

"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.

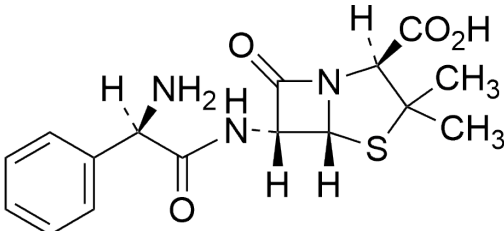
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
AMPICILINA 		
$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3 H_2O$ MM 403.46 $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ MM 349.41 Ácido (2S,5R,6R)-6-[(2R)-2-amino-2-fenilacetil amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico Anhidra [69-53-4] Trihidratada [7177-48-2]		
Contiene no menos de 900 µg y no más de 1 050 µg de ampicilina por miligramo, calculado con referencia a la sustancia anhidra. La ampicilina		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
puede ser anhidra o contener tres moléculas de hidratación.		
Contiene no menos de 96.0 % y no más de 102.0% de ampicilina, calculado con referencia a la sustancia anhidra		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de ampicilina anhidra. Ampicilina trihidratada, y SRef de cefradina. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Poco soluble en agua y en metanol; casi insoluble en alcohol y éter dietílico. en alcohol etanol, y acetona		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. 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 ampicilina anhidra.		
B. MGA 0241, CLAR. Observar los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 1.0 g de muestra en 10 mL de solución de ácido clorhídrico 1.0 N; por separado disolver 1.0 g de la muestra en 10 mL de SR de amoníaco SR1 de amoníaco diluido. Observar inmediatamente después de la disolución preparación de la		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*												
solución , las soluciones no son más opalescentes que la suspensión de referencia II.														
CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A. Cumple los requisitos.														
pH. MGA 0701. Entre 3.5 y 5.5. Disolver 0.1 g de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 40 mL con el mismo disolvente.														
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre + 280 ° y + 305 °. Determinar en una solución que contenga 2.5 mg/mL de la muestra en agua libre de dióxido de carbono , calculada con referencia a la sustancia seca anhidra .														
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No más del 1.0 % de cualquier impureza individual.														
Fase móvil Solución A. Mezclar 0.5 mL de ácido acético diluido, 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, 50 mL de acetonitrilo, diluir a 1 000 mL con agua, filtrar y desgasificar.														
Fase móvil Solución B. Mezclar 0.5 mL de ácido acético diluido, 50 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, 400 mL de acetonitrilo, diluir a 1 000 mL con agua, filtrar y desgasificar.														
Fase móvil. Véase tabla 1.														
Tabla 1														
<table> <tr> <th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr> <tr> <td>0 - t_R</td><td>85</td><td>15</td></tr> <tr> <td>t_R - (t_R + 30)</td><td>85 → 0</td><td>15 → 100</td></tr> <tr> <td>(t_R + 30) - (t_R + 45)</td><td>0</td><td>100</td></tr> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0 - t_R	85	15	t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100	(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)												
0 - t_R	85	15												
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100												
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100												

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir	Justificación*
$(t_R + 45) - (t_R + 60)$	85	15		
t_R = tiempo de retención de la ampicilina determinado con la preparación de referencia C.				
La composición de la fase móvil ha sido ajustada para alcanzarlos requerimientos de resolución, el ajuste de composición aplicará a tiempo cero en el gradiente y en el ensayo.				
Nota: Una vez que se ha ajustado la composición de la fase móvil para obtener la resolución indicada en la aptitud de sistema, ésta será tomada como la composición inicial de fase móvil en la valoración.				
Preparación de referencia 1. Pasar 27 mg SRef-FEUM de ampicilina anhidra, a un matraz volumétrico de 50 mL disolver y diluir a volumen con fase móvil A.				
Preparación de referencia. Pasar 27 mg SRef-FEUM de ampicilina anhidra, a un matraz volumétrico de 50 mL disolver y llevar diluir a volumen con solución A.				
Preparación de referencia 2. Pasar 2.0 mg de SRef de cefradina a un matraz volumétrico de 50 mL disolver y llevar a volumen con fase móvil A, mezclar. A 5.0 mL de esta solución agregar 5.0 mL de preparación de referencia 1.				
Preparación de referencia diluida. Transferir 1.0 mL de la preparación de referencia 4 a un matraz volumétrico de 20 mL y llevar a volumen con solución A.				
Preparación de referencia 3. Transferir 1.0 mL de la preparación de referencia 1 a un matraz				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
volumétrico de 20 mL y llevar a volumen con fase móvil A.		
Preparación de referencia de cefradina. Transferir 2.0 mg de SRef de cefradina a un matraz volumétrico de 50 mL disolver y llevar a volumen con solución A y mezclar. A una alícuota de 5.0 mL de esta solución agregar 5.0 mL de la preparación de referencia.		
Preparación de la muestra. Pasar 27 mg de muestra seca a un matraz volumétrico de 10 mL disolver y diluir a volumen con fase móvil solución A y mezclar. Preparar inmediatamente antes de su uso.		
Condiciones del sistema equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 254 nm. Columna L1 de 4.6 mm × 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 50 µL de preparación de referencia de cefradina y solución A como blanco, desarrollar los cromatogramas y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . La resolución es mínimo de 3 entre los picos de la ampicilina y la cefradina, es necesario ajustar el cociente de la fase móvil A:B. en caso de ser necesario hacer los ajustes.		
Procedimiento. Inyectar 50 µL la preparación de referencia 3, eluir de forma isocrática y 50 µL de la preparación de la muestra de acuerdo a la elución de gradiente descrita en condiciones del sistema; registrar los cromatogramas y medir la respuesta		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
de los picos principales. En el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra, el área de cualquier pico, aparte del pico principal, no es mayor que el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de referencia 3 (1.0 %).		
Procedimiento. Inyectar por separado 50 µL la preparación de referencia diluida y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos principales.		
Calcular el porcentaje de cada impureza observada en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		
$100(A_{mi}/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_{mi} = Área bajo el pico de cada impureza observada en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico de ampicilina en la preparación de referencia diluida		
C_{ref} = Concentración de la SRef- FEUM de ampicilina en la preparación de referencia (mg/mL)		
C_m = Concentración de la muestra en la preparación de la muestra (mg/mL)		
N,N-DIMETILANILINA. MGA-0288, Método II. No más de 20 ppm.		
N,N-DIMETILANILINA. MGA 0241, CG. No más de 20 ppm		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
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 <i>N,N</i> -dimetilanilina a un matraz volumétrico de 50 mL y disolver con agitación suave con 25 mL de ácido clorhídrico 1 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 N y 1.0 mL de la preparación de referencia interna, agitar con cuidado y enérgicamente durante 1 minuto 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 N y agitar cuidadosamente hasta disolver la muestra, adicionar 1.0 mL de la preparación de referencia interna, agitar enérgicamente durante 1 minuto 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, con una película de fase estacionaria G42 de 1,0 µm [(35 %) Fenil-(65 %)dimetil polisiloxano], mantener la temperatura de la columna a 110 °C durante los primeros 4 minutos después de inyectar, luego aumentar de 110 a 200 °C a 8 ° C por minuto, y mantener a 200		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
°C durante 5 minutos, 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 1µL de la preparación de referencia y 1µL 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%.		
AGUA. MGA 0041. Titulación directa. No más del 2.0 % (para ampicilina anhidra en 300 mg de la muestra). Entre 12.0 y 15.0 % (para ampicilina trihidratada en 100 mg de la muestra).		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.5 %.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil. Agua:acetonitrilo:solución de fosfato monobásico de potasio 1.0 M: solución de ácido acético 1.0 N (909:80:10:1). Filtrar y desgasificar.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Diluyente. Pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, 10 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 1.0 M y 1.0 mL de solución ácido acético 1.0 N, llevar al volumen con agua y mezclar.		
Preparación de resolución. Disolver SRef FEUM de cafeína en la preparación de referencia para obtener una solución que contenga 0.12 mg/mL.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef FEUM de ampicilina en diluyente, que tenga una concentración de 1.0 mg/mL, agitar y someter a ultrasonido, si es necesario, para que se disuelva completamente. Utilizar la solución inmediatamente después de su preparación.		
Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de la muestra de ampicilina anhidra a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 75 mL del diluyente, agitar y someter a ultrasonido, si es necesario, para disolver completamente, llevar al volumen con el diluyente. Utilizar la solución inmediatamente después de su preparación.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 254 nm. Precolumna L1 de 4.0 mm x 5.0 cm de longitud y columna L1 de 4.0 mm x 30 cm de longitud. Velocidad de flujo de 2 mL/min.		
Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de resolución y registrar los picos como se indica en procedimiento: la resolución R, entre los picos de la cafeína y la ampicilina no es menor de 2.0. Los tiempos de retención relativos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
son de 0.5 para la ampicilina y 1.0 para la cafeína. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia, y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento: el factor de capacidad, k', no es menor de 2.5, el factor de co-leeo no es mayor de 1.4 y el coeficiente de variación para las inyecciones por duplicado no es mayor del 2.0 %.		
Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas, y medir las respuestas para los picos mayores. Calcular la cantidad en microgramos de ampicilina por miligramo de la muestra, con la fórmula:		
$100 (CP/M)(Am/Aref)$		
Donde:		
C — Concentración en miligramos por mililitro de la SRef FEUM de ampicilina en la preparación de referencia.		
P — Potencia de ampicilina en microgramos por miligramo de la SRef FEUM de ampicilina.		
M — Peso en miligramos de la muestra de ampicilina.		
A_m — Pico respuesta obtenido de la preparación de la muestra.		
A_{ref} — Pico respuesta obtenido de la preparación de la referencia.		
Solución A, solución B, preparación de referencia y condiciones del equipo proceder como se indica en <i>Sustancias Relacionadas</i>.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra. Pesar 27 mg de la muestra de Ampicilina y transferir un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con solución A.		
Fase móvil. Solución A: Solución B (85:15) correspondiente a la fase móvil inicial utilizada en para la aptitud de sistema en la prueba de <i>Sustancias Relacionadas</i> .		
Aptitud del sistema. Inyectar por separado 50 µL de la preparación de referencia. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia, no es mayor de 1.0 %.		
Procedimiento. inyectar por separado 50 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de ampicilina en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de ampicilina en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico de ampicilina en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de ampicilina en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de muestra en la preparación de la muestra		
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> .		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración a través de membrana. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.15 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados y que eviten el paso de la luz, a temperatura que no exceda 30 °C.		

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

CONSULTA