

"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: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
METFORMINA. TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA		
Contiene no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de clorhidrato de metformina (C ₁₄ H ₁₁ N ₅ · HCl) indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de Clorhidrato de metformina, sustancia relacionada B de metformina (clorhidrato de 1-Metilbiguanida), sustancia relacionada C de metformina (N,N-Dimetil-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina). Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la Valoración. El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al pico de la preparación de referencia.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. No más de 0.1 % de impurezas individuales. No más de 0.6 % de impurezas totales.		
Fase móvil, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Procedimiento. A partir del cromatograma obtenido para la preparación de la muestra, en la <i>Valoración</i> , calcular el porcentaje de impurezas en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{r_i}{r_T}\right) 100$		
Donde:		
r_i = Pico respuesta para cada impureza.		
r_T = Suma de todos los picos respuesta.		
Descartar cualquier pico observado en el blanco y cualquiera equivalente a menos de 0.05%.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
LIBERACIÓN MODIFICADA. MGA 0521. Aparato 1 para tabletas de 750 mg. Aparato 2 para tabletas de 500 mg		
Medio de disolución. SA de fosfatos pH 6.8. Disolver 6.805 g de fosfato monobásico de potasio y 0.896 g de hidróxido de sodio y diluir con agua a 1000 mL. Ajustar si es necesario, con solución de hidróxido de sodio 0.2 M o con solución de ácido fosfórico 0.1 M, a pH 6.8. desgasificar.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de metformina en medio de disolución.</p>		
<p>Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 1 000 mL del medio de disolución, accionarlo a 100 rpm durante 10 horas (Nota: utilizar el aparato 1 para tabletas que contengan 750 mg y el aparato 2 para muestras que contengan 500 mg). Muestrear a las 1, 3 y 10 h. Filtrar inmediatamente una porción de esta solución a través de un filtro adecuado de polietileno hidrofílico de tamaño de poro de 0.45 µm. Si es necesario, diluir una alícuota con medio de disolución para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia. Obtener la absorbancia al UV de la preparación de la muestra y de la referencia a 232 nm, usando medio de disolución como blanco. Calcular el porcentaje de clorhidrato de metformina (C₄H₁₁NS · HCl) disuelto por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left[\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) C (V - V_s) + (C_{60} + V_s) + (C_{180} + V_s) \right] \left(\frac{100}{M} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro, en la preparación de referencia.</p>		
<p>A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de muestra.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
V = Volumen inicial en el vaso en mililitros.		
V_s = Volumen extraído de muestreos previos en mililitros.		
C_{60} = Cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro, en el medio obtenida a la hora.		
C_{180} = Cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro, en el medio obtenida a las 3 h.		
M = Cantidad de clorhidrato de metformina indicada en el marbete.		
La tolerancia para los porcentajes disueltos en relación con los tiempos de muestreo se observa en la tabla 1.		

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad disuelta en las tabletas de 500 mg (%)	Cantidad disuelta en las tabletas de 750 mg (%)
1	20 – 40	22 – 42
3	45 - 65	49 – 69
10	No menos de 85	No menos de 85

Dice	Debe decir	Justificación*
LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612. Contiene no más de 0.048 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA); y no más de 0.013 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA).		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora. Preparar una solución de 1- heptanosulfonato de sodio y cloruro de sodio		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en agua que contenga 500 mg/L, de cada uno. Antes de la dilución final, ajustar con una solución de ácido fosfórico 0.06 M a pH 3.85.</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo:solución amortiguadora (1:9). Para mejorar la separación, si es necesario cambiar la proporción de acetonitrilo y solución amortiguadora a (1:19).</p>		
<p>Diluyente. Solución de acetonitrilo en agua, a una concentración de 1.25 %(v/v).</p>		
<p>Solución para aptitud del sistema concentrada. Preparar una solución de la SRef del compuesto relacionado B de metformina y de la SRef de compuesto relacionado C de metformina en el diluyente, a una concentración de 12.5 µg/mL de cada una.</p>		
<p>Solución para aptitud del sistema. Tomar una alícuota de 0.5 mL de la solución para aptitud del sistema concentrada y diluir a 50 mL con la preparación de referencia.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de clorhidrato de metformina en diluyente, que contenga 200 µg/mL de clorhidrato de metformina.</p>		
<p>Preparación de la muestra concentrada. Pesar no menos de 10 tabletas, determinar el peso promedio, triturar, mezclar y transferir el polvo equivalente a 800 mg de clorhidrato de metformina a un recipiente adecuado, y adicionar 500 mL de una solución de acetonitrilo al 10 %. Alternativamente, homogeneizar y dejar en remojo</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>hasta que la muestra esté completamente homogeneizada.</p>		
<p>Nota: una secuencia de homogeneización sugerida es la siguiente: homogeneizar la muestra usando cinco pulsos, cada uno de 5 s, a aproximadamente 20 000 rpm, y dejar en remojo durante 2 min. Repita estos pasos dos veces más.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pasar una porción de la preparación de la muestra concentrada a través de un filtro adecuado de tamaño de poro de 0.45 µm, descartando los primeros 3 mL del filtrado. Transferir 25 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar a volumen con agua.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector UV a la longitud de onda de máxima absorbancia de 218 nm, columna de 3.9 mm x 30 cm empacada con L1, tamaño de partícula de 10 µm, temperatura de la columna de 30 °C, velocidad de flujo de 1 mL/min. Tiempo de corrida, dejar correr hasta después de la elución del compuesto relacionado C de metformina.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar 10 µL de la solución para aptitud del sistema. Nota: los tiempos de retención relativos aproximados para el compuesto relacionado B de metformina, la metformina y el compuesto relacionado C de metformina son 0.86, 1.0 y 2.1 a 2.3, respectivamente. El compuesto relacionado C de metformina tiene tiempos de retención variables. La composición de la fase móvil puede cambiarse a 1:19, si eluye en un</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>tiempo de retención relativo inferior a 2.1. La resolución entre los picos correspondientes al compuesto relacionado B y metformina no es menor que 1.5. El factor de coleo no es menor a 0.8 y no mayor que 2.0 para el pico de metformina. El coeficiente de variación no es menor de 1.5 % para el pico de metformina y no mayor que 10 % para cada uno de los picos de los compuestos relacionados Una vez cumplidos los parámetros de aptitud del sistema, inyectar volúmenes iguales y por separado (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular la cantidad de clorhidrato de metformina (C₁₄H₁₁N₅ · HCl) en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C= Cantidad de clorhidrato de metformina por mililitro en la preparación de referencia.</p>		
<p>D= Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A_m= Área del pico en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref}= Área del pico de la preparación de referencia.</p>		

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