

"2021, Año de la Independencia"

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 2021, 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: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
RIBAVIRINA. TABLETAS		
Contiene no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de $C_8H_{12}N_4O_5$, indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado A de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado D de Ribavirina, SRef de Uracilo y SRef de Uridina. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD A. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico mayor obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia, según se indica en la Valoración.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 80 %.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución amortiguadora y Fase móvil. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i></p> <p>Medio de disolución. Agua.</p> <p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Ribavirina en medio de disolución a una concentración de 0.22 mg/mL.</p> <p>Preparación de la muestra. Colocar cada tableta en el aparato, utilizar 900 mL de medio de disolución, accionar a 50 rpm durante 30 min. Filtrar con una membrana de 0.45 µm de porosidad.</p> <p>Condiciones del equipo. Detector UV a una longitud de onda de 225 nm. Columna de 4.6 mm ×25 cm, empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm. Velocidad de flujo de 1 mL/min.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar el cromatógrafo repetidas veces, 10 µL de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos: la eficiencia de la columna es no menor que 2 000 platos teóricos, el factor de coe no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %.</p> <p>Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas, determinar el área de los picos. Calcular el porcentaje disuelto de rivabirina por medio de la siguiente fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\frac{100CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
<p>Donde: C = Cantidad por mililitro de la SRef de ribavirina en la preparación de la referencia. A_m = Área del pico de ribavirina en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área del pico de la SRef de ribavirina, en la preparación de referencia. D = Factor de dilución. M = Cantidad de principio activo indicada en el marbete.</p>		
<p>IMPUREZAS ORGÁNICAS. Procedimiento 1. Si las impurezas conocidas son uracilo y/o uridina, se recomienda utilizar el <i>Procedimiento 2</i>. Solución A. Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 3.4 g/L en agua. Ajustar el pH a 5.00 ± 0.05, con una solución de hidróxido de potasio al 5 %. Filtrar esta solución a través de un filtro adecuado de tamaño de poro de 0.45 µm. Solución B. Acetonitrilo. Fase móvil. Preparar de acuerdo con la <i>tabla 1</i>.</p>		

Tabla 1. Fase móvil.

Tiempo (min)	Solución	Solución
--------------	----------	----------

"2021, Año de la Independencia"

	A (%)	B (%)
0	100	0
30	90	10
40	75	25
50	50	50
55	50	50
56	100	0
70	100	0

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución de la SRef de Ribavirina en Solución A, que contenga 0.4 mg/mL .</p> <p>Preparación de referencia. Diluir la preparación de referencia concentrada con <i>Solución A</i> hasta obtener una solución a una concentración de 1 µg/mL de Ribavirina.</p> <p>Preparación de la muestra. Pesar 20 tabletas y triturar hasta obtener un polvo fino. Transferir una porción de polvo equivalente a 100 mg de ribavirina a un matraz volumétrico de 200 mL. Adicionar aproximadamente 150 mL de la <i>Solución A</i> y someter a un baño de ultrasonido durante 15 min, con agitación ocasional. Enfriar a temperatura ambiente. Llevar a volumen con <i>Solución A</i> y mezclar. Pasar esta solución a través de un filtro adecuado de tamaño de poro de 0.45 µm.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Condiciones del sistema. Detector UV a una longitud de onda de 220 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm. Velocidad de flujo de 1 mL/min. Tiempo de corrida 70 min, recopilar los datos de los primeros 55 min. Los pasos de gradiente restantes equilibran la columna nuevamente.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, 20 µL de la preparación de referencia. El coeficiente de variación es no mayor de 5.0 %.</p> <p>Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales de 20 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)(100)$ <p>Donde:</p> <p>A_m = Área del pico para cada impureza en la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área del pico de ribavirina, en la preparación de referencia.</p> <p>C_{ref} = Concentración de la SRef de ribavirina en la preparación de la referencia, en miligramos por mililitro.</p> <p>C_m = Concentración nominal de Ribavirina en la preparación de la muestra, en miligramos por mililitro.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Criterios de aceptación. Véase la Tabla 2. Descartar cualquier pico con un área menor a 0.05 %.		

Tabla 2. Identificación y especificación de impurezas.

Nombre	Tiempo de retención relativa	Criterios de aceptación No más de (%)
Ácido de triazol ^{a,b}	0.35	---
Compuesto relacionado A de Ribavirina ^{a,c}	0.40	---
Compuesto relacionado D de Ribavirina ^{a,d}	0.64	---
Ribavirina	1.00	---
Isómero de 5-ribavirina ^{a,e}	1.37	---
Metil éster de ribavirina ^{a,f}	2.09	---
5'-Acetil ribavirina ^{a,g}	2.43	---
5'-Benzoil ribavirina ^{a,h}	4.83	---
Cualquier otra impureza	---	0.10
Total de impurezas	---	0.30

^a Impurezas de proceso

^b Ácido 1*H*-1,2,4-Triazol-3-carboxílico.

^c Ácido 1-β-D-Ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico

^d 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^e 1-β-D-Ribofuranosil 1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamida

^f Metil 1-β-D-ribofuranosil 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxilato

^g 1-(5-O-Acetil-β-D-ribofuranosil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

^h 1-(5-O-Benzoil-β-D-ribofuranosil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento 2.</p> <p>Solución amortiguadora. Preparar una solución de fosfato dibásico de potasio a una concentración de 3.0 g/L. Ajustar el pH a 6.0 ± 0.1. Pasar esta solución a través de un filtro adecuado de tamaño de poro de 0.45 μm.</p> <p>Fase móvil. Metanol: solución amortiguadora (1:39).</p> <p>Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución en agua que contenga 1 mg/mL de las siguientes sustancias de referencia: SRef de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado A de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado D de Ribavirina, SRef de Uracilo y SRef de Uridina. Someter a baño de ultrasonido con agitación ocasional para disolver.</p> <p>Preparación de referencia. Diluir un volumen de la preparación de referencia concentrada con agua hasta obtener una solución que contenga 0.01 mg/mL de las siguientes sustancias de referencia: SRef de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado A de Ribavirina, SRef de Compuesto relacionado D de Ribavirina, SRef de Uracilo y SRef de Uridina.</p> <p>Solución de sensibilidad. Diluir un volumen de la preparación de referencia con agua hasta obtener una solución que contenga 0.5 $\mu\text{g/mL}$ de SRef de Ribavirina.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra. Pesar 20 tabletas y triturar hasta obtener un polvo fino. Transferir una porción de polvo equivalente a 1 000 mg de ribavirina a un matraz volumétrico de 1000 mL. Adicionar aproximadamente 500 mL de agua y someter a un baño de ultrasonido durante 15 min, con agitación ocasional. Agitar la solución durante 15 min y enfriar a temperatura ambiente. Llevar a volumen con agua y centrifugar durante 10 min.</p> <p>Condiciones del sistema. Detector UV a una longitud de onda de 207 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm. Temperatura de la columna de 30 °C. Velocidad de flujo de 1 mL/min. Tiempo de corrida no menor a 4.3 veces el tiempo de retención del pico de Ribavirina.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la solución de sensibilidad: la relación señal ruido no es menor que 10. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces 10 µL de la preparación de referencia: el coeficiente de variación no mayor de 2.0%.</p> <p>Procedimiento. Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondientes. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) (100)$		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde:</p> <p>A_m = Área del pico para cada impureza en la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área del pico para la sustancia de referencia, a partir de la preparación de referencia. Usar ribavirina para cualquier otra impureza individual</p> <p>C_{ref} = Concentración de la SRef correspondiente en la preparación de la referencia, en miligramos por mililitro.</p> <p>C_m = Concentración nominal de Ribavirina en la preparación de la muestra, en miligramos por mililitro.</p> <p>Criterios de aceptación. Ver la Tabla 3.</p> <p>Descartar cualquier pico con un área menor a 0.05 %.</p>		

Tabla 3. Identificación y especificación de impurezas.

Nombre	Tiempo de retención relativa	Criterios de aceptación No más de (%)
Compuesto relacionado A de Ribavirina ^a	0.55	0.25
Compuesto relacionado D de Ribavirina ^b	0.73	0.25
Uracilo ^c	0.89	0.25
Ribavirina	1.00	---
Uridina ^d	1.71	0.25
Cualquier otra impureza	---	0.17
Total de impurezas	---	1.0

^a Ácido 1-β-D-Ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carbóxico

"2021, Año de la Independencia"

- ^b 1H-1,2,4-Triazol-3-carboxamida
- ^c Pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.
- ^d 1-β-D-Ribofuranosilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona.

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p> <p>Solución amortiguadora. Preparar una solución de fosfato monobásico de sodio dihidrato a una concentración de 4.0 g/L, en agua. Ajustar el pH a 5.0 ± 0.05 con una solución de hidróxido de sodio al 5 %. Filtrar la solución a través de una membrana de 0.45 μm de porosidad.</p> <p>Fase móvil. Acetonitrilo: solución amortiguadora (1:49).</p> <p>Diluyente. Acetonitrilo:agua (3:7).</p> <p>Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución de la SRef de Ribavirina en diluyente, para tener una concentración de 0.6 mg/mL.</p> <p>Preparación de referencia. Diluir una porción de la preparación de referencia concentrada con fase móvil hasta obtener una solución a una concentración de 0.03 mg/mL de la SRef de Ribavirina.</p> <p>Preparación de la muestra concentrada. Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y transferir una cantidad de polvo equivalente a 1000 mg de ribavirina a un matraz volumétrico de 1000 mL. Adicionar aproximadamente 750 mL del diluyente, someter a la acción de ultrasonido durante 30 min, con agitación ocasional. Enfriar a temperatura</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ambiente, aforar con diluyente y mezclar. Centrifugar y decantar el sobrenadante. Preparación de la muestra. Diluir una porción de la preparación de la muestra concentrada con fase móvil hasta obtener una solución a una concentración de 0.03 mg/mL de Ribavirina. Filtrar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45 µm. Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 207 nm, columna de 4.6 mm × 10 cm empacada con L1 de 5 µm, velocidad de flujo de 1 mL/min. Tiempo de corrida de 10 min. Aptitud del sistema. Inyectar el cromatógrafo repetidas veces, 20 µL de la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos: la eficiencia de la columna es no menor que 2000 platos teóricos, el factor de coe no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %. Procedimiento. 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 el área de los picos. Calcular la cantidad de ribavirina en la porción de la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde:</p> <p>C = Cantidad de la SRef de ribavirina por mililitro, en la preparación de la referencia.</p> <p>A_m = Área bajo el pico de ribavirina con la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico de rivabirina con 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.

CONSULTA