

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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.

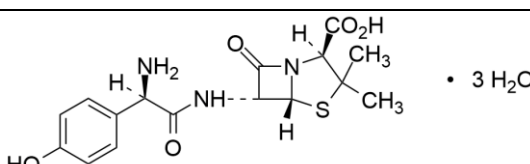
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
AMOXICILINA  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3 H_2O$ MM 419.46 Ácido (2S,5R,6R)-6-[[[(2R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico trihidratado [61336-70-7]		
Contiene no menos de 95.0 % y no más de 102.0 % de amoxicilina calculado con referencia a la sustancia anhidra.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada y SRef de cefadroxilo. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
SOLUBILIDAD. Poco soluble en agua y metanol; muy poco soluble en etanol y éter dietílico. Ligeramente soluble en agua y metanol, muy poco soluble en etanol, casi insoluble en aceites grasos. Se disuelve en ácidos diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.		
ENSAYO DE IDENTIDAD.		
A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada.		
B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de la muestra en 10 mL de solución de ácido clorhídrico 0.5 M. Disolver en forma separada 1.0 g de muestra en 10 mL de amoníaco diluido (41:100) (m/v). Inmediatamente después de la disolución, las soluciones no son más opalescentes que la solución de comparación II.		
CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A. Cumple los requisitos.		
pH. MGA 0701. Entre 3.5 y 6.0. Determinar en una solución al 0.2 % (m/v) en agua libre de dióxido de carbono.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre + 290 ° y + 315 °, calculado con referencia a la sustancia seca anhidra . Determinar en una solución al 0.2 % (m/v) en agua libre de dióxido de carbono.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241 CLAR. No más de 1.0 %.		
Fase móvil A. Mezcla de acetonitrilo:solución al 25 % de fosfato monobásico de potasio 0.2 M (1:99), ajustar el pH a 5 con SR de hidróxido de sodio, solución diluida. Filtrar y desgasificar.		
Fase móvil B. Mezcla de acetonitrilo:solución al 25 % de fosfato monobásico de potasio 0.2 M (20:80), ajustar el pH a 5 con SR de hidróxido de sodio, solución diluida. Filtrar y desgasificar.		
Solución amortiguadora pH 5.0. A 250 mL de una solución 0.2 M de fosfato monobásico de potasio, ajustar el pH a 5.0 ± 0.1 con una solución diluida de hidróxido de sodio y llevar a volumen de 1000 mL.		
Fase Móvil. Véase tabla 1.		
Solución A. Acetonitrilo: Solución amortiguadora pH 5.0 (1:199). Filtrar y desgasificar.		
Solución B. Acetonitrilo: Solución amortiguadora pH 5.0 (20:80). Filtrar y desgasificar.		
Preparación de referencia 1. Disolver 30 mg de la SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada en fase móvil solución A y llevar a volumen de 50 mL con el mismo disolvente.		
Preparación de referencia 2. Pasar 4.0 mg de SRef de cefadroxilo a un matraz volumétrico de		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*															
50 mL, disolver y llevar a volumen con la fase móvil solución A , mezclar. A 5.0 mL de esta solución adicionar 5.0 mL de preparación de referencia 1 y diluir a llevar a volumen de 100 mL con fase móvil solución A .																	
Preparación de referencia 3. Transferir 2.0 mL de la preparación de referencia 1 a un matraz volumétrico de 20 mL y llevar a volumen con la fase móvil solución A . Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20 mL y llevar a volumen con la fase móvil solución A .																	
Preparación de la muestra. Pasar 30 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 20 mL, disolver y llevar a volumen con la fase móvil solución A , mezclar.																	
Condiciones del sistema. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 254 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm. empacada con L1. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.																	
Tabla 1. Fase móvil <table> <tr> <th>Tiempo en min.</th><th>Solución A (% v/v)</th><th>Solución B (% v/v)</th></tr> <tr> <td>0-t_R</td><td>92</td><td>8</td></tr> <tr> <td>t_R - ($t_R + 25$)</td><td>92 → 0</td><td>8 → 100</td></tr> <tr> <td>($t_R + 25$) - ($t_R + 40$)</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr> <td>($t_R + 40$) - ($t_R + 55$)</td><td>92</td><td>8</td></tr> </table> t_R=Tiempo de retención de la Amoxicilina determinada con la preparación de referencia 3.	Tiempo en min.	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	0- t_R	92	8	t_R - ($t_R + 25$)	92 → 0	8 → 100	($t_R + 25$) - ($t_R + 40$)	0	100	($t_R + 40$) - ($t_R + 55$)	92	8		
Tiempo en min.	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)															
0- t_R	92	8															
t_R - ($t_R + 25$)	92 → 0	8 → 100															
($t_R + 25$) - ($t_R + 40$)	0	100															
($t_R + 40$) - ($t_R + 55$)	92	8															
La composición de la fase móvil es puede ser ajustada a los requerimientos de la resolución, el																	

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
ajuste de composición aplica al tiempo cero en el gradiente y en el ensayo y en la valoración.		
Aptitud del sistema. Inyectar 50 µL las preparaciones de referencia 2. Desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución R, entre amoxicilina y cefadroxilo no es menor de 2. Si es necesario ajustar las proporciones de las soluciones A : B de las fases móviles en la fase móvil.		
Procedimiento. Inyectar 50 µL las preparaciones de referencia 2 y 3 con elución isocrática en la composición de la fase móvil elegida y 50 µL de la preparación de la muestra de acuerdo a la elución de gradiente descrita. Con la fase móvil elegida originalmente, inyectar la fase móvil A y usar el mismo gradiente de elución para obtener un blanco.		
Inyectar 50 µL las preparaciones de referencia 2 y 3 con elución isocrática de la composición de la fase móvil inicial. Inyectar por separado 50 µL de la preparación de la muestra y de la solución A como blanco de acuerdo al gradiente de elución indicado. Cualquier pico observado en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra, no es mayor que el área del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia 3 correspondiente al 1.0 %.		
N,N-DIMETILANILINA. MGA-0288, Método II. No más de 20 ppm.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
N,N-DIMETILANILINA. MGA 0241, CG. No más de 20 ppm		
Preparación de referencia interna. Preparar una solución de naftaleno en ciclohexano a una concentración de 50 µg por mL.		
Preparación de referencia. Transferir 50 mg de N,N-Dimetilanilina a un matraz volumétrico de 50 mL y disolver con agitación suave con 25 mL de ácido clorhídrico 1.0 N, y llevar a volumen con el mismo disolvente. Transferir 5.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver y llevar a volumen con agua. Transferir 1.0 mL de esta solución a un tubo de centrifuga, adicionar 5.0 mL de hidróxido de sodio 1.0 N y 1.0 mL de la preparación de referencia interna, agitar con cuidado y enérgicamente durante 1 min y centrifugar. Utilizar la capa sobrenadante.		
Preparación de la muestra. Transferir 1.0 g de la muestra a un tubo de centrifuga, adicionar 5.0 mL de hidróxido de sodio 1.0 N y agitar cuidadosamente hasta disolver la muestra, adicionar 1.0 mL de la preparación de referencia interna, agitar enérgicamente durante 1 min y centrifugar. Utilizar la capa sobrenadante.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización a la flama a 250 °C y columna capilar de sílice fundida de 30 m × 0.53 mm unida con una película de fase G42 de 1.0 µm [(35 %) Fenil-(65 %)dimetil polisiloxano], mantener la temperatura de la columna a 110 °C durante los primeros 4 min		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
después de inyectar, luego aumentar de 110 a 200 °C a 8 ° C/min, y mantener a 200 °C durante 5 min, mantener la temperatura del inyector a 250 °C. El gas acarreador es helio con una velocidad lineal de aproximadamente 30 cm por segundo y una relación de partición de 10:1.		
Aptitud del sistema. Inyectar 1 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativos son 1.0 y 1.3, para los picos de dimetilanilina y naftaleno respectivamente. La relación señal-ruido para el pico de dimetilanilina es no menor de 10.		
Procedimiento. Inyectar por separado 1 µL de la preparación de referencia y 1 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir el área de los picos de interés. El cociente entre la respuesta de cualquier pico correspondiente a la dimetilanilina y la respuesta del pico correspondiente al de naftaleno obtenido en la preparación de muestra no es mayor que el que obtenido en la preparación de referencia correspondiente al 0.002%.		
CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I.A. Cumple los requisitos.		
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. Entre 11.5 y 14.5 %, calculado con referencia a la sustancia trihidratada determinar en 100 mg de muestra.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más del 1.0 %.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Fases móviles, condiciones del sistema y procedimiento se procede como se describe en Sustancias Relacionadas con las siguientes modificaciones.		
Solución amortiguadora pH 5.0, Fase móvil, solución A, solución B, condiciones del sistema, aptitud del sistema y procedimiento procede como se describe en <i>Sustancias Relacionadas</i> con la siguiente modificación:		
Fase móvil. Composición inicial de la mezcla de fases móviles A:B. Ajustar si es necesario.		
Elución isocrática de la composición de la fase móvil inicial. Ajustar si es necesario		
Preparación de la muestra. Disolver 30 mg de muestra en la fase móvil solución A y llevar a 50 mL con el mismo disolvente.		
Preparación de referencia. Disolver 30 mg de la SRef-FEUM de amoxicilina trihidratada en la fase móvil solución A y llevar a volumen de 50 mL con el mismo disolvente.		
Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento. Ajustar la velocidad de flujo o la composición de la fase móvil de modo que El coeficiente de variación para las réplicas de inyecciones no sea es mayor de 1.0 %.		
Procedimiento. Inyectar 50 µL las preparaciones de referencia y 50 µL de preparación de la muestra, y proceder como se indica en Sustancias relacionadas desarrollar el cromatograma. Registrar		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
los cromatogramas y medir los picos respuesta. Calcular el porcentaje del contenido de Amoxicilina con la siguiente fórmula:		
$100 (C_{ref}/C_m)(A_m/A_{ref})$		
Donde:		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de SRef-FEUM de Amoxicilina en la preparación referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la muestra en la preparación de la muestra.		
A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación referencia.		
Nota: si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de <i>Esterilidad</i> y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de <i>Endotoxinas bacterianas</i> .		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.25 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos a temperatura ambiente controlada.		

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