

"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.

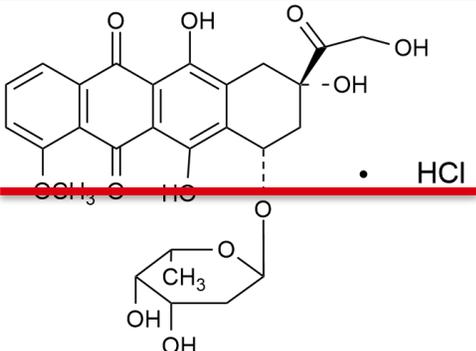
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

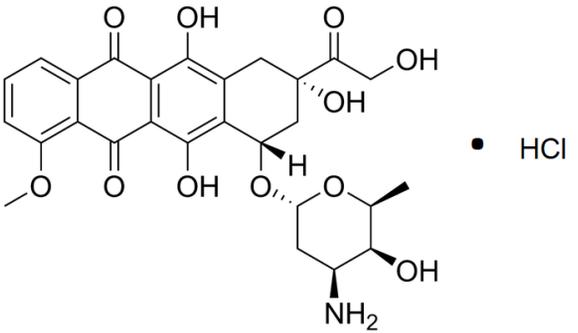
Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>DOXORRUBICINA, CLORHIDRATO DE</b></p>  <p>• HCl</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
 <p>• HCl</p>		
<p>C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>11</sub>·HCl MM <del>579.99</del> 579.98 (8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-lixo- hexopiranosil)oxi]-8-(hidroxiacetil)-7,8,9,10- tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxinaftaceno- 5,12-diona [25316-40-9]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de clorhidrato de doxorubicina por miligramo, calculado con referencia a la sustancia <b>seca anhidra y libre de solventes.</b></p>		
<p><b>Precaución:</b> <b>Citotóxico. evitar la exposición con la piel y las mucosas.</b></p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> SRef de Clorhidrato de Doxorubicina, SRef de Doxorubicina, SRef de Daunorubicina, SRef de Clorhidrato de Daunorubicina, SRef de Epirubicina y SRef de Clorhidrato de Epirubicina; manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino o <b>amorfo color rojo-naranja</b>, higroscópico.</p>		
<p><b>SOLUBILIDAD.</b> Soluble en agua; poco soluble en metanol; casi insoluble en éter dietílico y en cloroformo.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
<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 de clorhidrato de doxorubicina.		
<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		
<b>C. MGA 0511.</b> Una solución de la muestra (1 en 200) da reacción positiva a la prueba de <del>identificación para</del> cloruros.		
<b>AGUA. MGA 0041, Titulación directa.</b> No más de 4.0 %. <b>Determinar en 300 mg de la muestra.</b>		
<b>pH. MGA 0701.</b> Entre 4.0 y 5.5. Determinar en una solución que contiene 5 mg/mL.		
<b>CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A.</b> Cumple los requisitos.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241. CLAR.</b> Límites de aceptación véase <i>tabla 1</i> .		
<b>Nota:</b> Preparar las soluciones de doxorubicina antes de usar y protegerlas de la luz.		
<b>Diluyente, Fase móvil, Preparación para la aptitud del sistema y Condiciones del equipo:</b> Proceder según se indica en la <i>Valoración</i> . Proteger las soluciones que contengan doxorubicina de la luz.		
<b>Preparación de Referencia:</b> Preparar una solución que contenga 0.02 mg/mL de cada una de		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
las SRef de Clorhidrato de Doxorubicina, SRef Doxorubicina SRef de Clorhidrato de Daunorubicina y SRef de Daunorubicina en Diluyente.		
<b>Preparación de la muestra:</b> Preparar una solución que contenga 0.4 mg/mL de Clorhidrato de Doxorubicina en Diluyente.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado 2 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 2 µL de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el <i>Procedimiento</i> . La resolución entre doxorubicina y Epirubicina no es menor de 1.5. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia, no es mayor de 5.0 %.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 2 µL de la Preparación de referencia y 2 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.		
Calcular el porcentaje de doxorubicina en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$100 \times P(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
$A_m$ = Área bajo el pico de doxorubicina de la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de doxorubicina de la preparación de referencia.		
$C_{ref}$ = concentración de SRef de clorhidrato de doxorubicina en la preparación de referencia (mg/mL).		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_m$ = concentración de Clorhidrato de Doxorubicina en la preparación de la muestra (mg/mL).		
$P$ = Potencia de doxorubicina en la SRef de doxorubicina (mg/mg).		
Calcular el porcentaje de daunorrubicina en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$100 \times P (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
$A_m$ = Área bajo el pico de daunorrubicina en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de daunorrubicina en la preparación de referencia		
$C_{ref}$ = concentración de SRef de daunorrubicina en la preparación de referencia (mg/mL)		
$C_m$ = concentración de Clorhidrato de daunorrubicina en la preparación de la muestra (mg/mL)		
$P$ = potencia de daunorrubicina en la SRef de Daunorrubicina (mg/mg)		
Calcular el porcentaje de daunorrubicina en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100 \times P \times F(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
$A_m$ = Área bajo el pico de daunorrubicina en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de doxorubicina en la preparación de referencia		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_{ref}$ = Concentración de SRef de daunorrubicina en la preparación de referencia (mg/mL)		
$C_m$ = Concentración de clorhidrato de Doxorubicina en la preparación de la muestra (mg/mL)		
$P$ = Potencia de daunorrubicina en la SRef de daunorrubicina ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )		
$F$ = Factor de conversión 0.001 mg/ $\mu\text{g}$		
Calcular el porcentaje de cualquier impureza individual no especificada en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100 \times P \times F (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
$A_m$ = Área bajo el pico de cualquier impureza individual no especificada de la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de doxorubicina de la preparación de referencia		
$C_{ref}$ = Concentración de SRef Clorhidrato de Doxorubicina en la preparación de referencia (mg/mL)		
$C_m$ = Concentración de Clorhidrato de Doxorubicina en la preparación de la muestra (mg/mL)		
$P$ = Potencia de clorhidrato de doxorubicina en la SRef de doxorubicina ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )		
$F$ = Factor de conversión 0.001 mg/ $\mu\text{g}$		
<i>Tabla 1. Criterios de aceptación</i>		
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Criterio de aceptación No más de (%)

"2021, Año de la Independencia"

Dice			Debe decir	Justificación*
Doxorrubicina	1.00	—		
Epirubicina <sup>a</sup>	1.05	—		
Doxorrubicinona <sup>b</sup>	1.08	0.5		
Daunorrubicina	1.23	0.5		
Daunorrubicinona <sup>c</sup>	1.35	0.5		
Cualquier impureza individual no especificada	—	0.5		
Impurezas totales	—	2.0		
<sup>a</sup> No se debe informar ni incluir en las impurezas totales, solo se considera para la resolución en la aptitud del sistema.				
<sup>b</sup> (8S,10S)-6,8,10,11-Tetrahidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona.				
<sup>c</sup> (8S,10S)-8-Acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona.				
<b>ACETONA Y ALCOHOL. MGA 0241, CG. Criterios de aceptación véase tabla 1.</b>				
No más del 0.5 % de acetona y no más de 2.5 % de contenido total de acetona y alcohol.				
<b>Preparación de referencia interna.</b> Preparar una solución a una concentración de 1.0 mg/mL de dioxano en agua.				
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.2 ,g/mL de acetona y 0.3 mg/mL de alcohol deshidratado en la preparación de patrón interno.				
<b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 200 mg de la muestra en 3.0 mL (3.0 g) de patrón interno				
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de flama y columna de 2 m de longitud y 4 mm de diámetro interno, con fase líquida G16 del 8 % al 10% e hidróxido de potasio al 2 % sobre soporte S1A de malla 100 a 120, el gas acarreador es helio; la				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>velocidad de flujo y la temperatura del gas acarreador se deberá ajustar para tener un tiempo de retención del dioxano de aproximadamente 6 minutos. La temperatura de la columna debe mantenerse a 60 °C.</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 <i>Procedimiento</i>. La resolución no es menor de 2.0 entre picos adyacentes, el factor de coleo no es mayor de 1.5 para el pico del etanol en la preparación para la aptitud del sistema. El coeficiente de variación entre los cocientes obtenidos entre la acetona y el dioxano, y entre el etanol y el dioxano, en la preparación de referencia no es mayor de 4.0 % .</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 1 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra y registrar los cromatogramas y medir el área de los picos de interés. Calcular el porcentaje en peso de acetona y alcohol en la porción de la muestra tomada.</p>		
$100 (R_m/R_{ref})(C_{ref}/C_m)(w_D/w_m)$		
<p><math>R_m</math> = Cociente de la respuesta del pico de (acetona o alcohol) y el dioxano en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p><math>R_{ref}</math> = Cociente de la respuesta del pico de (acetona o alcohol) y el dioxano en el cromatograma con la preparación de referencia</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_{ref}$ = Concentración de (acetona o alcohol) en miligramos por mililitro en la preparación de referencia		
$C_m$ = Concentración de dioxano en miligramos en la muestra en la preparación de la muestra.		
$W_D$ = Peso del Dioxano en miligramos en la preparación de la muestra		
$W_m$ = Peso del Clorhidrato de Doxorubicina en miligramos en la preparación de la muestra		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Fase móvil.</b> Mezcla de agua: acetonitrilo: metanol: ácido fosfórico (540:290:170:2). Disolver 1 g de lauril sulfato de sodio en 1 000 mL de esta solución, ajustar el pH a $3.6 \pm 0.1$ con solución de hidróxido de sodio 2.0 N y desgasificar. Hacer los ajustes que sean necesarios.		
<b>Preparación de resolución.</b> Disolver 10 mg de la muestra de clorhidrato de doxorubicina en 5 mL de agua, agregar 5 mL de ácido fosfórico y dejar reposar durante 30 min. Ajustar el pH de la solución a $2.6 \pm 0.1$ con solución de hidróxido de sodio 2.0 N (aproximadamente 37 mL), agregar 15 mL de acetonitrilo y 10 mL de metanol, mezclar y filtrar.		
<b>Nota:</b> porciones de esta solución se pueden congelar hasta que se requieran. Descongelar y mezclar antes de su uso.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de doxorubicina que contenga 0.1 mg/mL en la fase móvil.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pasar 20 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver y llevar al aforo con la fase móvil.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 254 nm y columna de 4.6 mm x 250 mm, que contiene empaque L13. La velocidad de flujo es de 1.5 mL/min.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Obtener el cromatograma de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. El factor de coleeo del pico de la doxorubicina no es menor de 0.7 y no mayor de 1.2. La eficiencia de la columna determinada para el pico de la doxorubicina no es menor de 2 250 platos teóricos, y el coeficiente de variación de la réplica de inyecciones no es mayor de 1.0 %. Obtener el cromatograma de la preparación de resolución y registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos son de 0.6 para la doxorubicinona y 1.0 para la doxorubicina, y la resolución R<sub>s</sub> entre ambos picos no es menor de 5.5.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado, volúmenes iguales de la preparación de referencia (aproximadamente 20 µL) y de la preparación de la muestra en el cromatógrafo, registrar los cromatogramas y medir la respuesta del pico principal. Calcular la cantidad en miligramos de clorhidrato de doxorubicina en la muestra analizada por la fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<b>0.2 C (<math>A_m/A_{ref}</math>)</b>																				
<b>Donde:</b>																				
<b>C</b> = Concentración de la SRef de clorhidrato de doxorubicina, en miligramos por mililitro en la preparación de referencia.																				
<b>A<sub>m</sub></b> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.																				
<b>A<sub>ref</sub></b> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.																				
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>																				
<b>Nota:</b> Preparar las soluciones de doxorubicina antes de usar y protegerlas de la luz.																				
<b>Solución A:</b> Solución de ácido trifluoroacético al 0.1%.																				
<b>Solución B:</b> Acetonitrilo: metanol : ácido trifluoroacético en proporción (800:200:1)																				
<b>Diluyente:</b> Solución A : Solución B (50:50)																				
<b>Fase móvil:</b> Véase <i>tabla 1</i>																				
<i>Tabla 1. Fase móvil</i>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (% v/v)</th> <th>Solución B (%v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>25</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>25</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>16,1</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (% v/v)	Solución B (%v/v)	0	90	10	15	25	75	16	25	75	16,1	90	10	18	90	10		
Tiempo (min)	Solución A (% v/v)	Solución B (%v/v)																		
0	90	10																		
15	25	75																		
16	25	75																		
16,1	90	10																		
18	90	10																		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución a una concentración de 0.1 mg/mL de cada una de las SRef Clorhidrato de Doxorubicina y SRef de Clorhidrato de Epirubicina en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación de referencia:</b> Preparar una solución a una concentración de 0.1 mg/mL de SRef Clorhidrato de Doxorubicina en diluyente.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra:</b> Preparar una solución a una concentración de 0.1 mg/mL de la muestra en Diluyente.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 254 nm y una columna L1 (1.7 <math>\mu</math>m) de 2.1 mm <math>\times</math> 10 cm; la velocidad de flujo es de 0.5 mL/minuto, temperatura de la columna 35 °C y del automuestreador de 4 °C.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar por separado al cromatógrafo 2 <math>\mu</math>L la preparación de referencia y de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Los tiempos de retención relativos son de 1.0 para doxorubicina y de 1.05 para Epirubicina; el factor de resolución entre ambas preparaciones no es menor de 1.5. El factor de coelección se encuentra entre 0.8 a 1.5, en la preparación para la aptitud del sistema. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia, no es mayor de 0.73 %.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 2 µL de la Preparación de referencia y 2 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.</p>		
$100 \times F \times P (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico de Doxorubicina en la preparación de la muestra.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de Doxorubicina en la preparación de referencia.</p>		
<p><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef de clorhidrato de doxorubicina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.</p>		
<p><math>C_m</math> = Concentración de Clorhidrato de Doxorubicina en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.</p>		
<p><math>P</math> = Potencia de la SRef de clorhidrato de doxorubicina (µg/mg)</p>		
<p><math>F</math> = Factor de conversión 0.001 mg/µg</p>		
<p><b>CONSERVACIÓN.</b> <del>En envases bien cerrados.</del> En envases herméticos, si es estéril usar envases estériles y herméticos, a temperatura ambiente controlada, para la forma amorfa, de deberá conserva en congelación.</p>		

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