

"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.

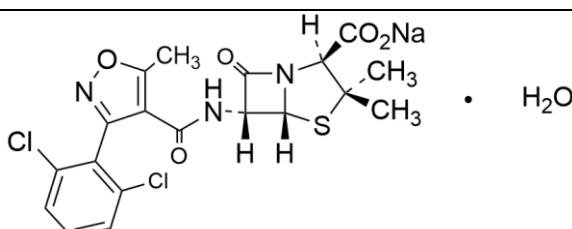
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**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>DICLOXACILINA DE SODIO</b></p> 		
<p>C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O      MM 510.32            C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S      MM 492.31            6-[[[3-(2,6-Diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbonil] amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2- carboxilato de sodio            Monohidratada      [13412-64-1]            Anhidra      [343-55-5]</p>		
<p>Tiene una potencia equivalente a no menos de 850 µg/mg de dicloxacilina base.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Contiene no menos de 95.0 % y no más de 102.0 % de clorhidrato de dicloxacilina de sodio, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> SRef-FEUM de dicloxacilina de sodio <del>monohidratada</del>, flucoxacilina de sodio, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.</p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> <del>Polvo cristalino blanco o blanco grisáceo.</del> Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo.</p>		
<p><b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en agua, soluble en alcohol y metanol.</p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD.</b></p>		
<p><b>A. MGA 0351.</b> 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 dicloxacilina de sodio.</p>		
<p><b>B. MGA 0241, CLAR.</b> 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.</p>		
<p><b>C. MGA 0511.</b> Carbonizar 100 mg de la muestra: una solución 1 en 20 del residuo en ácido acético da positiva a las pruebas de sodio.</p>		
<p><b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.</b> Disolver 2.5 g de la muestra en agua purificada y llevar a un volumen de 25 mL con el mismo disolvente. La solución es clara.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN.</b> La absorbancia de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> a 430 nm no es mayor de 0.04.		
<b>pH.</b> MGA 0701. Entre 4.5 y 7.5. Determinar en una solución acuosa que contenga 10 mg/mL de la muestra.		
<b>ROTACIÓN ÓPTICA.</b> MGA 0771. Entre +128° y +143° determinar en una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra en agua. Calcular con referencia a la sustancia anhidra.		
<b>AGUA.</b> MGA 0041, <i>Titulación directa</i> . Entre el 3.0 y 5.0 %.		
<b>CRISTALINIDAD.</b> MGA 0231, <i>Método I A</i> . Cumple los requisitos.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, <i>CLAR</i> . Impurezas individuales, No más del 1.0 %, impurezas totales no más del 5.0 %		
<b>SR de hidróxido de sodio, solución diluida.</b> Disolver 8.5 g de hidróxido de sodio en agua y diluir a 100 mL en el mismo solvente.		
<b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo: Solución de fosfato monobásico de potasio 2.7 g/L (25:75), ajustar a pH 5.0 ± 0.1 con SR de hidróxido de sodio, solución diluida.		
<b>Preparación de referencia A.</b> Preparar una solución de la muestra en fase móvil para obtener una solución con una concentración de 0.1 mg/mL.		
<b>Preparación de referencia diluida.</b> Transferir 5 mL de la preparación de referencia A, a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con fase		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
móvil. Esta solución tiene una concentración final de 0.01 mg/mL.		
<b>Preparación de referencia de flucoxacilina de sodio.</b> Transferir 5 mg de la SRef de flucoxacilina de sodio a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar a volumen con fase móvil.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra en fase móvil.		
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 225 nm y una columna L 1 (5 µm) de 4.0 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 mL/minuto.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de flucoxacilina de sodio y registrar los picos como se indica en el <i>procedimiento</i> . El tiempo de retención de dicloxacilina es de aproximadamente 10 min., el tiempo de corrida es 5 veces el tiempo de retención de la dicloxacilina. La resolución entre el pico de flucoxacilina de sodio (primer pico en eluir) y el pico de dicloxacilina (segundo pico en eluir) no es menor de 2.5.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la Preparación de referencia diluida y 20 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.		
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$100 (A_{mi}/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
<b>Donde:</b>		
$A_{mi}$ = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de dicloxacilina en la preparación de referencia diluida		
$C_{ref}$ = Concentración de la SRef de dicloxacilina de sodio en la preparación de referencia (mg/mL)		
$C_m$ = Concentración de dicloxacilina de sodio en la preparación de la muestra (mg/mL)		
Descartar cualquier pico con un área menor a 0.05 veces el área del pico principal en la preparación de referencia diluida correspondiente al 0.05 %		
<b>N,N-DIMETILANILINA. MGA-0288, Método II.</b> No más de 20 ppm.		
<b>Preparación de referencia interna.</b> Preparar una solución de naftaleno en ciclohexano a una concentración de 50 µg por mL.		
<b>Preparación de referencia.</b> 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.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra.</b> 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.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> 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 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.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> 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 dimetilnilina y naftaleno respectivamente. La relación señal-ruido para el pico de dimetilnilina es no menor de 10.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> 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</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>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%.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA-0241, CLAR.</b></p>		
<p><b>Disolvente.</b> Pasar 5.44 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz volumétrico de 2 000 mL y disolver con agua, llevar a volumen y ajustar el pH a 5.0 ±0.1, con hidróxido de potasio 8 N.</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Mezcla de disolvente:acetonitrilo (1 500:500). Hacer ajustes si es necesario de acuerdo a la verificación del sistema. El aumento de la concentración de acetonitrilo disminuye el tiempo de retención de la dicloxacilina.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Disolver una cantidad de la SRef FEUM de dicloxacilina de sodio en el disolvente, para obtener una solución que contenga 1.1 mg/mL.</p>		
<p><b>Nota:</b> utilizar inmediatamente o refrigerar, utilizar el mismo día de preparación.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pasar 230 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar a volumen con el disolvente y mezclar. Agitar con ayuda de un agitador magnético durante 5 min para asegurarse de completa disolución.</p>		
<p><b>Nota:</b> utilizar inmediatamente o refrigerar, utilizar el mismo día de preparación.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos, equipado con un detector a 225 nm.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Columna de 4.6 mm x 25 cm, empacada con L1. Velocidad de flujo de 2 mL/min.		
<b>Verificación del sistema.</b> Inyectar la preparación de referencia y registrar los picos de respuesta como se indica en el procedimiento. El factor de capacidad $k'$ , para la dicloxacilina es entre 4 y 11, la eficiencia de la columna no es menor de 700 platos teóricos, el factor de coeio para el pico del analito no es mayor de 2.0. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es más del 2.0 %.		
<b>Nota:</b> utilizar las áreas que indican los picos respuesta.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado volúmenes iguales de 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir los picos de respuesta mayores. Calcular la cantidad de dicloxacilina en microgramos por miligramo de muestra, con la siguiente fórmula:		
$200 \left( \frac{CM}{P} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
$C$ = Concentración de la SRef FEUM de dicloxacilina de sodio en la preparación de referencia, en miligramos por mililitro.		
$M$ = Equivalente de dicloxacilina de la SRef FEUM de dicloxacilina de sodio, en microgramos por miligramo.		
$P$ = Peso de la muestra utilizada, en miligramos.		



"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<del><math>A_m</math> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.</del>		
<del><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</del>		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Fase móvil, preparación de referencia A, preparación de referencia diluida y condiciones del equipo, proceder como se indica en la Sustancias relacionadas.</b>		
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra en fase móvil. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar a volumen con fase móvil.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado 20 $\mu$ L de la preparación de referencia A y registrar los picos como se indica en el <i>procedimiento</i> . El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia, no es mayor de 1.0 %.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 $\mu$ L de la Preparación de referencia A y 20 $\mu$ L de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de dicloxacilina de sodio en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde:		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$A_m$ = Área del pico o área bajo el pico de dicloxacilina de sodio en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área del pico o área bajo el pico de dicloxacilina de sodio en la preparación de referencia.		
$C_{ref}$ = Concentración en mg por mL de dicloxacilina de sodio en la preparación de referencia		
$C_m$ = Concentración en mg por mL de dicloxacilina de sodio en la preparación de la muestra		
<b>Nota:</b> si la materia prima está destinada para uso parenteral deberá cumplir con la prueba de Pirógenos.		
<b>PIRÓGENOS.</b> MGA 0711. Inyectar 1.0 mL/kg de peso del conejo. Utilizar una solución que contenga 20 mg/mL de la muestra en agua para inyectables.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases herméticos y que eviten el paso de la luz.		

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