcanzar una temperatura de 250 °C, mantenerla a esta temperatura por lo menos 17 min. La temperatura del puerto de inyección se mantiene a 220 °C y la temperatura del detector a 300 °C.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento. Los tiempos relativos son aproximadamente de 0.7 para el adamantano y 1.0 para el clorhidrato de amantadina, la resolución R entre el adamantano y el clorhidrato de amantadina no es menor a 20, el coeficiente de variación para la réplica de las inyecciones determinadas por el cociente de los picos de la amantadina y del adamantano no es mayor a 5.0 %.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado volúmenes de 2 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
picos respuesta. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra mediante la fórmula:		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{Sref}} \right) \left( \frac{P_{Sref}}{P_m} \right)$		
Donde:		
$A_m$ = Área de cada pico respuesta de cada impureza para el adamantano obtenida de la preparación de la muestra.		
$A_{Sref}$ = Área del pico respuesta de la amantadina para el adamantano obtenida de la preparación de referencia.		
$P_{Sref}$ = Peso en miligramos de la SRef-FEUM de clorhidrato de amantadina tomado para elaborar la preparación de referencia.		
$P_m$ = Peso en miligramos del clorhidrato de amantadina tomado para la preparación de la muestra.		
<b>IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES. MGA 0500.</b> Cumple los requisitos.		
<b>AGUA. MGA 0041, Titulación directa.</b> No más de 0.5 % determinado en 2.0 g de muestra por semi-microdeterminación.		
<b>RESIDUO DE IGNICIÓN. MGA 0751.</b> No más de 0.1 %.		
<b>METALES PESADOS. MGA 0561, Método I.</b> No más de 10 ppm. Emplear una solución de 2 g de la muestra en 24 mL de agua y agregar 1 mL de SV de ácido acético 1.0 N.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0991, Potenciométrica.</b> Disolver 120 mg de la muestra, en una mezcla de 30 mL de ácido acético glacial y 10 mL de SR de acetato de mercurio (II). Titular con SV de ácido perclórico 0.1 N, determinar el punto final potenciométricamente. Realizar una determinación con un blanco y hacer los ajustes necesarios. Cada mililitro de SV de ácido perclórico 0.1 N, equivale a 18.77 mg de clorhidrato de amantadina.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CG.</b></p>		
<p><b>Preparación de referencia interna:</b> Solución de adamantano en <i>n</i>-heptano a una concentración de 0.3 mg/mL.</p>		
<p><b>Preparación de referencia A:</b> Solución de SRef - FEUM de Clorhidrato de Amantadina en agua a una concentración de 1.0 mg/mL.</p>		
<p><b>Preparación de referencia:</b> Transferir 10 mL de la preparación de referencia A y 10 mL de solución de hidróxido de sodio 5 N a un embudo de separación. Agregar 25 mL de la preparación de referencia interna y agitar durante 10 minutos. Recoger la capa superior de <i>n</i>-heptano y agitar con rotación suave con sulfato de sodio anhidro hasta eliminar las trazas de agua.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra A:</b> Solución de Clorhidrato de Amantadina en agua a una concentración de 1.0 mg/mL.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra:</b> Transferir 10 mL de preparación de la muestra A y 10 mL de solución de hidróxido de sodio 5 N a un embudo de separación. Agregar 25 mL de la preparación de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>referencia interna y agitar durante 10 minutos. Recoger la capa superior de <i>n</i>-heptano y agitar con rotación suave con sulfato de sodio anhidro hasta eliminar las trazas de agua.</p>														
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de gas equipado con detector de ionización de flama. Columna de 30 m × 0.53 mm empacada con fase estacionaria G 27 de 1.0 μm. Utilizar como gas acarreador helio a una velocidad de flujo de 4 mL/min. La temperatura de la columna 300 °C. La temperatura del puerto de inyección se mantiene a 220 °C y la temperatura del detector a 300 °C, la temperatura de la columna véase tabla 1. Tipo de inyección: dividida; relación de partición, 5:1 (camisa del inyector para sistemas de inyección con división [split liner] desactivada, con lana de vidrio).</p>														
<p>Tabla 1. Temperatura de la columna</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="121 980 268 1062">Temperatura Inicial (°C)</th> <th data-bbox="268 980 415 1117">Rampa de Temperatura (°C / min) Temperatura Final (°C)</th> <th data-bbox="415 980 562 1029">Temperatura Final (°C)</th> <th data-bbox="562 980 730 1117">Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="121 1117 268 1143">120</td> <td data-bbox="268 1117 415 1143">0</td> <td data-bbox="415 1117 562 1143">120</td> <td data-bbox="562 1117 730 1143">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1143 268 1169">120</td> <td data-bbox="268 1143 415 1169">8</td> <td data-bbox="415 1143 562 1169">250</td> <td data-bbox="562 1143 730 1169">10</td> </tr> </tbody> </table>	Temperatura Inicial (°C)	Rampa de Temperatura (°C / min) Temperatura Final (°C)	Temperatura Final (°C)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)	120	0	120	3	120	8	250	10		
Temperatura Inicial (°C)	Rampa de Temperatura (°C / min) Temperatura Final (°C)	Temperatura Final (°C)	Tiempo de Espera (Hold Time) a la Temperatura Final (min)											
120	0	120	3											
120	8	250	10											
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 2 μL de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el <i>procedimiento</i>. Los tiempos relativos son aproximadamente de 0.7 para el adamantano y 1.0 para el clorhidrato de amantadina, el coeficiente de variación para la réplica de las inyecciones determinadas por el</p>														

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
cociente de los picos de la amantadina y del adamantano no es mayor a 1.0 %.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 2 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas de todos los picos respuesta. Calcular el porcentaje de clorhidrato de amantadina en la porción de la muestra tomada mediante la fórmula:		
$100 \left( \frac{R_m}{R_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
$R_m$ =cociente de respuesta entre los picos de amantadina y adamantano en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
$R_s$ = cociente de respuesta entre los picos de amantadina y adamantano con la preparación de referencia.		
$C_s$ = concentración de la SRef FEUM Clorhidrato de Amantadina en la preparación de referencia en mg/mL.		
$C_u$ = concentración de Clorhidrato de Amantadina en la preparación de la muestra en mg/mL.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.		

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