

“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*
<p>AMINOFILINA. SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Solución estéril de aminofilina en agua inyectable o solución estéril de teofilina en agua inyectable, preparada con etilendiamina. Contiene una cantidad de aminofilina dihidratada ($C_{16}H_{24}N_{10}O_4 \cdot 2H_2O$) o aminofilina anhidra ($C_{16}H_{24}N_{10}O_4$), equivalente a no menos del 93.0 % y no más del 107.0 % de la cantidad de $C_7H_8N_4O_2$ (teofilina anhidra), indicada en el marbete o bien, una cantidad de teofilina equivalente a no menos del 73.4 % y no más del 84.48 % de la cantidad de aminofilina dihidratada indicada en el marbete. La inyección de aminofilina puede contener un exceso de etilendiamina, pero sin agregar ninguna otra sustancia para ajustar el pH.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SUSTANCIA DE REFERENCIA. Sref de Teofilina, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso. Compuesto relacionado D de teofilina [Clorhidrato de N-metil-5-(metilamino)-1H-imidazol-4-carboxamida monohidrato], manejar de acuerdo con las instrucciones de uso. Compuesto Relacionado F a Teofilina [7-(2-Hidroxietil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona], manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es una solución transparente, libre de partículas visibles y sin cristalización.</p>		
<p>PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.</p>		
<p>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. MGA 0471. A Diluir un volumen de la muestra equivalente a 500 mg de aminofilina con agua hasta 20 mL, agregar con agitación constante 1 mL o la cantidad suficiente de solución de ácido clorhídrico 3 N para que la teofilina se precipite completamente. Filtrar y guardar el agregar al filtrado 0.5 mL de cloruro de bencensulfonilo y 5 mL de hidróxido de sodio para alcalinizar. Agitar mecánicamente durante 10 minutos, agregar 5 mL de ácido clorhídrico 3 N, enfriar, recoger el precipitado de disulfonamida de etilendiamina, lavar el precipitado con una pequeña cantidad de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>agua fría y secar a 105 °C durante 1 h. El residuo seco funde entre 270 y 274 °C 167 y 171 °C; guardar una porción del residuo.</p>		
<p>B. MGA 0471. Al filtrado obtenido como se indica en el Ensayo de identidad A, agregar 0.5 mL de cloruro de bencensulfonilo y 5 mL de solución de hidróxido de sodio 1 N para alcalinizar, agitar mecánicamente durante 10 min, agregar 5 mL de solución de ácido clorhídrico 3 N para acidular, enfriar, colectar el precipitado, lavarlo bien con agua, recristalizar con agua y secar a 105 °C durante 1 hora. El residuo seco funde entre 164 y 171 °C.</p>		
<p>B. MGA 0351. Lavar el precipitado de teofilina obtenido como se indica en el Ensayo de identidad A, con porciones pequeñas de agua fría y secar a 105 °C durante 1 hora. El espectro IR del precipitado corresponde al de la SR de Teofilina.</p>		
<p>C. Pasar 10 mg del residuo seco obtenido como se indica en el Ensayo de identidad A, a una cápsula de porcelana, agregar 1 mL de ácido clorhídrico y 100 mg de clorato de potasio, evaporar a sequedad sobre un BV. Invertir la cápsula sobre un vaso de precipitados que contenga unas gotas de solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v) y observar. El residuo adquiere un color púrpura, el cual desaparece al adicionar soluciones de álcalis fuertes.</p>		
<p>C. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la Valoración. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra,</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es una solución transparente, libre de partículas visibles y sin cristalización.		
PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
pH. MGA 0701. Entre 8.0 y 10.0.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Contiene no más de 1 UE/mg de aminofilina.		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.		
Solución de acetato de amonio 0.01M, Fase móvil. Preparación concentrada de impureza F, Preparación de aptitud del sistema y Condiciones Cromatográficas. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Solución de referencia. Preparar una solución de Sref de teofilina y de Sref de compuesto relacionado D a Teofilina en agua que contenga una concentración de 2 µg/mL de cada una. Utilizar baño de ultrasonido para disolver la sustancia de referencia.		
Solución de la muestra. Transferir un volumen de la inyección equivalente a 25 mg de aminofilina a un matraz volumétrico de 25 mL. Llevar a volumen con agua y agitar para homogeneizar. Concentración aproximada de 1 mg/mL.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Verificación del sistema. Inyectar al cromatógrafo 1 µL de la preparación de aptitud del sistema: la resolución, R, entre el pico de teofilina y del compuesto relacionado F a teofilina no es menor que 2.0. Inyectar al cromatógrafo por sextuplicado 1 µL de la solución de referencia: el coeficiente de variación no es mayor que 3.0 % para cada compuesto.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales de 1 µL de la solución de referencia y de la solución de la muestra, obtener los cromatogramas correspondientes. Determinar el porcentaje del compuesto relacionado D a la teofilina por la siguiente fórmula:</p>		
<p style="text-align: center;">% Compuesto relacionado D $= \left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right)100$</p>		
<p>Donde:</p>		
<p>r_u = Respuesta del compuesto relacionado D a la Teofilina en la solución de la muestra.</p>		
<p>r_s = Respuesta del compuesto relacionado D a la Teofilina en la solución de referencia.</p>		
<p>C_u = Concentración nominal de aminofilina en mg/mL en la solución de la muestra.</p>		
<p>C_s = Concentración del compuesto relacionado D a la Teofilina, en mg/mL, en la solución de referencia.</p>		
<p>Determinar el porcentaje de cualquier otra impureza por la siguiente fórmula:</p>		
<p style="text-align: center;">% impureza = $\left(\frac{r_u}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right)100$</p>		
<p>Donde:</p>		

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

Dice			Debe decir	Justificación*
r_U = Respuesta de cualquier impureza en la solución de la muestra				
r_S = Respuesta de la teofilina en la solución de referencia				
C_U = Concentración nominal de aminofilina en mg/mL en la solución de la muestra				
C_S = Concentración de teofilina, en mg/mL, en la solución de referencia				
La identificación de los picos y el límite de las impurezas está en la <i>tabla 1</i> .				
<i>Tabla 1. Identificación y límite de impurezas de aminofilina.</i>				
Nombre	Tiempo de retención Relativo	Criterio de aceptación. No más de (%)		
Compuesto relacionado C de teofilina ^{a, b}	0.36	—		
Compuesto relacionado B de teofilina ^{a, c}	0.63	—		
Compuesto relacionado D de teofilina ^d	0.69	0.2		
Ácido dimetil úrico ^{a, e}	0.76	—		
Teobromina ^{a, f}	0.82	—		
Teofilina	1.0	—		
Compuesto relacionado F de teofilina ^{a, g}	1.09	—		
Cafeína ^a	1.20	—		
Cualquier otro producto de degradación individual no especificado	—	0.2		
Productos de degradación totales	—	0.5		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
a: Impureza de proceso incluida solo como identificación, no se debe incluir en el cálculo de productos de degradación totales.		
b: N-(6-Amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il) formamida.		
c: 3-Metil-1H-purina-2,6-diona.		
d: Clorhidrato de N-metil-5-(metilamino)-1H-imidazol-4-carboxamida monohidrato.		
e: 1,3-Dimetil-7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8(3H)-triona.		
f: 3,7-Dihidro-3,7-dimetilpurina-2,6(1H)-diona.		
g: 7-(2-Hidroxietil)-1,3-dimetil-3,7-dihidro-1H-purina-2,6-diona.		
<p>VALORACIÓN DE ETILENDIAMINA. MGA 0991. En un matraz Erlenmeyer de 250 mL depositar un volumen de la muestra, equivalente a 500 mg de aminofilina, agregar SI de verde de bromocresol y titular con SV de ácido sulfúrico 0.05 M. El punto final también puede determinarse potenciométricamente (MGA 0991) empleando electrodos de vidrio/calomel. Cada mililitro de SV de ácido sulfúrico 0.05 M equivale a 3.005 mg de C₂H₈N₂. La muestra contiene de 166 a 192 mg de etilendiamina por cada gramo de teofilina encontrado en la Valoración.</p>		
<p>VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO COMO TEOFILINA. MGA 0991. Pasar una cantidad de la muestra equivalente a 250 mg de aminofilina a un matraz Erlenmeyer de 250 mL, diluir con agua hasta un volumen de 40 mL. Agregar una alícuota de 8 mL de solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v) y una alícuota de 20 mL de SV de nitrato de plata 0.1 N, mezclar, calentar hasta ebullición y hervir durante 15 min. Enfriar a una temperatura</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*									
<p>comprendida entre 5 y 10 °C durante 20 min, filtrar a través de un filtro de vidrio poroso y aplicar vacío, lavar el precipitado con 3 porciones de agua de 10 mL cada una. Acidular los filtrados combinados y lavados con ácido nítrico, agregar un exceso de 3 mL de ácido nítrico. Enfriar y agregar 2 mL de SR de sulfato férrico amónico y titular el exceso de nitrato de plata con SV de tiocianato de amonio 0.1 N. El punto final también puede determinarse potenciométricamente (MGA 0991) usando electrodos de plata/calomel. Calcular la cantidad de principio activo en el volumen de muestra tomado, considerando que cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 18.02 mg de teofilina anhidra o 22.83 mg de aminofilina dihidratada.</p>											
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>											
<p>Solución de acetato de amonio 0.01M. Disolver 770.8 mg de acetato de amonio en 800 mL de agua, ajustar a un pH de 5.5 con ácido acético glacial y transferir a un matraz volumétrico de 1 litro, Llevar a volumen con agua y filtrar a través de un filtro adecuado con tamaño de poro de 0.2 µm.</p>											
<p>Fase móvil. Mezcla de solución de acetato de amonio 0.01 M y metanol de acuerdo con la siguiente <i>tabla 2</i>.</p>											
<p><i>Tabla 2. Fase móvil de valoración.</i></p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución de acetato de amonio 0.01M (%)</th> <th>Metanol (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>98</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución de acetato de amonio 0.01M (%)	Metanol (%)	0	98	2	7	50	50		
Tiempo (min)	Solución de acetato de amonio 0.01M (%)	Metanol (%)									
0	98	2									
7	50	50									

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

Dice			Debe decir	Justificación*
7.3	10	90		
8.3	10	90		
8.31	98	2		
12	98	2		
<p>Preparación concentrada de impureza F. Preparar una solución del compuesto relacionado F a Teofilina en agua a una concentración de 25 µg/mL.</p>				
<p>Preparación de aptitud del sistema. Transferir 21 mg de Sref de Teofilina a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 15 mL de agua y someter a baño de ultrasonido hasta disolver. Agregar 1 mL de la preparación concentrada de impureza F y llevar a volumen con agua. Concentración de 0.8 mg/mL de teofilina y 1 µg/mL del compuesto relacionado F a Teofilina.</p>				
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de Sref de teofilina en agua que contenga una concentración de 0.17 mg/mL. Utilizar baño de ultrasonido para disolver la sustancia de referencia.</p>				
<p>Preparación de la muestra. Transferir un volumen de la inyección equivalente a 8.5 mg de teofilina anhidra a un matraz volumétrico de 50 mL. Llevar a volumen con agua y agitar para homogeneizar. Concentración aproximada de 0.17 mg/mL.</p>				
<p>Condiciones cromatográficas. Detector de luz UV a una longitud de onda de 270 nm; columna de 10 cm x 2.1 mm empacada con L1 de 1.7 µm de tamaño de partícula mantenida a 40°C; velocidad de flujo de 0.4 mL/min.</p>				
<p>Verificación del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de aptitud del sistema: la</p>				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>resolución, R, entre el pico de teofilina y del compuesto relacionado F a teofilina no es menor que 2.0. Inyectar al cromatógrafo por sextuplicado 1 µL de la preparación de referencia: el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales de 1 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener los cromatogramas correspondientes. Determinar la cantidad en miligramos de teofilina anhidra (C₇H₈N₄O₂) en la porción de la muestra tomada mediante la fórmula:</p>		
$C_{ref} D \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Área del pico de teofilina obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra</p>		
<p>A_{ref} = Área del pico de teofilina obtenido en el cromatograma con la preparación de la referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de Dilución de la muestra.</p>		

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