

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 2022, 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*
ESPIRONOLACTONA. TABLETAS		
Contienen no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de la cantidad de espironolactona (C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S), indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Espironolactona y canrenona (2'R)-3',4'-Dihidro-5'H-espiro[androst-4,6-dieno-17,2'-furan]-3,5'-diona (compuesto relacionado A de espironolactona), manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. Proceder según se describe en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde con el obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Procedimiento. Obtener los espectros de absorción en la región infrarroja de ambas preparaciones. El espectro de la preparación de la muestra		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
corresponde con el de la preparación de referencia.		
B. MGA 0241, Capa delgada.		
Soporte. Gel de sílice; cubierta de 0.25 mm de espesor.		
Fase móvil. Cloroformo: acetato de etilo:metanol (40:40:20).		
Preparación de la muestra. Triturar hasta polvo fino no menos de 20 tabletas, pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de espironolactona y disolver en 25.0 mL de metanol.		
Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef de espironolactona equivalente a 20 mg y disolver en 5.0 mL de metanol.		
Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma, dejar correr la fase móvil hasta ¾ partes de la longitud de la cromatoplaça. Retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil, secar con corriente de aire y observar bajo lámpara de luz UV de longitud de onda corta.		
Interpretación. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 75 %.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Medio de disolución. Solución de ácido clorhídrico 0.1 N conteniendo 0.1 % (m/v) de lauril sulfato de sodio.</p>		
<p>Medio de disolución. Solución de ácido clorhídrico 0.1 N conteniendo 0.1 % (m/v) de lauril sulfato de sodio.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de espirolactona, que contenga aproximadamente 12 µg/mL, disolver la cantidad pesada con un volumen de alcohol que no exceda el 1 % del volumen final y llevar al aforo con medio de disolución.</p>		
<p>Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 1 000 mL del medio de disolución; accionar a 75 rpm durante 60 min y filtrar inmediatamente una porción de la solución. Preparar una solución con medio de disolución con una concentración similar a la preparación de referencia. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorción de 242 nm aproximadamente, en celdas de 1 cm y empleando el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de espirolactona (C₂₄H₃₂O₄S) disuelta, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
<p>Donde:</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
C = Cantidad de espirolactona por mililitro en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución.		
A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
M = Cantidad de espirolactona indicada en el marbete.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, <i>Capa delgada.</i>		
Fase móvil. Acetonitrilo:tetrahidrofurano:agua (8:18:74), filtrar y desgasificar.		
Preparación de referencia de canrenona 1. Disolver 25 mg de SRef de canrenona en 1 mL de tetrahidrofurano y llevar a volumen de 10 mL con fase móvil.		
Preparación de referencia de canrenona 2. De la solución anterior tomar una alícuota de 1 mL y llevar a volumen de 100 mL con fase móvil.		
Preparación de la muestra 1. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 62.5 mg de espirolactona, pasar a un matraz apropiado, agregar 25 mL de cloroformo y someter a un baño de ultrasonido durante 5 min, agitar durante 10 min a 15 min. Centrifugar la solución anterior y filtrar el líquido sobrenadante usando papel de fibra de vidrio. Repetir el		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>procedimiento anterior con el residuo con una cantidad de 25 mL de cloroformo. Combinar los extractos de cloroformo y evaporar a sequedad empleando un evaporador rotatorio. Al residuo adicionar 2.5 mL de tetrahidrofurano y 22.5 mL de fase móvil.</p>		
<p>Preparación de la muestra 2. De la solución anterior tomar una alícuota de 1 mL y llevar a volumen de 100 mL con fase móvil.</p>		
<p>Preparación de aptitud del sistema 1. De la solución de referencia de canrenona 1 tomar una alícuota de 1 mL y de la solución de la muestra 1 tomar alícuota de 1 mL y llevar a volumen de 100 mL con fase móvil.</p>		
<p>Preparación de aptitud del sistema 2. De la solución de la muestra 2 tomar una alícuota de 0.5 mL y llevar a volumen de 100 mL con fase móvil.</p>		
<p>Condiciones del Equipo. Detector de luz UV; longitudes de onda 254 y 283 nm; columna de 4.6 mm x 15 cm empacada con L7 de tamaño de partícula de 5 µm, velocidad de flujo 1.8 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo con una longitud de onda de 283 nm, 20 µL de la preparación para aptitud del sistema 2, la relación señal-ruido del pico principal es al menos de 6. Inyectar al cromatógrafo con una longitud de onda de 283 nm, 20 µL de la preparación para aptitud del sistema 1, la resolución <i>R</i> entre los picos debidos a canrenona y espirolactona es mayor de 1.4.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Inyectar al cromatógrafo con una longitud de onda de 283 nm, 20 µL de las preparaciones de muestra 1 y de referencia de canrenona 2. El área correspondiente al pico de canrenona obtenido en el cromatograma de la preparación de muestra 1 no es más grande que el área correspondiente al pico de canrenona obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia de canrenona 2 (1%).</p>		
<p>Inyectar al cromatógrafo con una longitud de onda de 254 nm, 20 µL de las preparaciones de la muestra 1 y 2, y de la solución de aptitud del sistema 2, los cromatogramas deberán tener un tiempo total de dos veces el tiempo de retención de espirolactona. En el cromatograma obtenido con la solución de la muestra 1, la suma de las áreas de cualquier pico secundario no es más grande que el área del pico debido a espirolactona obtenido en el cromatograma de la solución de la muestra 2 (1%). Descartar el pico debido a canrenona y cualquier pico que sea menor al pico principal obtenido con la solución de aptitud del sistema 2. Calcular el contenido en porcentaje de canrenona encontrado a 283 nm y el contenido en porcentaje de otras sustancias relacionadas encontradas a 254 nm. La suma no es mayor de 1.0 %.</p>		
<p><u>$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$</u></p>		
<p>Desde:</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
C = Cantidad de espironolactona por mililitro, en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución.		
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR		
Fase móvil. Agua:metanol:tetrahidrofurano:acetoneitrilo (540:425:20:15), filtrar y desgasificar.		
Disolvente. Acetonitrilo:agua (50:50).		
Preparación concentrada A. Pesar con exactitud 10 mg de la SRef de espironolactona, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL adicionar 10 mL de tetrahidrofurano mezcla. Llevar al aforo con disolvente. Esta solución contiene 100 µg/mL de la SRef de espironolactona.		
Preparación concentrada B. Pesar con exactitud 10 mg de la SRef del compuesto relacionado A de espironolactona, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL adicionar 10 mL de tetrahidrofurano mezcla. Llevar al aforo con disolvente. Esta solución contiene 100 µg/mL de la SRef del compuesto relacionado A de espironolactona.		
Preparación de aptitud del sistema. Transferir una alícuota de 2 mL de la preparación concentrada A a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con disolvente. Esta solución contiene 2µg/mL de la SRef de espironolactona.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia. Transferir una alícuota de 4 mL de la preparación concentrada A y 4 mL de la preparación concentrada B a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con disolvente. Esta solución contiene 4 µg/mL de la SRef de espironolactona y 4 µg/mL de la SRef del compuesto relacionado A de espironolactona.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir una cantidad adecuada de tabletas a un matraz volumétrico. Adicionar tetrahidrofurano en un volumen que represente el 10% de la capacidad del matraz, mezclar hasta la disgregación del sólido. Agregar no menos del 80% del volumen total con solución diluyente. Mezclar por medios mecánicos durante 30 min, después llevar a baño de ultrasonido durante 30 min. Dejar enfriar a temperatura ambiente. Llevar al aforo con disolvente, mezclar. Centrifugar y usar el sobrenadante, preparar una solución de concentración nominal de 2 mg/mL de espironolactona en disolvente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV; a una longitud de onda de máxima absorción de 254 nm, temperatura del horno a 40 °C, columna de 4.6 mm × 15 cm empacada con L1 de tamaño de partícula de 3.5 µm, velocidad de flujo 1.0 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (20 µL) de la solución de sensibilidad y de la preparación de referencia registrar los picos respuesta, la resolución entre el pico debido a la espironolactona y el pico debido al</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>compuesto relacionado A de espironolactona no es menor de 2.0 y el coeficiente de variación no es mayor que el 5.0 % para espironolactona y el compuesto relacionado A de espironolactona. La señal ruido no es menos que 10 determinado con la solución de sensibilidad.</p> <p>Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el % del compuesto relacionado A de espironolactona en la porción de las tabletas tomadas:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \times 100$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado A de espironolactona en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma del compuesto relacionado A de espironolactona en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración nominal de espironolactona en la preparación de la muestra.</p>		
<p>C_{ref} = Cantidad del compuesto relacionado A de espironolactona por mililitro en la preparación de referencia.</p>		
<p>Calcular el % de cualquier producto de degradación inespecífico en la porción de la tableta tomada.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \times 100$		
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de cualquier producto de degradación inespecífico en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de espirolactona en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración nominal de espirolactona en la preparación de la muestra.		
C_{ref} = Cantidad de espirolactona por mililitro en la preparación de referencia.		
Criterios de aceptación se muestra en la <i>tabla 1</i> .		
<i>Tabla 1</i>		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación No más de (%)
Espironolactona	1.0	---
Compuesto relacionado A de espirolactona	1.2	1.0
Cualquier producto de degradación inespecífico	---	0.2
Productos de degradación total	---	2.0

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil. Metanol: Agua (60:40), filtrar y desgasificar.		
Disolvente. Acetonitrilo y agua (50:50).		
Preparación de referencia. Disolver una cantidad de la SRef de espironolactona con disolvente para obtener una solución que contenga 500 µg/mL de espironolactona.		
Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de espironolactona, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 60 mL de disolvente y agitar durante 30 min. Posteriormente someter a un baño de ultrasonido durante 30 min o hasta que las tabletas estén desintegradas, enfriar a temperatura ambiente y llevar alaforo con disolvente y mezclar. Centrifugar una porción de la solución anterior y utilizar el líquido sobrenadante para preparar una solución de concentración nominal de 500 µg/mL de espironolactona en disolvente.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV, longitud de onda 230 nm, columna de 4.6 mm × 15 cm empacada con L1, tamaño de partícula de 5 µm, velocidad de flujo 1.0 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta, el factor de coileo no debe ser mayor de 2.0 y el coeficiente de variación no debe ser mayor que el		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
1.5 %. Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.		
Calcular la cantidad de espironolactona (C ₂₄ H ₃₂ O ₄ S) en la porción de muestra tomada por medio de la fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad de espironolactona por mililitro, en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución.		
A _m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A _{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma de la preparación de referencia.		

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