

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

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 noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2023, 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*
ÁCIDO MICOFENÓLICO. TABLETAS DE LIBERACIÓN RETARDADA.		
Contienen una cantidad de micofenolato de sodio equivalente a no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de la cantidad de ácido micofenólico (C ₁₇ H ₂₀ O ₆), indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Micofenolato de sodio. SRef de Compuesto relacionado B de Micofenolato de mofetilo (RS)-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-6-[2-(5-metil-2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)etil]-3H-isobenzofuran-1-ona.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241. CLAR.		
Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
B. MGA 0241. CLAR.		
Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El espectro UV del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple con los requisitos		
LIBERACIÓN CONTROLADA. MGA 0521, Aparato 2. Q=5% y Q=80%		
Nota: proteger de la luz.		
Etapa Ácida.		
Medio de disolución para etapa ácida. Solución de ácido clorhídrico al 0.1 N.		
Solución A. Agregar 4 mL de trietilamina a 1300 mL de agua. Ajustar a pH 5.3 con ácido fosfórico.		
Fase Móvil. Mezcla de acetonitrilo y solución A (35:65).		
Diluyente. Mezcla de ácido clorhídrico 0.1 N y fosfato de sodio 0.2 M (75:25). Ajustar a un pH de 6.8 con hidróxido de sodio 2 M o ácido clorhídrico 2 M.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de SRef de micofenolato de sodio equivalente al (M /1000) mg/mL de ácido micofenólico en diluyente, donde M es la cantidad indicada en el marbete de ácido micofenólico por tableta.		
Procedimiento Etapa ácida: Colocar cada tableta en el aparato con 750 mL del medio de disolución para la etapa ácida, accionarlo a 50 rpm durante 2		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
horas. Tomar una alícuota, filtrar mediante un filtro adecuado. Proceder inmediatamente con la Etapa amortiguada.		
Preparación de la muestra. Mezclar la solución de prueba y una solución de fosfato de sodio 0.2 M en una proporción 1:1.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 250 nm; columna de 4.6 mm × 25 cm; empacada con L11 de 5 µm, mantenida a 45°C. La temperatura del automuestreador se mantiene a 4°C y la velocidad de flujo es de 1.5 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, 5 µL de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos. El coeficiente de variación no es mayor del 2.0 % y el factor de coeio no es mayor que 2.0. Una vez obtenida la aptitud del sistema, inyectar por separado volúmenes iguales (5 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes. Calcular el porcentaje de ácido micofenólico (C ₁₇ H ₂₀ O ₆) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C}{M}\right) (V)(D) \left(\frac{PM_1}{PM_2}\right) 100$		
Donde:		
A _m = Área del pico de micofenolato en la preparación de la muestra		
A _{ref} = Área del pico de micofenolato en la preparación de referencia		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
C = Concentración, en mg/mL de micofenolato sódico en la preparación de referencia		
M = Cantidad, en mg, de ácido micofenólico por tableta indicada en el marbete		
V = Volumen del medio de disolución en la etapa ácida (750 mL).		
D = Factor de dilución de la preparación de la muestra		
PM ₁ = Peso molecular del ácido micofenólico: 320.34.		
PM ₂ = Peso molecular del micofenolato de sodio: 342.32.		
No más del 5% de la cantidad de ácido micofenólico indicada en el marbete se disuelve en 2 horas.		
Etapa Amortiguada.		
Medio de Disolución Etapa amortiguada. Después de las dos horas de la etapa ácida, adicionar 250 mL de fosfato de sodio 0.2 M y ajustar, si es necesario, a un pH de 6.8 con hidróxido de sodio 2 M o con ácido clorhídrico. Si el volumen extraído fue de más de 10 mL adicionar medio de disolución de la etapa ácida para obtener 1000 mL.		
Solución A, Fase Móvil, Diluyente, Preparación de referencia y Condiciones del equipo. Preparar como se indica en la Etapa ácida.		
Procedimiento etapa amortiguada. Accionar el equipo a 50 rpm durante 1 hora. El tiempo total de la prueba es tres horas, siendo 2 horas en medio ácido y 1 en medio amortiguado.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra. Centrifugar porciones de la solución de prueba o pasarla a través de filtro de fibra de vidrio con tamaño de poro de 1 µm.</p>		
<p>Procedimiento. Una vez obtenida la aptitud del sistema como se indica en la fase ácida, inyectar por separado volúmenes iguales (5 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes. Calcular el porcentaje de ácido micofenólico (C₁₇H₂₀O₆) disuelto, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C}{M}\right) (V) \left(\frac{PM_1}{PM_2}\right) 100$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Área del pico de micofenolato en la preparación de la muestra</p>		
<p>A_{ref} = Área del pico de micofenolato en la preparación de referencia</p>		
<p>C = Cantidad en mg/mL de micofenolato sódico en la preparación de referencia</p>		
<p>M = Cantidad, en mg, de ácido micofenólico por tableta indicada en el marbete</p>		
<p>V = Volumen del medio de disolución en la etapa amortiguada (1000 mL).</p>		
<p>PM_1 = Peso molecular del ácido micofenólico: 320.34.</p>		
<p>PM_2 = Peso molecular del micofenolato de sodio: 342.32.</p>		
<p>Se disuelve no menos del 80% de la cantidad de ácido micofenólico indicada en el marbete.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Nota: proteger todas las soluciones de la luz.</p>		
<p>Solución A, Solución amortiguadora, Solución B, Solución C, Fase móvil, Preparación de referencia, Preparación de la muestra concentrada, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p>Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.36 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado B de micofenolato de mofetilo y 0.385 mg/mL de la SRef de micofenolato de sodio en solución B. Agitar con ayuda de un agitador magnético por 60 minutos para ayudar a la disolución.</p>		
<p>Solución de sensibilidad. Diluir un volumen de la preparación de referencia con solución B hasta obtener una concentración de 0.18 µg/mL de la SRef de micofenolato de sodio.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, 10 µL de la solución de aptitud del sistema: La resolución, R, entre el pico del compuesto relacionado B de micofenolato de mofetilo y del micofenolato de sodio no es menor que 1.5. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la solución de sensibilidad: La relación señal ruido del pico de micofenolato no es menor que 10. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, 10µL de la preparación de referencia: El coeficiente de variación del pico de micofenolato no es mayor que 2.0 y el factor del</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*									
coleo no es mayor que 2.0. Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y preparación de la muestra, obtener el área de los picos y calcular el porcentaje de cada impureza con la siguiente fórmula:											
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \times \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \times \left(\frac{PM_1}{PM_2}\right) \times 100$											
Donde:											
A_m = Área del pico de cada impureza en la preparación de la muestra.											
A_{ref} = Área del pico de micofenolato en la preparación de referencia.											
C_{ref} = Cantidad de micofenolato sódico en la preparación de referencia (mg/mL)											
C_m = Concentración nominal de ácido micofenólico en la preparación de la muestra (mg/mL)											
PM_1 = Peso Molecular del ácido micofenólico: 320.34.											
PM_2 = Peso Molecular del micofenolato de sodio: 342.32.											
La muestra cumple los criterios de la <i>tabla 1</i> .											
<i>Tabla 1</i> . Impurezas de ácido micofenólico.											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Criterio de Aceptación, No mayor que (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ácido ftálico^a</td> <td>0.30</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Monoetil ester del ácido ftálico^{a, b}</td> <td>0.55</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de Aceptación, No mayor que (%)	Ácido ftálico ^a	0.30	--	Monoetil ester del ácido ftálico ^{a, b}	0.55	--		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de Aceptación, No mayor que (%)									
Ácido ftálico ^a	0.30	--									
Monoetil ester del ácido ftálico ^{a, b}	0.55	--									

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice			Debe decir	Justificación*
Compuesto relacionado B de micofenolato de mofetilo ^c	0.90	0.2		
Micofenolato	1.0	--		
Ester etílico de micofenolato ^d	2.3	0.2		
Cualquier otra impureza individual	-	0.1		
Total de impurezas	-	1.0		
a) Es una impureza de proceso y se lista solamente para fines de identificación. Se controla en el fármaco. No se reporta en el preparado farmacéutico y no debe incluirse en el total de impurezas.				
b) Ácido 2-(etoxicarbonil)benzoico.				
c) (RS)-7-hidroxi-5-metoxi-4-metil-6-[2-(5-metil-2-oxo-tetrahydrofuran-5-il)etil]-3H-isobenzofuran-1-ona.				
d) Etil(E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enoato.				
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.				
Nota: proteger todas las soluciones de la luz.				
Solución A. Transferir 21 g de ácido cítrico a un matraz volumétrico de 1 L. Disolver en un volumen adecuado de agua y adicionar 200 mL de hidróxido de sodio 1 M. Mezclar y llevar al aforo con agua.				
Solución amortiguadora. Mezcla de solución A y ácido clorhídrico 0.1 M (399:601).				
Solución B. Mezcla de acetonitrilo, solución amortiguadora y agua (40:15:45)				

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*																								
Solución C. Mezcla de acetonitrilo y solución amortiguadora (85:15).																										
Fase móvil. Mezclar acetonitrilo solución B y solución C de acuerdo con la tabla 2, permitir reequilibrar el sistema antes de la siguiente inyección:																										
<i>Tabla 2. Fase móvil</i>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Solución B (%)</th> <th style="text-align: center;">Solución C (%)</th> <th style="text-align: center;">Gradiente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Inicio</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">9</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Isocrático</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">18</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">Lineal</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">22</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">Isocrático</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">23</td> <td style="text-align: center;">100</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Re-equilibrio</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	Gradiente	0	100	0	Inicio	9	100	0	Isocrático	18	0	100	Lineal	22	0	100	Isocrático	23	100	0	Re-equilibrio		
Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	Gradiente																							
0	100	0	Inicio																							
9	100	0	Isocrático																							
18	0	100	Lineal																							
22	0	100	Isocrático																							
23	100	0	Re-equilibrio																							
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.385 mg/mL de la SRef de micofenolato sódico en solución B. Agitar con ayuda de un agitador magnético por 60 minutos para ayudar a la disolución.																										
Preparación de la muestra concentrada. Transferir no menos de 25 tabletas a un matraz volumétrico apropiado para obtener una concentración final nominal de alrededor 9 mg/mL de ácido micofenólico. Llevar a volumen con solución B. Adicionar una barra magnética y agitar vigorosamente por lo menos durante 60 minutos. Centrifugar una porción de la suspensión y usar el sobrenadante claro.																										
Preparación de la muestra. Transferir 2.0 mL de la preparación de la muestra concentrada a un																										

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con solución B.		
Condiciones del equipo. Columna de 25 cm x 4.6 mm empacada con L7 de 5µm, detector de luz UV de arreglo de fotodiodos (para la identificación B), a una longitud de onda de 251 nm, velocidad de flujo 1.0 mL/min. La columna mantenida a 40°C.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, 10 µL de la preparación de referencia: El factor de coleo no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 1.0%. Una vez cumplidos los parámetros de aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular la cantidad de C ₁₇ H ₂₀ O ₆ en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{PM_1}{PM_2} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad por mililitro de micofenolato de sodio en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra de la muestra.		
A _m = Área del pico de micofenolato obtenida con la preparación de la muestra.		
A _{ref} = Área del pico de micofenolato obtenida con la preparación de referencia.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>PM₁</i> = Peso molecular del ácido micofenólico: 320.34.		
<i>PM₂</i> = Peso molecular del micofenolato de sodio: 342.32.		

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

CONSULTA