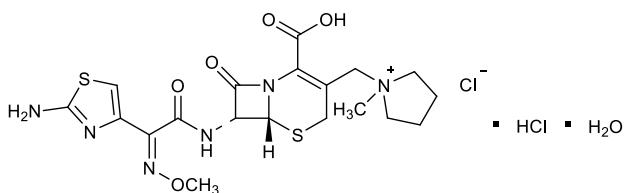


## MONOGRAFÍA NUEVA

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 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, 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, México, D.F. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

## CEFEPIMA, CLORHIDRATO DE.



$C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2 \cdot H_2O$

MM 571.5

Cloruro de monohidrato de 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)glioxilamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metilpirrolidinio,7<sup>2</sup>-(Z)-(O-me-tiloxima),monohidrato

[123171-59-5]

Contiene no menos de 825 µg y no más de 911 µg de cefepima por miligramo de clorhidrato de cefepima calculado con referencia a la sustancia anhidra.

**SUSTANCIAS DE REFERENCIA.** Clorhidrato de cefepima. Compuesto relacionado D de cefepima: metiloxima tiazolilglioxálica o ácido (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino) acético. Compuesto relacionado E de cefepima: amina derivada de cefepima o (6R,7R)-7-amino-3-[(1-metilpirrolidinio-1-il)metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato.

**DESCRIPCIÓN.** Polvo cristalino, blanco o casi blanco.

**SOLUBILIDAD.** Fácilmente soluble en agua y en metanol, casi insoluble en 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 de clorhidrato de cefepima. Utilizar una mezcla sin secar.

**B. MGA 0511.** Da reacción positiva a la prueba de identidad para cloruros.

**ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.** MGA 0121. Disolver 2.0 g de la muestra en agua libre de dióxido de carbono y diluir a 20 mL con el mismo solvente; la solución es clara.

**COLOR DE LA SOLUCIÓN.** MGA 0181. Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución, no debe exceder al de la solución de referencia Y3.

**ROTACIÓN ÓPTICA.** MGA 0771, Específica. Entre +40° y +45° a 20°. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL

**LÍMITE DE N-METILPIRROLIDINA.** MGA 0241, CLAR, No más de 0.3 %.

**Fase móvil:** Mezcla de acetonitrilo:ácido nítrico 0.01 N (1:19).

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de n-metilpirrolidina a una concentración de 0.05 mg/mL en ácido nítrico 0.002 N.

**Preparación de la muestra.** Preparar una solución de la muestra equivalente a una concentración de 5 mg/mL en ácido nítrico 0.002 N. *Nota:* Inyectar esta solución inmediatamente.

**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de conductividad. Columna L76 de 5 µm, de 4.0 mm × 25.0 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 4.0 %;

**Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia. Nota: registrar el cromatograma de la preparación muestra durante aproximadamente seis veces el tiempo de retención del pico de N-metilpirrolidina. Calcular el porcentaje de N-metilpirrolidina en la porción de clorhidrato de cefepima tomada a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

$A_m$  = Área bajo el pico de N-metilpirrolidina en la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico de N-metilpirrolidina en la preparación de referencia.

$C_{ref}$  = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de N-metilpirrolidina en la preparación de referencia.

$C_m$  = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de cefepima en la preparación de la muestra.

**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** MGA 0241, CLAR.

Criterios de aceptación: 0.2 % para la impureza C de cefepima y 0.05 % para todos los otros compuestos relacionados. Impurezas individuales véase tabla 1. Total de impurezas no más de 1.0 %.

**Solución A, Solución B, Solución C, Fase móvil, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo,** proceder de acuerdo a la *Valoración*.

**Preparación para la aptitud del sistema.** Preparar una solución que contenga la SRef de clorhidrato de cefepima a una concentración de 1.4 mg/mL, el compuesto relacionado D de cefepima y el compuesto relacionado E de cefepima a una concentración de 15 µg/mL de cada uno, en solución B.

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Véase *tabla 1* para los tiempos de retención relativos. El factor de resolución entre el compuesto relacionado E de cefepima y el compuesto relacionado D de cefepima no es menor de 2.0. El factor de asimetría no es mayor de 1.5.

**Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de clorhidrato de cefepima tomada a través de la siguiente fórmula:

$$100 (A_i/A_t)(1/F)$$

Donde:

$A_i$ = Área bajo el pico de cada impureza.

$A_t$ = Suma de las áreas de todos los picos en el cromatograma.

$F$ = Factor de respuesta relativa, véase *tabla 1*.

*Tabla 1.* Criterios de aceptación

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterio de aceptación. No más de (%)
Amina derivada de cefepima <sup>a</sup> (compuesto relacionado E de cefepima)	0.4	0.48	0.1
Metiloxima tiazolil-glioxálica <sup>b</sup> (Compuesto relacionado D de cefepima)	0.5	1.0	0.1
Acetaldehído tiazoliloxima <sup>c</sup> (Compuesto relacionado C de cefepima)	0.6	0.63	0.3
Dímero de cefepima <sup>d</sup> (Compuesto relacionado F de cefepima)	0.8	1.0	0.2
Cefepima	1.0	—	—
Cefepima <sup>e</sup> (compuesto relacionado A de cefepima)	2.7	0.71	0.3
Dioxima de cefepima <sup>f</sup> (Compuesto relacionado B de cefepima)	4.3	0.71	0.2

Cualquier impureza individual no especificada	—	1.0	0.1
Total de impurezas	—	—	1.0

<sup>a</sup> (6R,7R)-7-amino-3-[(1-metilpirrolidinio-1-il)metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato.

<sup>b</sup> ácido (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acético.

<sup>c</sup> ácido (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)-N-(2-oxoetil)acetamida.

<sup>d</sup> Cloruro de 1-[(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido]-2-[(6R,7R)-2-carboxi-3-[(1-metilpirrolidinio-1-il)metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-7-ilcarbamoil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metilpirrolidinio.

<sup>e</sup> Cloruro de 1-[(6R,7R)-7-[(E)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metilpirrolidinio.

<sup>f</sup> Cloruro de 1-[(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido]tiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido]-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-3-il]metil]-1-metilpirrolidinio.

**AGUA.** MGA 0041, *Titulación directa.* Entre 3.0 % y 4.5 %.

**RESIDUO DE LA IGNICIÓN.** MGA 0751. No más de 0.1 %.

**METALES PESADOS.** MGA 0561, *Método II.* No más de 20 ppm.

**CRISTALINIDAD.** MGA 0231. Cumple con los requisitos.

**VALORACIÓN.** MGA 0241, *CLAR.*

**Solución A.** Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio en agua con una concentración de 0.68 mg/mL.

**Solución B.** Mezcla de acetonitrilo:solución A (1:9). Ajustar pH a de 5.0 con ácido fosfórico al 2 % o hidróxido de potasio al 2 %.

**Solución C.** Mezcla de acetonitrilo:solución A (1:1). Ajustar pH a de 5.0 con ácido fosfórico al 2 % o hidróxido de potasio al 2 %.

**Fase móvil.** Por gradientes de acuerdo a la *tabla 2*.

*Tabla 2*

Tiempo (min)	Fase móvil Solución B (% v/v)	Fase móvil Solución C (% v/v)
0	100	0
10	100	0
30	50	50
35	50	50
36	100	0
45	100	0

**Nota:** someter a la acción del ultrasonido de ser necesario. Inyectar inmediatamente o almacenar en un refrigerador y usar dentro de las 12 h posteriores a su preparación.

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de clorhidrato de cefepima en solución B a una concentración de 1.4 mg/mL.

**Preparación de la muestra.** Preparar una solución de la muestra en solución B a una concentración de 1.4 mg/mL.

**Condiciones del equipo.** Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de UV a 254 nm. Columna L1 de 5 µm, de 4.6 mm × 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.

**Aptitud del sistema.** Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El factor de asimetría no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 2.0 %.

**Procedimiento.** Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y 10 µL de la preparación de referencia. Calcular la cantidad en µg/mg de cefepima en la porción de la muestra tomada a través de la siguiente fórmula:

$$P (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$$

Donde:

$A_m$  = Área bajo el pico en la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Área bajo el pico en la preparación de referencia.

$C_{ref}$  = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de cefepima en la preparación de referencia.

$C_m$  = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de cefepima en la preparación de la muestra.

$P$  = Contenido de cefepima en la SRef de clorhidrato de cefepima (µg/mg)

**Nota:** si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de *Esterilidad* y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de *Endotoxinas bacterianas*.

**ESTERILIDAD.** MGA 0381, *Método de filtración por membrana*. Cumple los requisitos.

**ENDOTOXINAS BACTERIANAS.** MGA.0316. No más de 0.04 UI de endotoxina por miligramo de clorhidrato de cefepima.

**CONSERVACIÓN.** En envases herméticos, protegidos de la luz.