

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2020, 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. Fax: 5207 6890

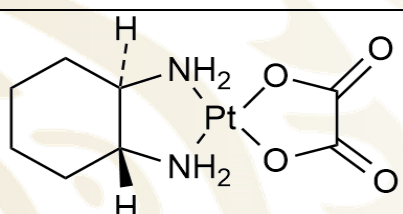
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| OXALIPLATINO | | |
|  | | |
| $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ MM 397.29 <i>cis</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Ciclohexano-1,2-diamina <i>N,N'</i>] [etanodiato(2) <i>O,O'</i>] platino [61825-94-3] | | |
| Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de oxaliplatino, calculado con referencia a la sustancia seca. | | |
| Precaución: manejar con mucho cuidado ya que es un agente citotóxico. Manejar con las precauciones necesarias debido a que es potencialmente citotóxico | | |
| SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Oxaliplatino. Diclorodiaminociclohexanoplatino. Impureza A de oxaliplatino: ácido oxálico. | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Impureza B de oxaliplatino: (SP 4 2) diaquo [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina N,N']platino (diaquodiaminociclohexanoplatino).</p> <p>Impureza C de oxaliplatino: (OC 6 33) [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina N,N'] [etanodioato(2-) O⁻,O²⁻] dihidroxiplatino.</p> <p>Impureza D de oxaliplatino: (SP 4 2) [(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina N,N'] [etanodioato(2-) O⁻,O²⁻] platino. (S,S-enantiómero de oxaliplatino).</p> | | |
| <p>SRef de Oxaliplatino, compuesto relacionado A de Oxaliplatino, compuesto relacionado B de Oxaliplatino, compuesto relacionado C de Oxaliplatino y compuesto relacionado D de Oxaliplatino. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.</p> | | |
| <p>DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco o casi blanco.</p> | | |
| <p>SOLUBILIDAD. Poco soluble en agua; muy poco soluble en metanol; casi insoluble en etanol.</p> | | |
| <p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p> | | |
| <p>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 de oxaliplatino.</p> | | |
| <p>B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención del pico obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 100 mg de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y llevar al volumen de 50 mL con el mismo disolvente. Preparar una solución al 2.0 % de la muestra en agua La solución es clara.</p> | | |
| <p>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. La solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución es incolora. no excede al de la solución de referencia B9.</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| ACIDEZ. MGA 0001. Disolver 100 mg de la muestra en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono, agregar y adicionar 0.5 mL de SI de fenolftaleína, la solución es incolora. No se requiere más -Se requieren no más de 0.6 mL de SV de hidróxido de sodio 0.01 N, para producir cambio de color del indicador a rosa . | | |
| ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre +74.5° y +78.0° a 20 °C. Determinar en sustancia seca . Emplear en una solución que contenga 5.0 mg/mL de la muestra, en agua libre de dióxido de carbono y calcular con referencia a la sustancia seca . | | |
| LÍMITE DE PLATA. MGA 0331, Absorción atómica. No más de 5 ppm. | | |
| Blanco. Solución de ácido nítrico 0.5 M. | | |
| Preparación de la muestra concentrada. Disolver 100 mg de la muestra de oxaliplatino en agua y llevar al volumen de 50 mL con el mismo disolvente para tener una solución que contenga 2.0 mg/mL. | | |
| Preparación de la muestra. Preparar una solución a partir de la preparación de la muestra concentrada que contenga 1.0 mg/mL de la muestra-en ácido nítrico 0.5 M. | | |
| Preparación de la referencia concentrada. Diluir cuantitativamente una solución de referencia de nitrato de plata para absorción atómica disponible comercialmente que contenga 1 000 ppm de plata en ácido nítrico 0.5 M (disponible comercialmente) ; y si es necesario diluir con de ácido nítrico 0.5 M para obtener una solución que contenga 10 ppb de plata. | | |
| Preparación de referencia 1. Mezclar 20 µL de la preparación de la muestra concentrada y 8 µL de la de la preparación de referencia concentrada y diluir con 40 µL de ácido nítrico 0.5 M. | | |
| Preparación de referencia 2. Mezclar 20 µL de la preparación de la muestra concentrada y 16 µL de la preparación de referencia concentrada y diluir con 40 µL de ácido nítrico 0.5 M. | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra que contenga 1 mg/mL en ácido nítrico 0.5 M, utilizar la solución concentrada de la muestra. | | |
| Condiciones del equipo. Espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito y lámpara cátodo hueco de plata, A una longitud de onda de 328.1 nm (línea de emisión de plata). longitud de onda analítica: línea de emisión de plata de 328.1 nm. | | |
| Procedimiento. Ajustar a cero de absorbancia con una preparación blanco. Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de las preparaciones de referencia 1 y 2, a la longitud de onda de 328.1 nm. Graficar las absorbancias en función de sus concentraciones en ppb de plata, trazar una línea recta que mejor se ajuste a los tres puntos graficados. La intersección de la línea de regresión extendida con el eje de las x indica la concentración de plata en la preparación de la muestra. Calcular la concentración de plata en ppm en la porción de la muestra de oxaliplatino tomada: | | |
| $100 \left(\frac{C}{P} \right)$ | | |
| Donde: C = Valor absoluto de la intersección en ppb de plata en el eje de las x. | | |
| P = Peso de oxaliplatino tomado utilizado para la preparación concentrada de la muestra concentrada en miligramos. | | |
| CONTENIDO DE PLATINO. Entre 48.1 y 50.1 %, con respecto a la sustancia seca. Calcinar un crisol de porcelana vacío provisto con una tapa en un horno a 800 °C durante 30 min. Enfriar en un desecador y pesar. Agregar 200 mg de muestra al crisol e incinerar en un horno mediante incrementos sucesivos como a continuación se describe: Introducir en el horno y aumentar la temperatura hasta 200 °C dentro de los 15 min, luego aumentar a una | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| temperatura de 400 °C en los siguientes 15 min, después a 600 °C en los siguientes 15 min, y finalmente a 800 °C a los 15 min. Dejar a 800 °C durante 30 min. Retirar, enfriar en un desecador y volver a pesar. Calcular el porcentaje de platino en la porción de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula: | | |
| $\left(\frac{P_2}{P_1}\right) \times 100$ | | |
| Donde: | | |
| P_2 = Peso del residuo en miligramos después de la incineración. | | |
| P_1 = Peso de la muestra en miligramos antes de la incineración. | | |
| En un crisol previamente colocado a peso constante a 800 ° C, pesar 200 mg de la muestra de oxaliplatino y colocarlo en el horno e incrementar la temperatura gradualmente de acuerdo a la siguiente rampa de temperatura | | |
| 200 ° C durante 15 minutos | | |
| 400 ° C durante 15 minutos | | |
| 600 ° C durante 15 minutos | | |
| 800 ° C durante 15 minutos | | |
| 800 ° C durante 30 minutos | | |
| Retirar y enfriar en un desecador y pesar nuevamente. Calcular el porcentaje de platino en la porción de muestra de oxaliplatino tomada: | | |
| $100 \left(\frac{P_f}{P_i}\right)$ | | |
| Donde: | | |
| P_i = Peso inicial de la muestra en miligramos de oxaliplatino. | | |
| P_f = Peso final de la muestra en miligramos después de la ignición. | | |
| SUSTANCIAS RELACIONADAS | | |
| Impureza A. MGA-0241, CLAR. No más 0.15 %. | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| LIMITÉ DE ÁCIDO OXÁLICO (Compuesto relacionado A). MGA 0241, CLAR. No más 0.15 %. No más de 0.10 % | | |
| Nota: Usar agitación vigorosa y baño de ultrasonido para disolver la muestra. Inyecte la solución de muestra dentro de los 20 min de preparación. | | |
| Nota: Para ayudar a disolver la muestra utilizar agitación vigorosa y en caso de ser necesario acción ultrasónica muy breve. Utilizar viales de polipropileno e inyectar las soluciones dentro de los primeros 20 minutos de su preparación. | | |
| Solución amortiguadora pH 6.0. A 10 mL de una solución de 320 g/L de hidróxido de tetrabutilamonio al 10 %, adicionar 1.36 g de dihidrogenofosfato de potasio fosfato de monobásico de potasio, llevar a volumen de 1 000 mL con agua y ajustar a pH 6.0 con ácido fosfórico. | | |
| Fase móvil: Mezcla acetonitrilo: Solución amortiguadora pH 6.0 (20:80) (1:4) | | |
| Preparación de referencia 1. Disolver 14.0 mg de la SRef de impureza A (ácido oxálico) en agua y llevar a volumen de 250.0 mL con el mismo solvente. | | |
| Preparación de referencia 2. Diluir 5.0 mL de la preparación de referencia 1 a 200.0 mL con agua. | | |
| Preparación de referencia 3. Disolver 12.5 mg de nitrato de sodio en agua y diluir a 250.0 mL con el mismo solvente. Tomar 2.0 mL de esta solución y mezclar con 25.0 mL de la preparación de referencia 1 y llevar a volumen de 400.0 mL con agua. | | |
| Preparación concentrada de referencia: Preparar una solución que contenga 0.06 mg/mL de SRef de Compuesto relacionado A de oxaliplatino en agua. | | |
| Preparación de referencia: Preparar una solución a partir de la preparación concentrada de referencia que contenga 15 µg/mL de SRef de Compuesto relacionado A de oxaliplatino en agua. | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Preparación para la aptitud del sistema: Preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de nitrato de sodio en agua y transferir 2 mL de esta solución y 25 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con agua.</p> | | |
| <p>Preparación de sensibilidad: Preparar una solución a partir de la preparación de referencia que contenga 1.5 µg/mL de SRef de Compuesto relacionado A de oxaliplatino en agua.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra: Disolver 100 mg de la muestra en agua y llevar al volumen de 50.0 mL con el mismo disolvente.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de la muestra de oxaliplatino en agua.</p> | | |
| <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 205 nm. Columna L1 base desactivada (5 µm) de 25 cm × 4.6 mm. Temperatura de 40 °C. Velocidad de flujo de 2 mL/min.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia 2 y 3, desarrollar el cromatograma. Inyectar al cromatógrafo 20 µL la preparación de referencia, de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de sensibilidad, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El tiempo de corrida es dos veces el tiempo de retención del compuesto relacionado A (ácido oxálico) de la impureza A. El orden de elución es nitrato de sodio, seguido del ácido oxálico en la preparación de aptitud del sistema. El tiempo de retención para el nitrato es aproximadamente de 2.7 min y el tiempo de retención ácido oxálico de la impureza A es de aproximadamente 4.7 min. La resolución entre los picos debido al nitrato y la impureza A en el cromatograma obtenido con preparación de referencia 3, no es menor de 9. La relación señal ruido no es menor de 10 para el pico</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>debido a la impureza A en el cromatograma obtenido con preparación de referencia 2. El factor de resolución entre ambos componentes no es menor de 2.0, en la preparación de aptitud del sistema. La relación señal-ruido no es menor de 10 en la preparación de sensibilidad y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 3.0 por ciento con las inyecciones repetidas de la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia 2, 20 µL de la preparación de referencia 3 y 20 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Calcular el porcentaje de ácido oxálico en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:</p> | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right)$ | | |
| <p>Donde:</p> | | |
| <p>A_m = Área bajo el pico del ácido oxálico en la preparación de la muestra.</p> | | |
| <p>A_{ref} = Área bajo el pico del ácido oxálico en la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de compuesto relacionado A de oxaliplatino en la preparación de referencia</p> | | |
| <p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Oxaliplatino en la preparación de la muestra</p> | | |
| <p>M₁ = Peso molecular del ácido oxálico anhidro 90.03</p> | | |
| <p>M₂ = Peso molecular de compuesto relacionado A de oxaliplatino (ácido oxálico dihidratado) 126.07</p> | | |
| <p>Criterio de aceptación: No más de tres veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2 (0.15 %).</p> | | |
| <p>Impureza B. MGA 0241, CLAR. No más 0.15 %. Nota: Usar agitación vigorosa y baño de ultrasonido</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>para disolver la muestra. Inyecte la solución de muestra dentro de los 20 min de preparación. Use contenedores de polipropileno adecuados para la preparación e inyección de todas las soluciones. Pueden utilizarse pipetas de vidrio para diluir las soluciones.</p> | | |
| <p>Solución amortiguadora pH 3.0. Disolver 1.36 g de dihidrogenofosfato de potasio y 1 g heptanosulfonato de sodio, llevar a volumen de 1 000 mL con agua y ajuste a pH 3.0 ± 0.05 con ácido fósfórico.</p> | | |
| <p>Fase móvil: Mezcla acetronitrilo: Solución amortiguadora pH 3.0 (20:80)</p> | | |
| <p>Preparación de referencia A. Disolver 5.0 mg de la SRef de impureza B de oxaliplatino en 25 mL de metanol y llevar al volumen de 100.0 mL con agua. Colocar en baño de ultrasonido durante 1.5 h aproximadamente hasta completa disolución. Diluir 3.0 mL de ésta solución en 200.0 mL con agua.</p> | | |
| <p>Preparación de referencia B. Para preparar la impureza E in situ, ajuste 50.0 mL de preparación de referencia A a pH 6.0 con 0.2 g/L solución de hidróxido de sodio, calentar a 70 °C durante 4 h y dejar enfriar.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra. Disolver 100 mg de la muestra en agua y diluir a 50.0 mL con el mismo disolvente.</p> | | |
| <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 215 nm. Columna L1 base desactivada (5 µm) de 25 cm × 4.6 mm. Temperatura de 40 °C. Velocidad de flujo de 2.0 mL/min.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL de la preparación de referencia A y 20 µL de la preparación de referencia B. El tiempo de corrida es 2.5 veces el tiempo de retención de la impureza B. El tiempo de retención para la impureza B es de aproximadamente 4.3 min y para la impureza E es de aproximadamente 6.4 min. La resolución es no menos de 7 entre los picos debidos a las impurezas B y E en el cromatograma obtenido con la preparación de</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| referencia B. La relación señal ruido es no menos de 10 para el pico debido a la impureza B en el cromatograma obtenido con preparación de referencia A. | | |
| Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de cada una de las preparaciones de referencia. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta | | |
| Criterio de aceptación: No más de cuatro veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A (0.15 %). | | |
| Impureza C y otras sustancias relacionadas. MGA 0241, CLAR. Impureza C: no más 0.15 %, Impurezas no especificadas 0.10 % para cada una y la suma de impurezas no especificadas: no más de 0.15 %. Nota: Usar agitación vigorosa y baño de ultrasonido para disolver la muestra. Inyecte la solución de muestra dentro de los 20 min de preparación. | | |
| Preparación de referencia 1. Disolver 5.0 mg de la SRef de oxaliplatino y 5.0 mg de la SRef de la impureza C de oxaliplatino en agua y llevar a volumen de 50.0 mL con el mismo disolvente. Preparación de referencia 2. Diluir 1.0 mL de la preparación de referencia 1 a un volumen de 100.0 mL con agua. | | |
| Preparación de referencia 3. Disolver 25.0 mg de la SRef de oxaliplatino en agua y llevar a volumen de 250.0 mL con el mismo solvente. | | |
| Preparación de referencia 4. Disolver 5.0 mg de la SRef de diclorodiaminociclohexanoplatino en la preparación de referencia 3 y llevar a volumen de 50.0 mL con la preparación de referencia 3. | | |
| Preparación de referencia 5. Diluir 5.0 mL de solución de referencia 4 a un volumen de 50.0 mL con agua. | | |
| Preparación de referencia 6. Disolver 100 mg de la muestra en 1.5 mL de la preparación de referencia 1 y llevar a volumen de 50.0 mL con agua. | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| Preparación de la muestra A. Disolver 100 mg de la muestra en agua y llevar al volumen de 50.0 mL con el mismo disolvente. | | |
| Preparación de la muestra B. Disolver 50.0 mg de la muestra en agua y llevar al volumen de 500.0 mL con el mismo disolvente. | | |
| Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 210 nm. Columna L1 (5 µm) de 25 cm × 4.6 mm. Temperatura de 40 °C. Velocidad de flujo de 1.2 mL/min. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL de la preparación de referencia 2, preparación de referencia 5 y preparación de referencia 6. El tiempo de corrida es 3 veces el tiempo de retención de oxaliplatino. El tiempo de retención para la impureza C es de aproximadamente 4.4 min, para el diclorodiaminociclohexanoplatino es de aproximadamente 6.9 min y para el oxaliplatino es de aproximadamente 8.0 min. La resolución es no menos de 2 entre los picos de diclorodiaminociclohexanoplatino y oxaliplatino en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 5. La relación señal ruido es no menos de 50 para el pico debido a la impureza C y no menos de 10 para el pico de oxaliplatino en el cromatograma obtenido con preparación de referencia 2. | | |
| Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de las preparaciones de referencia 2, 5 y 6. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Criterio de aceptación: Impureza C: no más de 0.5 veces el área del pico debido a la impureza C en el cromatograma obtenido con preparación de referencia 6 (0.15 %). | | |
| Impurezas no especificadas: para cada impureza, no más del doble del área del pico debido a oxaliplatino en | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2 (0.10 %): | | |
| Suma de impurezas no especificadas: no más de tres veces el área del pico debido a oxaliplatino en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2 (0.15 %): | | |
| Límite de descarte: el área del pico debido a oxaliplatino en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2 (0.05 %); descartar cualquier pico con un tiempo de retención menor de 2 min: | | |
| SUSTANCIAS RELACIONADAS. No más de 0.10 % de cualquier impureza y no más de 0.30 % de las impurezas totales incluyendo al ácido oxálico. | | |
| Nota: Para ayudar a disolver la muestra utilizar agitación vigorosa y en caso de ser necesario acción ultrasónica muy breve. Utilizar viales de polipropileno e inyectar las soluciones dentro de los primeros 20 minutos de su preparación. | | |
| Fase móvil, preparación concentrada de referencia, preparación concentrada de compuesto relacionado B de oxaliplatino y preparación concentrada de compuesto relacionado C de oxaliplatino, preparación para la aptitud del sistema y condiciones de equipo proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . | | |
| Preparación de referencia: Preparar a partir de las preparaciones concentradas de: oxaliplatino, oxaliplatino compuesto relacionado B y oxaliplatino compuesto relacionado C una solución que contenga 0.01 mg/mL de oxaliplatino, 0.01 mg/mL de oxaliplatino compuesto relacionado B y 0.004 mg/mL de oxaliplatino compuesto relacionado C en agua respectivamente. | | |
| Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de la muestra de oxaliplatino en agua | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL la preparación de referencia y de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de resolución entre el oxaliplatino y el oxaliplatino compuesto relacionado C no es menor de 2.0, el factor de coeleo para oxaliplatino se encuentra entre 0.8 y 2.0 en la solución de aptitud del sistema y el coeficiente de variación para oxaliplatino, oxaliplatino compuesto relacionado B y oxaliplatino compuesto relacionado C en las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 3.0 por ciento.</p> | | |
| <p>Tiempos de retención relativos, véase <i>tabla 1</i>.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar por separado 50 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de (SP-4-2)-diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:</p> | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right)$ | | |
| <p>Donde:</p> | | |
| <p>A_m = Área bajo el pico de (SP-4-2)-diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum en la preparación de la muestra.</p> | | |
| <p>A_{ref} = Área bajo el pico del (SP-4-2)-diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum en la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de compuesto relacionado B de oxaliplatino en la preparación de referencia</p> | | |
| <p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Oxaliplatino en la preparación de la muestra</p> | | |
| <p>M₁ = Peso molecular del (SP-4-2)-diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum 345.30</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| M_2 = Peso molecular de compuesto relacionado B de oxaliplatino 433.28 | | |
| Nota: el Compuesto relacionado B de Oxaliplatino se convierte en (SP-4-2) -diaqua [(1R, 2R) -ciclohexano-1,2-diamina-N, N ' platino durante la preparación de la solución. | | |
| Calcular el porcentaje compuesto relacionado C de oxaliplatino en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula: | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| A_m = Área bajo el pico de compuesto relacionado C de oxaliplatino en la preparación de la muestra. | | |
| A_{ref} = Área bajo el pico del compuesto relacionado C de oxaliplatino en la preparación de referencia. | | |
| C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de compuesto relacionado C de oxaliplatino en la preparación de referencia | | |
| C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Oxaliplatino en la preparación de la muestra | | |
| Calcular el porcentaje de dímero de diclorodiaminociclohexanoplatino en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula: | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| A_m = Área bajo el pico del dímero diclorodiaminociclohexanoplatino en la preparación de la muestra. | | |
| A_{ref} = Área bajo el pico del compuesto relacionado B de oxaliplatino en la preparación de referencia. | | |
| C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de compuesto relacionado B de oxaliplatino en la preparación de referencia | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|---|-----|--------------|-----|---|-----|--|-----|--|--|
| C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Oxaliplatino en la preparación de la muestra | | | | | | | | | | | | |
| M_1 = Peso molecular de (SP-4-2)-diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum, 345.30 | | | | | | | | | | | | |
| M_2 = Peso molecular de compuesto relacionado B de oxaliplatino, 433.28 | | | | | | | | | | | | |
| F = Factor de respuesta relativo para el dimero de diclorodiaminociclohexanoplatino obtenido con respecto al compuesto relacionado B de oxaliplatino 2.5 | | | | | | | | | | | | |
| Calcular el porcentaje de cualquier impureza no especificada en la porción de la muestra tomada: | | | | | | | | | | | | |
| $100 \left(\frac{A_u}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right)$ | | | | | | | | | | | | |
| Donde: | | | | | | | | | | | | |
| A_u = Área del pico de cualquier impureza no especificada en la preparación de la muestra. | | | | | | | | | | | | |
| A_{ref} = Área del pico de oxaliplatino en la preparación de referencia. | | | | | | | | | | | | |
| C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro del oxaliplatino en la preparación de referencia | | | | | | | | | | | | |
| C_m = Concentración en miligramos por mililitro del Oxaliplatino en la preparación de la muestra | | | | | | | | | | | | |
| <i>Tabla 1.</i> Tiempos de retención relativos | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Compuesto</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado C de Oxaliplatino</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>Oxaliplatino</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>(SP-4-2)-Diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum</td> <td>2.7</td> </tr> <tr> <td>Dimero de diclorodiaminociclohexanoplatino</td> <td>6.0</td> </tr> </tbody> </table> | Compuesto | Tiempo de retención relativo | Compuesto relacionado C de Oxaliplatino | 0.8 | Oxaliplatino | 1.0 | (SP-4-2)-Diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum | 2.7 | Dimero de diclorodiaminociclohexanoplatino | 6.0 | | |
| Compuesto | Tiempo de retención relativo | | | | | | | | | | | |
| Compuesto relacionado C de Oxaliplatino | 0.8 | | | | | | | | | | | |
| Oxaliplatino | 1.0 | | | | | | | | | | | |
| (SP-4-2)-Diaqua[(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum | 2.7 | | | | | | | | | | | |
| Dimero de diclorodiaminociclohexanoplatino | 6.0 | | | | | | | | | | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Impureza D. MGA-0241, CLAR. No más 0.15 %.</p> <p>Suma de impurezas distintas de D: máximo 0.30 %.</p> <p>Preparación de la muestra. Disolver 30 mg de la muestra en metanol y llevar a volumen de 50.0 mL con el mismo solvente.</p> <p>Preparación de referencia A. Disolver 5 mg de la SRef de impureza D de oxaliplatino en metanol y llevar a volumen de 100.0 mL con el mismo disolvente.</p> <p>Preparación de referencia B. Diluir 15.0 mL de la preparación de referencia A en 50.0 mL con metanol.</p> <p>Preparación de referencia C. Disolver 75 mg de la muestra en metanol y llevar a volumen de 100.0 mL con el mismo disolvente.</p> <p>Solución de referencia D. Diluir 5.0 mL de la preparación de referencia C a un volumen de 100.0 mL con metanol.</p> <p>Solución de referencia E. Mezclar 40 mL de la preparación de referencia C y 1.0 mL de la preparación de referencia B, y llevar a un volumen de 50.0 mL con metanol.</p> <p>Solución de referencia F. Mezclar 4.0 mL de la preparación de referencia A y 5.0 mL de la preparación de referencia D, y llevar a un volumen de 50.0 mL con metanol.</p> <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 254 nm. Columna de gel de sílice OC para separaciones quirales de 25 cm x 4.6 mm. Temperatura de 40 °C. Velocidad de flujo de 0.3 mL/min.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de las preparaciones de referencia E y F. El tiempo de corrida es el doble del tiempo de retención del oxaliplatino. El tiempo de retención para el oxaliplatino es de aproximadamente 14 min y para la impureza D es de aproximadamente 16 min. La resolución es no menos de 1.5 entre los picos del oxaliplatino y la</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>impureza D en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia F. La relación señal ruido es no menos de 10 para el pico debido a la impureza D en el cromatograma obtenido con preparación de referencia E.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de las preparaciones de referencia E y F. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta.</p> <p>Criterio de aceptación: No más de tres veces la diferencia entre la altura del pico debido a la impureza D en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia E y la preparación de la muestra (0.15 %). Suma de impurezas distintas de D: máximo 0.30 %.</p> | | |
| <p>LÍMITE DE COMPUESTO RELACIONADO D. No más de 0.10%</p> | | |
| <p>Nota: Para ayudar a disolver la muestra utilizar agitación vigorosa y en caso de ser necesario acción ultrasónica muy breve. Utilizar viales de polipropileno e inyectar las soluciones dentro de los primeros 20 minutos de su preparación.</p> | | |
| <p>Fase móvil: Metanol: Etanol (7:3)</p> | | |
| <p>Preparación concentrada de compuesto relacionado D de oxaliplatino: Preparar una solución de SRef de compuesto relacionado D de oxaliplatino a una concentración de 0.05 mg/mL en metanol.</p> | | |
| <p>Preparación de compuesto relacionado D: Preparar una solución a partir de la preparación concentrada de compuesto relacionado D una que contenga 15 µg/mL de la SRef de compuesto relacionado D de oxaliplatino en metanol.</p> | | |
| <p>Preparación de referencia concentrada: Preparar una solución que contenga 0.75 mg/mL de SRef de oxaliplatino en metanol.</p> | | |
| <p>Preparación de referencia diluida: Preparar una solución a partir de la preparación concentrada de</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| referencia que contenga 37.5 µg/mL de SRef oxaliplatino en metanol. | | |
| Preparación blanco de oxaliplatino: Transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, 40 mL de la preparación de referencia concentrada y llevar a volumen con metanol. | | |
| Preparaciones de referencia (0.3, 0.9 y 1.5 µg/mL): Transferir 40 mL de la preparación de referencia concentrada a tres matraces volumétricos de 50 mL por separado, y adicionar 1.0, 3.0 y 5.0 mL de la preparación del compuesto relacionado D respectivamente y llevar a volumen con metanol. Las concentraciones son de 0.3, 0.9 y 1.5 µg/mL respectivamente. | | |
| Preparación para la aptitud del sistema: Transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, 5.0 mL de la preparación de referencia diluida y 4.0 mL de la preparación concentrada de compuesto relacionado D de Oxaliplatino y llevar a volumen con metanol. | | |
| Preparación de la muestra. Transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, 30 mg de la muestra de oxaliplatino, disolver y llevar a volumen con metanol. | | |
| Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 254 nm y una columna L 70 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 0.3 mL/min, temperatura de la columna 40 °C. El tiempo de corrida es de aproximadamente 30 minutos. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 20 µL la preparación de referencia a 0.9 µg/mL, y de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de resolución entre oxaliplatino y el compuesto relacionado D de oxaliplatino no es menor de 1.5 en la solución de aptitud del sistema. | | |
| La relación de la altura del pico no es menor de 3.0 por ciento para el compuesto relacionado D, oxaliplatino | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>con respecto a la suma del pico de oxaliplatino y oxaliplatino compuesto relacionado D, en la preparación de referencia a 0.9 µg/mL.</p> | | |
| <p>Procedimiento. inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Restar la altura del pico del compuesto relacionado D de oxaliplatino obtenida con la preparación blanco de la altura del pico del compuesto relacionado D de oxaliplatino obtenida en con la preparación de referencia. Graficar la curva de calibración para las preparaciones de referencia (0.3, 0.9 y 1.5 µg/mL) con la razón de la altura máxima del compuesto relacionado D de oxaliplatino la suma de oxaliplatino y el compuesto relacionado D de oxaliplatino en el eje de las "Y" en µg/mL, en el eje de las "X" la suma de la razón de las concentraciones de compuesto relacionado D con oxaliplatino en mg/mL. Obtener la relación de la concentración del compuesto relacionado D de oxaliplatino, en µg/mL, a la suma del compuesto relacionado D de oxaliplatino y oxaliplatino, en mg/mL, en la preparación de muestra a partir de la curva de calibración. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado D de oxaliplatino en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p> | | |
| $\left(\frac{R}{10}\right)$ | | |
| <p>Donde:</p> | | |
| <p>R= Relación de concentración del compuesto relacionado D de oxaliplatino en microgramos por mililitro, con la suma de compuesto relacionado D de oxaliplatino y oxaliplatino en miligramos por mililitro, en la preparación de la muestra a partir de la curva de calibración</p> | | |
| <p>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar 1 g de muestra a 105 °C durante 2 h. Secar a 100 - 105 °C durante 2 h.</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la prueba de Impureza C y otras sustancias relacionadas con las siguientes modificaciones: Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación de la muestra B y 20 µL de las preparaciones de referencia 3 y 4.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. La resolución es no menos de 2 entre los picos de diclorodiaminciclohexanoplatino y oxilplatino en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 4.</p> | | |
| <p>Repetibilidad: utilizar la preparación de referencia 3. Calcular el contenido en porcentaje de oxilplatino utilizando el comatograma obtenido con la preparación de referencia 3.</p> | | |
| <p>Nota: si la materia prima está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de Endotoxinas bacterianas.</p> | | |
| <p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p> | | |
| <p>Nota: Para ayudar a disolver la muestra utilizar agitación vigorosa y en caso de ser necesario acción ultrasónica muy breve. Utilizar viales de polipropileno e inyectar las soluciones dentro de los primeros 20 minutos de su preparación.</p> | | |
| <p>Solución amortiguadora: En un matraz volumétrico de 2000 mL adicionar 2.27 g de fosfato monobásico de potasio anhidro y 1.80 g de 1-pentanosulfonato de sodio, disolver en 1900 mL agua hasta completa disolución, adicionar 0.5 mL trietilamina y mezclar ajustar el pH a 4.30 ± 0.05 con ácido fosfórico gota a gota, llevar a volumen.</p> | | |
| <p>Fase móvil: Metanol: solución amortiguadora (3:17)</p> | | |
| <p>Preparación concentrada de referencia: Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de SRef de Oxaliplatino en agua.</p> | | |
| <p>Preparación concentrada de Compuesto relacionado B de oxaliplatino. Preparar una solución de SRef del Compuesto relacionado B a una concentración de</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>0.125 mg/mL, tomando en cuenta las siguientes indicaciones. En un matraz volumétrico adecuado colocar SRef del Compuesto relacionado B y adicionar aproximadamente el 25% de su volumen de metanol y someter acción ultrasónica por aproximadamente 2 min, posteriormente adicionar aproximadamente el 65 % del volumen final de ácido nítrico 0.001M y someter nuevamente a la acción ultrasónica durante 30 minutos hasta completa disolución de la muestra. Permitir enfriarse y llevar a volumen con ácido nítrico 0.001 M y mezclar.</p> | | |
| <p>Nota: el Compuesto relacionado B de Oxaliplatino se convierte en (SP-4-2) -diaqua [(1R, 2R) -ciclohexano-1,2-diamina-N, N ' platino durante la preparación de la solución</p> | | |
| <p>Preparación concentrada de Compuesto relacionado C de oxaliplatino. Preparar una solución de SRef del Compuesto relacionado C a una concentración de 0.10 mg/mL en agua.</p> | | |
| <p>Preparación para la aptitud del sistema: Prepara una solución de SRef de Oxaliplatino a una concentración de 2 mg/mL en hidróxido de sodio 0.005 M, esta solución deberá permanecer a temperatura ambiente durante al menos 5 días. Pasar 10 mL de esa solución a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionar 10 mL de la preparación concentrada de Compuesto relacionado B de oxaliplatino y 5 mL de la preparación concentrada de Compuesto relacionado C de oxaliplatino, llevar a volumen con agua. Nota: En la preparación de aptitud de sistema se forma el Dimero de diclorodiaminociclohexanoplatino</p> | | |
| <p>Preparación de referencia. Preparar a partir de la preparación concentrada de referencia una solución a una concentración de 0.1 mg/mL en agua.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra de oxaliplatino a una concentración de 0.1 mg/mL en agua.</p> | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 210 nm y una columna L 1 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 mL/minuto. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 50 µL la preparación de referencia y de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . | | |
| Los tiempos de retención relativos para el compuesto relacionado C de oxaliplatino, compuesto relacionado B de oxaliplatino y el dímero de diclorodiaminociclohexanoplatino son de 0.8, 2.7 y 6 respectivamente con respecto al oxaliplatino. El factor de resolución entre el oxaliplatino y el oxaliplatino compuesto relacionado C no es menor de 2.0, el factor de coeio para oxaliplatino se encuentra entre 0.8 y 2.0 en la solución de aptitud del sistema y el coeficiente de variación para oxaliplatino en las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 2.0 por ciento. | | |
| Procedimiento. inyectar por separado 50 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de oxaliplatino en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula: | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| Am = Área bajo el pico de oxaliplatino en la preparación de la muestra. | | |
| A _{ref} = Área bajo el pico de oxaliplatino en la preparación de referencia. | | |
| C _{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de oxaliplatino en la preparación de referencia | | |
| C _m = Concentración en miligramos por mililitro del Oxaliplatino en la preparación de la muestra | | |

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 1.0 UI de endotoxina por miligramo de muestra de oxaliplatino. | | |
| CONSERVACIÓN. En envases herméticos, protegidos de la luz a temperatura ambiente. | | |

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

CONSULTA