



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

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 2024, 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*
DIAZEPAM. SOLUCIÓN INYECTABLE		
Solución estéril de diazepam en un medio adecuado. Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{16}H_{13}ClN_2O$, indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Diazepam, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es una solución transparente y libre de partículas visibles.		
PARTÍCULAS. MGA-0651. Cumple los requisitos.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA-0981. Cumple los requisitos.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la Valoración. El valor tiempo de retención relativo obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
B. MGA 0241, Capa delgada. Soporte. Gel de sílice cromatográfico. Fase móvil. Acetato de etilo:n-heptano (50:50) Metanol:cloroformo (10:100). SA de fosfatos pH 7.0. A un matraz volumétrico de 1 000 mL pasar 104.5 mL de solución de fosfato dibásico de sodio 0.2 M, 85.5 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, llevar al aforo con agua, mezclar y ajustar el pH a 7.0 si es necesario (MGA 0701). Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de diazepam en acetona, que contenga 5 mg/mL de diazepam.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de diazepam en metanol, que contenga 1 mg/mL de diazepam. Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra, equivalente a 10 mg de diazepam, a un embudo de separación, agregar 20 mL de SA de fosfatos pH 7.0, extraer con cuatro porciones de cloroformo de 20 mL cada una, filtrar cada extracción a través de 5 g de sulfato de sodio anhidro, reunir los extractos en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con cloroformo y mezclar. Evaporar una alícuota de 50 mL de esta solución, con corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en 1 mL de acetona. Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra en metanol que contenga 1 mg/mL de diazepam.		
Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, por separado, 30 µL de la preparación de referencia y		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
30 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, sin saturar la cámara, dejar correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaque de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y dejar evaporar el disolvente. Examinar bajo lámpara de luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaque, por separado, 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaque de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y rociar con solución al 10% v/v de ácido sulfúrico en etanol absoluto, calentar a 105 °C por 10 minutos. Examinar bajo lámpara de luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es una solución transparente clara y libre de partículas visibles.		
PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
pH. MGA 0701. Entre 6.2 y 7.0.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
PIRÓGENOS. MGA 0711. Cumple los requisitos. Utilizar la muestra sin diluir e inyectar el equivalente a 0.25 mg/kg de diazepam como dosis de prueba.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. La muestra no contiene más de 11.6 UE/mg de diazepam.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Patrón interno. Pasar una alícuota de 1.0 mL de tolualdehído a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 1.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Fase móvil. Metanol:agua (70:30), filtrar y desgasificar. Si es necesario, modificar las proporciones de la mezcla para obtener una velocidad de flujo de 1.4 mL/min y un factor de resolución no menor de 5. Preparación de referencia. Pasar 10 mg de la SRef de diazepam, a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con metanol, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar una alícuota de 2 mL del patrón interno, llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 500 µg/mL de diazepam. Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra, equivalente a 10 mg de diazepam, a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
10 mL, agregar una alícuota de 2 mL del patrón interno, llevar al aforo con metanol y mezclar. Condiciones del equipo. Detector de luz UV; longitud de onda 254 nm, columna de 4.6 mm x 25 cm empacada con L1; flujo 1.4 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por quintuplicado y por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor de 2 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. El tiempo de retención para tolualdehído es de 5 min y para diazepam es de 10 min. Calcular la cantidad de C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:		
$D \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde: D = Factor de dilución de la muestra. C = Cantidad por mililitro de diazepam en la preparación de referencia. V = Volumen en mililitros de la muestra tomada. A _m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra. A _{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Patrón interno. Preparar el día de su uso. Preparar una solución de <i>p</i>-tolualdehído en metanol que contenga 0.3 µL/ml de <i>p</i>-tolualdehído. Fase móvil. Metanol:agua (65:35), filtrar y desgasificar. Si es necesario, modificar las proporciones de la mezcla para obtener una velocidad de flujo de 1.4 mL/min Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de diazepam en metanol que contenga 1 mg/mL de diazepam. Pasar una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar una alícuota de 5 mL del patrón interno, llevar al aforo con metanol y mezclar. Esta solución contiene 200 µg/mL de diazepam. Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra, equivalente a 10 mg de diazepam, a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar una alícuota de 10 mL del patrón interno, llevar al aforo con metanol y mezclar. Condiciones del equipo. Detector de luz UV; longitud de onda 254 nm, columna de 3.9 mm × 30 cm empacada con L1; flujo 1.4 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por quintuplicado y por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor de 2 %, el coleo no es mayor de 2.5 y la resolución no es menor de 3.5. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. El tiempo de retención relativo para <i>p</i> -tolualdehído es de 0.5 y para diazepam es de 1, aproximadamente. Calcular la cantidad de $C_{16}H_{13}ClN_2O$ en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD (A_m/A_{ref})$		
Donde: <i>D</i> = Factor de dilución de la muestra. <i>C</i> = Cantidad por mililitro de diazepam en la preparación de referencia. <i>A_m</i> = Cociente entre las respuestas de los picos de diazepam y <i>p</i> -tolualdehído obtenidos en el cromatograma con la preparación de la muestra. <i>A_{ref}</i> = Cociente entre las respuestas de los picos de diazepam y <i>p</i> -tolualdehído obtenidos en el cromatograma con la preparación de referencia.		

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