"2026, Año de Margarita Maza Parada"

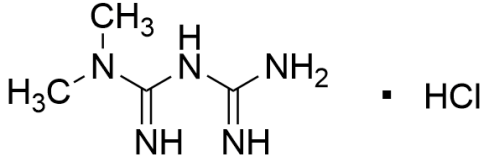
COMENTARIOS

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 hasta el 31 de diciembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
METFORMINA, CLORHIDRATO DE		
		
$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ MM 165.62 ~~1,1-Dimetilbiguanida monoclorhidrato~~ Monoclorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida [1115-70-4]		
Contiene no menos del 98.5 % y no más del 101.0 % de clorhidrato de metformina, calculado con referencia a la sustancia seca.		
~~***Nota:*** véase introducción del capítulo de fármacos, para *nitrosaminas*.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~**SUSTANCIAS DE REFERENCIA.** SRef-FEUM de Clorhidrato de metformina y SRef-FEUM de Compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina). Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.~~		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de Clorhidrato de metformina, SRef-FEUM de Compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina), SRef de Melamina y SRef de impureza F de metformina. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco.		
SOLUBILIDAD. ~~Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en acetona y cloruro de metileno.~~ Fácilmente soluble en agua; moderadamente soluble en ácido acético; poco soluble en etanol; insoluble en acetona y cloruro de metileno.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD **A.** *MGA 0351*. El espectro IR ~~de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio,~~ corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de clorhidrato de metformina. **B.** *MGA 0511*. Una solución de la muestra da reacción positiva a la prueba de identidad para cloruros.		
TEMPERATURA DE FUSIÓN. *MGA 0471*. Entre 222 y 226 °C.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. *MGA 0121*. Preparar una solución en agua al 10 %. La solución es clara e incolora.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
COLOR DE LA SOLUCIÓN. *MGA 0181, Método II*. ~~El color de la solución obtenida en la prueba de *Aspecto de la solución*, no excede al de la solución de referencia B9.~~ Utilizar la solución de *Aspecto de la solución* y calentarla a 50 °C, enfriar a temperatura ambiente. El color de la solución obtenida en la prueba de *Aspecto de la solución*, no excede al de la solución de referencia B9.		
~~**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** *MGA 0241, CLAR*. No más del 0.02 % del compuesto relacionado A de metformina, No más del 0.1 % de cualquier otra impureza y no más de 0.5 % del total de impurezas.~~ ~~**Fase móvil.** Preparar una solución que contenga 17 g/L de fosfato de amonio monobásico en agua, ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3.0 ± 0.5; mezclar, filtrar y desgasificar.~~ ~~**Preparación de la muestra.** Preparar una solución que contenga 5.0 mg/mL de la muestra en fase móvil.~~ ~~**Preparación de la muestra diluida.** Preparar una solución a partir de la preparación de la muestra que contenga 0.005 mg/mL de clorhidrato de metformina, en fase móvil.~~ ~~**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef FEUM de Compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina) en agua, que contenga una concentración de 0.2 mg/mL. A partir de la preparación anterior preparar una solución que contenga 0.001 mg/mL de SRef FEUM de Compuesto relacionado A de metformina (1-~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~cianoguanidina), en fase móvil.~~ ~~**Preparación para la aptitud del sistema.**~~ ~~Preparar una solución que contenga 0.25 mg/mL de clorhidrato de metformina y 0.1 mg/mL de melamina en agua. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con fase móvil y mezclar.~~ ~~**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 218 nm y una columna L9 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 a 1.7 mL/min.~~ ~~**Aptitud del sistema.** Inyectar 20 µL de la preparación de para aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el *Procedimiento*. La resolución R entre la melamina y la metformina no es menor de 10.0.~~ ~~**Procedimiento.** Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación referencia y de las preparaciones de la muestra, registrar el cromatograma por no menos del doble del tiempo de retención de la metformina, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos diferentes del pico principal. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de metformina en la muestra por medio de la siguiente fórmula:~~ $100\,(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$ ~~Donde:~~ ~~C_m = Concentración de la muestra en la preparación de la muestra (mg/mL).~~ ~~C_{ref} = Concentración de la SRef de Compuesto relacionado A de la metformina en la preparación~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~de referencia (mg/mL).~~ ~~A_m = Área bajo el pico correspondiente al compuesto relacionado A de metformina en la preparación de muestra.~~ ~~A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación referencia.~~ ~~Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza encontrada en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:~~ $0.1\,(A_i/A_{mD})$ ~~Donde:~~ ~~A_i = Área bajo el pico de la impureza individual obtenido en el cromatograma con la preparación de muestra.~~ ~~A_{mD} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra diluida.~~		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. *MGA 0241, CLAR*. No más del 0.02 % del compuesto relacionado A de metformina. No más del 0.05 % de impurezas no especificadas y no más de 0.2 % de total de impurezas. Límite de desestimación no más de 0.03 % para impurezas no especificadas. **Fase móvil.** Preparar una solución que contenga 17 g/L de fosfato monobásico de amonio en agua, ajustar a un pH de 3.0, mezclar, filtrar y desgasificar. **Preparación de la muestra.** Transferir 50.0 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10.0 mL, disolver y llevar al volumen con la fase móvil y mezclar.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra diluida. Transferir 1.0 mL de la preparación de la muestra, a un matraz volumétrico de 50.0 mL diluir con fase móvil a volumen y mezclar. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 20.0 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar. **Preparación de referencia A.** Preparar una solución de la SRef-FEUM del compuesto relacionado A de metformina (1-cianoguanidina) en agua. Disolver 20.0 mg de impureza A de metformina en 100.0 mL de agua. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar. **Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución del compuesto relacionado D de metformina (melamina). Disolver 10 mg de melamina en agua, agregar 5 mL de la preparación de la muestra y diluir a 100.0 mL con agua en un matraz volumétrico. Transferir 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 218 nm y una columna gel de sílice de intercambio catiónico fuerte (10 µm) de 4.6 mm × 25 cm, la velocidad de flujo es de 1.0 mL/min. El tiempo de retención relativo para el compuesto relacionado A de metformina es aproximadamente 0.3 y para el compuesto relacionado D de metformina es aproximadamente 0.4.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el *Procedimiento*. La resolución R entre la impureza D (melamina) y metformina no es menor de 10. **Procedimiento.** Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia A y 20 µL de cada preparación de la muestra, registrar el cromatograma por no menos del doble del tiempo de retención de la metformina, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos diferentes del pico principal. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de metformina en la muestra por medio de la siguiente fórmula: $$100\,(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$ Donde: A_m = Área bajo el pico correspondiente al compuesto relacionado A de metformina en la preparación de muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación referencia. C_{ref} = Concentración del compuesto relacionado A de metformina en la preparación de referencia A (mg/mL). C_m = Concentración de la muestra en la preparación de la muestra (mg/mL). Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza encontrada en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
$0.1\left(A_i/A_{mD}\right)$ Donde: A_i = Área bajo el pico de la impureza individual obtenido en el cromatograma con la preparación de muestra. A_{mD} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra diluida.		
Impureza F. *MGA 0241, CLAR*. No más del 0.05 % del área correspondiente al pico obtenido con la preparación de referencia. **Preparación de derivatización.** Prepare la solución y utilice inmediatamente. Diluir 1 mL de fluorodinitrobenceno en un matraz volumétrico de 100.0 mL con acetonitrilo. **Preparación blanco.** Añadir a 5 mL de acetronitrilo,100 µL de trietilamina y 1 mL de la solución de derivatización. Agitar bien y calentar a 60°C durante 30 min. Enfriar y diluir a 10 mL con acetonitrilo. **Fase móvil A.** agua: ácido fosfórico (99.9:0.1). **Fase móvil B.** Acetonitrilo. *Tabla 1.* **Tiempo (min)** / **Fase móvil A (% v/v)** / **Fase móvil B (% v/v)** 0-10 / 60→45 / 40→55 10-11 / 45→25 / 55→75 11-15 / 25 / 75		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra. Prepare la solución y utilice inmediatamente. Añadir 10.0 mg de la muestra a 5 mL de acetonitrilo y sonicar durante 5 min. Añadir 100 µL de trietilamina y 1.0 mL de la preparación de derivatización. Agitar bien y calentar a 60°C durante 30 min. Enfriar, llevar al volumen de 10 mL con acetonitrilo. Filtrar o centrifugar a 800 g durante 5 min antes de usarse. **Preparación de referencia.** Diluir 1.0 mL de la SRef de la impureza F de metformina (Dimetilamina) en 100 mL de acetonitrilo. Pasar 2.5 mL a un matraz aforado de 100 mL y llevar al volumen con acetonitrilo. A 1.0 mL de esta solución añadir sucesivamente 5.0 mL de acetonitrilo, 100 µL de trietilamina y 1.0 mL de la preparación de derivatización. Agitar bien y calentar a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar, llevar al volumen de 10 mL con acetonitrilo. **Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos con capacidad de 30 °C en el horno de columna y equipado con un espectrofotómetro a 380 nm y una columna de gel de sílice octadecilsililado esférico y protegido en los extremos (5 µm) de 3 mm × 12.5 cm; la velocidad de flujo es de 0.7 mL/min. **Aptitud del sistema.** Inyectar 5 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el *Procedimiento*. La resolución R entre el derivatizado F y los picos de elución cercanos debidos al reactivo de derivatización no es menor		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
de 3.0. **Procedimiento.** Inyectar por separado volúmenes iguales de 5 µL de la preparación de la muestra, preparación de referencia y preparación blanco; registrar el cromatograma. Utilizar el cromatograma obtenido con la preparación blanco y la preparación de referencia para identificar el pico de la impureza F derivatizada. El tiempo de retención de la impureza F derivatizada es aproximadamente de 4 min.		
~~**LÍMITE DE NITROSAMINAS.** *MGA 0612*. Contiene no más de 0.1000 ppm de *N*-nitrosodimetilamina (NDMA). De acuerdo con la aplicabilidad del método seleccionar el procedimiento apropiado para su cuantificación.~~		
NITROSAMINAS. Evaluar la presencia de nitrosaminas de acuerdo con el análisis de riesgo y el procedimiento aplicable del *MGA 0612*.		
PÉRDIDA POR SECADO. *MGA 0671*. No más del 0.5 %. Secar 1.000 g a 105 °C durante 5 h.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. *MGA 0751*. No más del 0.1 %, determinado en 1.0 g.		
METALES PESADOS. *MGA 0561, Método I*. No más de 10 ppm. Disolver 2.0 g de muestra en agua y diluir a 20 mL con el mismo disolvente; utilizar 12 mL de esta solución. Utilizar una preparación de control que contenga no más de 10 ppm de plomo.		
~~**VALORACIÓN.** *MGA 0991, Titulación potenciométrica*. Disolver 60 mg de la muestra en 4.0 mL de ácido fórmico anhidro y adicionar 50 mL de anhídrido acético. Titular potenciométricamente~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~con solución de ácido perclórico 0.1 N. Realizar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de ácido perclórico 0.1 N equivale a 8.28 mg de clorhidrato de metformina.~~		
VALORACIÓN. *MGA 0991, Titulación potenciométrica*. Disolver 100 mg de la muestra en 4.0 mL de ácido fórmico anhidro y adicionar 80 mL de acetonitrilo. Titular potenciométricamente con solución de ácido perclórico 0.1 N. Realizar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución de ácido perclórico 0.1 N equivale a 16.56 mg de clorhidrato de metformina.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados y protegidos de la luz.		

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

Formato **EP-PO-214/05-2**

CONSULTA