



“2025, Año de la Mujer Indígena”

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 mayo y hasta el 30 de junio de 2025, 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*
DORZOLAMIDA, CLORHIDRATO DE Y MALEATO DE TIMOLOL. SOLUCIÓN OFTÁLMICA		
Es una solución acuosa estéril de clorhidrato de dorzolamida y maleato de timolol. Contiene clorhidrato de dorzolamida ($C_{10}H_{16}N_2O_4S_3 \cdot HCl$) equivalente a no menos del 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de dorzolamida ($C_{10}H_{16}N_2O_4S_3$), y también contiene maleato de timolol ($C_{13}H_{24}N_4O_3S \cdot C_4H_4O_4$), equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de timolol ($C_{13}H_{24}N_4O_3S$), indicada en el marbete. Puede contener estabilizadores y agentes antimicrobianos.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Clorhidrato de dorzolamida. SRef de Compuesto relacionado B de dorzolamida [Clorhidrato de 7,7-dióxido (4R, 6S)-4- (etilamino)-6-metil-5,6-dihidro-		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
4H-tieno[2,3-b]tiopirano- 2-sulfonamida], SRef de Compuesto relacionado D de dorzolamida [Clorhidrato de 7,7-dióxido (4S,6S)-4-amino-6 metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]tiopirano-2-sulfonamida] y SRef-FEUM de Maleato de timolol. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, Capa delgada.		
Utilizar una cromatoplaaca de gel de sílice GF ₂₅₄ activada por calentamiento a 110 °C durante 30 minutos.		
Preparaciones de referencia: Solución A. Preparar una solución de la SRef-FEUM de maleato de timolol en metanol que contenga 1.5 mg/mL de maleato de timolol.		
Solución B. Preparar una solución de la SRef de Clorhidrato de dorzolamida en metanol que contenga 5.0 mg/mL de clorhidrato de dorzolamida.		
Preparación de la muestra. Transferir una alícuota de la solución oftálmica para preparar una solución en metanol equivalente a 5.0 mg/ml de dorzolamida.		
Fase móvil: mezclar cloruro de metileno:metanol:hidróxido de amonio (80:20:1). Saturar la cámara con la fase móvil y equilibrar por una hora antes de usarla.		
Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaaca, en carriles separados, 20 µL de las preparaciones de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación, retirar la cromatoplaaca de		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire seco y observar lámpara de luz UV. La mancha obtenida con la preparación de la muestra, corresponden en R_f a las manchas obtenidas con la preparación de referencia, solución A y solución B.		
A. Proceder como se indica en la <i>Valoración de dorzolamina</i> , usando detector de arreglo de diodos en el rango de 200-400 nm. El espectro de absorción UV del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
B. Proceder como se indica en la <i>Valoración de timolol</i> , usando detector de arreglo de diodos en el rango de 200-400 nm. El espectro de absorción UV del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
C B. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración de dorzolamida</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra para el pico mayor del cromatograma de la preparación de la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
D C. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración de timolol</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma del pico mayor con la para el pico mayor del cromatograma de la preparación de la muestra, corresponde al		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple con los requisitos.		
pH. MGA 0701. 5.0 a 6.0.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
IMPUREZAS ORGÁNICAS DEL CLORHIDRATO DE DORZOLAMIDA. MGA 0241, CLAR.		
Suma total de impurezas 3.0 %. Compuesto relacionado D de dorzolamida no más del 0.5 %, compuesto relacionado B de dorzolamida no más del 2.0 % y cualquier impureza individual no específica no más 0.5 %. Descartar cualquier pico de impureza menor de 0.10 %, véase <i>tabla 1</i> .		
Fase móvil, diluyente, preparación de referencia, preparación de la muestra y condiciones del equipo. Proceder como se describe en la <i>Valoración de dorzolamida</i> .		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia, obtener los cromatogramas y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor del 2.0 % para el pico de dorzolamida. La resolución entre el pico de dorzolamida y el compuesto relacionado D de dorzolamida, no es menor a 3.0 y la resolución entre el pico de dorzolamida y el compuesto relacionado B de dorzolamida no es menor a 3.0. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado D de dorzolamida, en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{324.44}{332.85} \right) 100$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado D de dorzolamida con la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado D de dorzolamida con la preparación de referencia		
C_{ref} = Cantidad de la SRef del Compuesto relacionado D de dorzolamida en la preparación de referencia		
C_m = Concentración nominal de dorzolamida en la preparación de la muestra		
324.44 = Peso molecular de dorzolamida.		
332.85 = Peso molecular del compuesto relacionado D de dorzolamida.		
Calcular el porcentaje del compuesto relacionado B de dorzolamida, en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{324.44}{360.90} \right) 100$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado B de dorzolamida con la preparación de la muestra		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*			
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado B de dorzolamida con la preparación de referencia					
C_{ref} = Cantidad de la SRef del Compuesto relacionado B de dorzolamida en la preparación de referencia					
C_m = Concentración nominal de dorzolamida en la preparación de la muestra					
324.44 = Peso molecular de dorzolamida.					
360.90 = Peso molecular del compuesto relacionado B de dorzolamida.					
Calcular el porcentaje de cualquier impureza no específica en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:					
$\left(\frac{A_m}{A_T} \right) 100$					
Donde:					
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de cualquier impureza individual inespecífica con la preparación de la muestra.					
A_T = Suma de todas las áreas bajo los picos obtenidos de los cromatogramas con la preparación de la muestra.					
<i>Tabla 1.</i> Criterios de aceptación de impurezas individuales del clorhidrato de dorzolamida					
<table><tr><th>Nombre</th><th>Tiempo de</th><th>Criterios de aceptación.</th></tr></table>	Nombre	Tiempo de	Criterios de aceptación.		
Nombre	Tiempo de	Criterios de aceptación.			



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice			Debe decir	Justificación*
	retención relativo	No más de (%)		
Ácido maleico	0.33	descartar		
Compuesto relacionado D de dorzolamida. ^a	0.83	0.5		
Dorzolamida	1.00	---		
Compuesto relacionado B de dorzolamida. ^b	1.17	2.0		
Cualquier impureza individual inespecífica	---	0.5		
Total de impurezas	---	3.0		
a) Clorhidrato de 7,7-dióxido (4S,6S)-4-amino-6 metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-b]tiopirano-2- sulfonamida.				
b) Clorhidrato de 7,7-dióxido (4R,6S)-4-(etilamino)-6- metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-b]tiopirano-2- sulfonamida.				
IMPUREZAS ORGÁNICAS DEL MALEATO DE TIMOLOL. MGA 0241, CLAR. Suma total de impurezas 2.0 %. Impureza G de timolol no es mayor de 0.5 %, impureza B de timolol no es mayor de 1.0 %, impureza D de timolol no es mayor de 0.5 % y cualquier impureza individual no específica no es mayor de 0.6 %.				



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Descartar cualquier pico de impureza menor de 0.10 %, véase <i>tabla 2</i> .		
Fase móvil, solución amortiguadora, solución de aptitud del sistema y preparación de la muestra. Proceder como se indica en la <i>Valoración del timolol</i> .		
Preparación de referencia. Transferir una alícuota de 1.0 mL de la preparación de referencia de la <i>Valoración de Timolol</i> a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con fase móvil, la solución resultante tiene 3.5 µg/mL del maleato de timolol.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales (20 µL) de la solución de aptitud del sistema, obtener los cromatogramas, el tiempo de corrida es al menos dos veces el tiempo de retención del timolol. Calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor del 2.5 % para el timolol. La resolución entre el pico de la impureza G de timolol y la impureza B de timolol no es menor a 1.5. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{316.42}{432.49} \right) 100$		
Donde:		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de cada impureza con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del timolol con la preparación de referencia.		
C_{ref} = Cantidad de la SRef-FEUM del Maleato de timolol en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración nominal del timolol en la preparación de la muestra.		
316.42 = Peso molecular del timolol.		
432.49 = Peso molecular del maleato de timolol.		
Tabla 2. Criterios de aceptación de impurezas individuales del maleato de timolol.		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación No más de (%)
Dorzolamida y ácido maleico	0.49	descartar
Impureza G de timolol. ^a	0.58	0.5
Impureza B de timolol. ^b	0.70	1.0
Timolol	1.00	---
Impureza D de timolol. ^c	1.51	0.5



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*																		
Cualquier impureza individual inespecífica. --- 0.6																				
Impurezas totales --- 2.0																				
a) 1-Óxido-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-ol.																				
b) 3-(<i>tert</i> -Butilamino)-2-(4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-iloxi)propan-1-ol.																				
c) 4-morfolino-1,2,5-tiadiazol-3-ol.																				
LÍMITE DE ADUCTOS DE ÁCIDO MALEICO DORZOLAMIDA. MGA 0241, CLAR. No más de 0.5% de cada uno de los dos epímeros del ácido <i>N</i> -etil- <i>N</i> -[(4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-metil-7,7-dióxido-2-sulfamoil-5,6-dihidro-4 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>b</i>]tiopiran-4-il]aspártico.																				
Preparación de solución A, solución B, diluyente, preparación de referencia, preparación de la muestra, condiciones del equipo y procedimiento. Proceder como se indica en la <i>Valoración de dorzonamida</i> .																				
Fase móvil. Ver la siguiente tabla. Iniciar y equilibrar el sistema por seis minutos.																				
<table> <tr> <th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr> <tr> <td>0</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>15.0</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>15.1</td><td>13</td><td>87</td></tr> <tr> <td>20.0</td><td>13</td><td>87</td></tr> <tr> <td>25.0</td><td>95</td><td>5</td></tr> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	5	95	15.0	5	95	15.1	13	87	20.0	13	87	25.0	95	5		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																		
0	5	95																		
15.0	5	95																		
15.1	13	87																		
20.0	13	87																		
25.0	95	5																		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
29.0 95 5		
El tiempo de retención relativo es de 1.00 para dorzolamida y 1.71 y 1.78 para los epímeros. Calcular el porcentaje del aducto de ácido maleico dorzolamida en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)\left(\frac{324.44}{360.89}\right) 100$		
Donde:		
A_m = Área del pico obtenida en el cromatograma para el aducto de ácido maleico dorzolamida con la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma para dorzolamida con la preparación de referencia		
C_{ref} = Cantidad por mililitro de la SRef de clorhidrato de dorzolamida en la preparación de referencia C_m = Concentración nominal de dorzolamida en la preparación de la muestra		
324.44 = Peso molecular de dorzolamida.		
360.89 = Peso molecular del clorhidrato de dorzolamida.		
VALORACIÓN DE DORZOLAMIDA. MGA 0241, CLAR.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Clorhidrato de dorzolamida con una concentración de 0.11 mg/mL y 0.5 µg/mL de cada uno de los compuestos relacionados de dorzolamida (B y D) con solución diluyente.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*																					
Preparación de la muestra. Tomar una alícuota equivalente a 2 mg de dorzolamida, transferir a un matraz volumétrico de 20 mL llevar al aforo con solución diluyente. La concentración aproximada es de 0.1 mg/mL de dorzolamida.																							
Preparación del diluyente y de la fase móvil.																							
Solución A. Acetonitrilo																							
Solución B. Solución acuosa de ácido fosfórico al 0.2 % (v/v)																							
Diluyente: Acetonitrilo:solución B (5:95)																							
Fase móvil: Véase la siguiente <i>tabla</i> .																							
<table><tr><th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr><tr><td>0</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>15.0</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>15.1</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>20.0</td><td>95</td><td>5</td></tr><tr><td>20.1</td><td>5</td><td>95</td></tr><tr><td>30.0</td><td>5</td><td>95</td></tr></table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	5	95	15.0	5	95	15.1	95	5	20.0	95	5	20.1	5	95	30.0	5	95		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	5	95																					
15.0	5	95																					
15.1	95	5																					
20.0	95	5																					
20.1	5	95																					
30.0	5	95																					
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 253 nm; columna, de 25 cm × 4.6 mm; empacada, con L7 de 5 µm de tamaño de partícula, flujo 1.2 mL/min.																							



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia. Véase <i>tabla 1</i> para los tiempos de retención, obtener los cromatogramas y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor del 2.0 % para el pico de dorzolamida. La resolución entre el pico de dorzolamida y el compuesto relacionado D de dorzolamida, no es menor de 3.0 y la resolución entre el pico de dorzolamida y el compuesto relacionado B de dorzolamida no es menor a 3.0. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad (C₁₀H₁₆N₂O₄S₃) en la porción de muestra tomada de la solución oftálmica por medio de la siguiente formula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{324.44}{360.90} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad de clorhidrato de dorzolamida en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra		
A _m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A _{ref} = Área bajo el pico obtenida con el cromatograma con la preparación de referencia.		
324.44 = Peso molecular de dorzolamida.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
360.90 = Peso molecular del clorhidrato de dorzolamida.		
VALORACIÓN DE TIMOLOL. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora pH 2.8. Pesar aproximadamente 22 g de fosfato monobásico de timolol y transferir a un matraz volumétrico de 2 L. Disolver con 1 995 mL de agua y ajustar con ácido fosfórico a pH de 2.8. Llevar al aforo con agua.		
Fase móvil. Mezclar metanol:solución amortiguadora pH 2.8 (40:60).		
Solución de aptitud del sistema. Pesar aproximadamente 88 mg de la SRef-FEUM de Maleato de timolol y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 8 mL de una solución de hidróxido de sodio 0.1 M, mezclar y calentar a 70 °C por 15 h. Llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 28 mg de la SRef de clorhidrato de dorzolamida, llevar al aforo con fase móvil. Esta preparación genera la impureza G de timolol y la impureza B de timolol.		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.35 mg/mL de SRef-FEUM de Maleato de timolol en fase móvil.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga el equivalente a 0.25 mg/mL de timolol en fase móvil.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 295 nm; columna de 25 cm × 4.6 mm; empacada con L1 de 5 µm de		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
tamaño de partícula, temperatura 40 °C, flujo 1.0 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales (20 µL) de la solución de aptitud del sistema, obtener los cromatogramas y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor del 2.5 % para el pico del timolol. La resolución entre el pico de la impureza G del timolol y la impureza B del timolol no es menor a 1.5. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra (véase la <i>tabla 2</i> para los tiempos de retención relativo). Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad (C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S), en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{316.42}{432.49} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad de maleato de timolol en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
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.		
316.42 = Peso molecular del timolol.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Dice	Debe decir	Justificación*
432.49 = Peso molecular del maleato de timolol.		

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

CONSULTA