

"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 1° 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*
ALOPURINOL. TABLETAS		
Contiene no menos del 93.0 % y no más del 107.0 % de la cantidad de C ₅ H ₄ N ₄ O, indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de alopurinol y SRef-FEUM de sustancia relacionada A al Alopurinol (hemisulfato de 3-amino-4-carboxamido-pirazol) , SRef de la impureza A de alopurinol, SRef de la impureza B de alopurinol, SRef de la impureza C de alopurinol, SRef de la impureza D de alopurinol y SRef de la impureza E de alopurinol, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. Preparación de la muestra. Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, pesar una porción		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>del polvo equivalente a 50 mg de alopurinol, pasar a un vaso de precipitados, agregar 10 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, mezclar y filtrar. Acidular el filtrado con solución de ácido acético 1 N. Dejar de 10 a 15 min para que ocurra la precipitación y filtrar. Lavar el precipitado con 3 mL de etanol anhidro agregándolo en porciones y finalmente lavar con 4 mL de éter dietílico anhidro. Secar el precipitado con corriente de aire durante 15 min y posteriormente a 105 °C durante 3 h. El espectro de absorción en la región infrarroja del residuo así obtenido, en una dispersión de bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de alopurinol.</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. El valor del tiempo de retención relativo obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia de alopurinol, preparadas como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p>C. MGA 0241, Capa delgada.</p>		
<p>Soporte. Celulosa con indicador fluorescente; con un espesor de 0.16 mm.</p>		
<p>Fase móvil. Pasar a un embudo de separación, 200 mL de <i>n</i>-butanol y 200 mL de solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v), agitar, dejar reposar y desechar la capa inferior. Adicionar 20 mL de <i>n</i>-butanol a la capa superior y mezclar.</p>		
<p>Solución de hemisulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol. Preparar una solución de la SRef-FEUM de hemisulfato de 3-amino-4-</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>carboxamidopirazol en solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v) que contenga 50 µg/mL de hemisulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de alopurinol en una mezcla de 9 volúmenes de solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v) con un volumen de solución de hidróxido de sodio 1 N, que contenga 25 mg/mL de alopurinol.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad del polvo equivalente a 250 mg de alopurinol, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con una mezcla de 9 volúmenes de solución de hidróxido de amonio al 45 % (v/v) y 1 volumen de solución de hidróxido de sodio 1 N, mezclar y filtrar.</p>		
<p>Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaça, en carriles separados, 10 µL de la preparación de referencia, 10 µL de la solución de hemisulfato de 3-amino-4-carboxamidopirazol y 10 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta 1 cm antes de la parte superior de la placa. Retirar la cromatoplaça de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire seco. Observar bajo lámpara de luz UV. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde en</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
tamaño, color y R_F, a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 75 %.		
Medio de disolución. Ácido clorhídrico 0.01 N.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef FEUM de alopurinol en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, que contenga 10 µg/mL de alopurinol.		
Preparación de referencia concentrada. Transferir aproximadamente 40 mg de la SRef FEUM de alopurinol a un matraz volumétrico de 200 mL. Agregar 10 mL de hidróxido de sodio 0.1 N y someter a baño de ultrasonido durante 2 minutos, agitar mecánicamente durante 10 minutos. Aforar con medio de disolución y mezclar.		
Preparación de referencia. Diluir un volumen conocido de la preparación de referencia concentrada con medio de disolución hasta obtener una concentración de 10 µg/mL de alopurinol.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N como medio de disolución, accionarlo a 75 rpm durante 45 min y filtrar inmediatamente una porción de esta solución. Pasar una alícuota del filtrado, equivalente a 1 mg de alopurinol a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar. Diluir una		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>alícuota del filtrado con medio de disolución hasta obtener una concentración de aproximadamente 10 µg/mL. Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 250 nm aproximadamente, emplear celdas de 1 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 0.01 N como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de C₅H₄N₄O, disuelto por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\frac{100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad por mililitro de SRef-FEUM de alopurinol en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.</p>		
<p>M = Cantidad de alopurinol indicada en el marbete.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, Capa delgada. Cualquier mancha obtenida en el cromatograma del Ensayo de Identidad C, con la preparación de la muestra, diferente de la mancha principal, no es más grande ni más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma con la solución de hemisulfato de 3-amino-4-</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
carboxamido-pirazol, lo que corresponde a no más del 0.2 % de sustancias relacionadas.														
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.														
Solución A. Mezcla de metanol: fosfato de potasio monobásico 0.009 M (1:9).														
Solución B. Mezcla de metanol: fosfato de potasio monobásico 0.009 M (3:7).														
Fase móvil. Mezcla de Solución A y solución B de acuerdo a la siguiente tabla:														
Tabla 1. Gradiente de fase móvil para determinación de sustancias relacionadas.														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> <th>Gradiente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-30</td> <td>100 → 0</td> <td>0 → 100</td> <td>lineal</td> </tr> <tr> <td>30-40</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>Isocrático</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Gradiente	0-30	100 → 0	0 → 100	lineal	30-40	0	100	Isocrático		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Gradiente											
0-30	100 → 0	0 → 100	lineal											
30-40	0	100	Isocrático											
Preparación concentrada de la muestra. Pesar no menos de 10 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad de polvo equivalente a 100 mg de alopurinol y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 10 mL de hidróxido de sodio 0.1 M y someter a baño de ultrasonido durante 1 min, inmediatamente aforar con solución A y filtrar a través de un filtro adecuado.														
Preparación diluida de la muestra. Diluir 1 mL de la preparación de la muestra concentrada a 100 mL con solución A. Tomar 1 mL de la solución y diluirlo a 10 mL con solución A.														
Preparación de referencia. Transferir 10 mg de SRef de Impureza A de alopurinol y 5 mg de cada														



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>una de las Sref de las siguientes impurezas: impureza B de alopurinol, impureza C de alopurinol, impureza D de alopurinol e impureza E de alopurinol en solución A en un matraz volumétrico de 100 mL y disolver con solución A. Adicionar 20 mL de Preparación concentrada de la muestra e inmediatamente aforar con solución A. Diluir 1 mL de la solución resultante a 100 mL con solución A.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV; longitud de onda de 230 nm; columna de 25 cm x 4.6 mm empacada con L1 de 5 µm de tamaño de partícula a temperatura ambiente; flujo 1 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación de referencia. La resolución entre los picos de la impureza A de alopurinol y el alopurinol no es menor que 3. El tiempo de retención para la impureza A de alopurinol es de aproximadamente 4.2 minutos; para la impureza B e impureza C de alopurinol es de aproximadamente 6.1 minuto, para el alopurinol es de aproximadamente 7.7 minutos, para la impureza D de alopurinol es de aproximadamente 26.1 minutos y aproximadamente 27.8 minutos para la impureza E de alopurinol.</p>		
<p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo el mismo volumen (20 µL) de la preparación concentrada de la muestra, preparación diluida de la muestra y de la preparación de referencia. Comparar los picos secundarios del cromatograma obtenido con la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>preparación concentrada de la muestra contra los picos de la preparación de referencia. El área del pico debido a la impureza A de alopurinol no es mayor que el área obtenida con el pico correspondiente en la preparación de referencia (0.2 %), el área de cualquier pico doble no resuelto debido a las impurezas B y C de alopurinol no es mayor que el área correspondiente de las mismas impurezas no resueltas obtenidas en la preparación de referencia (0.2 %) y el área de los picos debido a las impurezas D y E de alopurinol no son mayores que el correspondiente pico obtenidas en el cromatograma obtenido con la Preparación de referencia (0.1%). Comparar el área de cualquier pico no identificado en la preparación de concentrada de la muestra contra el área de alopurinol obtenido en la preparación diluida de la muestra: El área de cualquier pico no identificado no es mayor que el pico de alopurinol en la preparación diluida de la muestra (0.1%) y la suma de todos los picos no identificados de alopurinol no es mayor que tres veces el área de alopurinol en la preparación diluida de la muestra (0.3 %). Ver la <i>tabla 2</i>:</p>								
<p>Tabla 2. Límite de impurezas de alopurinol</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="178 1235 388 1300">Nombre</th> <th data-bbox="415 1235 598 1377">Tiempo de retención aproximado (min)</th> <th data-bbox="625 1235 716 1300">Límite (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="178 1382 388 1448">Impureza A de alopurinol^a</td> <td data-bbox="415 1382 598 1448">4.2</td> <td data-bbox="625 1382 716 1448">0.2</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención aproximado (min)	Límite (%)	Impureza A de alopurinol ^a	4.2	0.2		
Nombre	Tiempo de retención aproximado (min)	Límite (%)						
Impureza A de alopurinol ^a	4.2	0.2						

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

Dice		Debe decir		Justificación*
Impureza B de alopurinol ^{b, d}	6.1	0.2		
Impureza C de alopurinol ^{c, d}	6.1	0.2		
Alopurinol	7.7	--		
Impureza D de alopurinol ^e	26.1	0.1		
Impureza E de alopurinol ^f	27.8	0.1		
Impureza no identificada	--	0.1		
Total de impurezas	--	0.3		
^a hemisulfato hemihidrato de 5-aminopirazol-4-carboxamida				
^b 3-(Formilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida, 5-(Formilamino)-1H-pirazol-4-carboxamida				
^c 5-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida, 3-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-1H-pirazole-4-carboxamida				
^d Impurezas no resueltas en cromatografía, límite compartido				
^e Etil 3-aminopirazol-4-carboxylato, 3-Amino-4-carbetoxipirazol				
^f Etil 3-(formilamino)-1H-pirazol-4-carboxylato, Etil 5-(formilamino)-1H-pirazol-4-carboxylato				
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.				
Fase móvil. Pesar 5.75 g de fosfato monobásico de amonio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. Preparar una solución 0.05 M de fosfato				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>monobásico de amonio de sodio monobásico. Filtrar y desgasificar. (Nota: proteger la columna al no dejar que la fase móvil permanezca en contacto con la fase estacionaria durante la noche; después de usarla, lavar el sistema con agua durante no menos de 20 minutos y luego con metanol por un tiempo equivalente).</p>		
<p>Patrón interno. Pesar 40 50 mg de hipoxantina, pasar a un matraz volumétrico de 40-50 mL, agregar 2 10 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, agitar mecánicamente hasta disolver, aproximadamente 10 min, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 1 mg/mL de hipoxantina. Preparar el día de su uso.</p>		
<p>Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef-FEUM de alopurinol equivalente a 10 mg de alopurinol, traspasar a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar 2 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N, agitar mecánicamente durante 10 min, llevar al aforo con agua y mezclar. Pasar una alícuota de 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar una alícuota de 2 mL de patrón interno, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 20 µg/mL de alopurinol y 10 µg/mL hipoxantina. se prepara el día de su uso. Preparar el día de su uso.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de alopurinol, pasar a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 10 mL de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>solución de hidróxido de sodio 0.1 N, agitar mecánicamente durante 10 min, llevar al aforo con agua y mezclar. Desde este momento conducir la prueba sin demora. Filtrar descartando los primeros 10 mL del filtrado, transferir una alícuota de 4 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL, agregar una alícuota de 2 mL de patrón interno, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV; longitud de onda 254 nm; columna de 30 cm × 4 mm; empacada con L1; velocidad de flujo 1.5 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (15 µL) de la preparación de referencia, ajustar los parámetros de operación y el tamaño de los picos. El coeficiente de variación no es mayor del 3 % y el factor de resolución no es menor de 5. El valor tiempo de retención relativo es de 0.6 para hipoxantina y 1.0 para alopurinol. El tiempo de retención relativo es de aproximadamente 0.6 para hipoxantina y 1.0 para alopurinol. La resolución entre la hipoxantina y el alopurinol no es menor que 5 y el coeficiente de variación de la respuesta relativa de alopurinol no es mayor que 3.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (15 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus respectivos cromatogramas y calcular las áreas relativas para alopurinol.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular la cantidad de $C_5H_4N_4O$, en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = Cantidad de alopurinol por mililitro de la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra Área relativa (cociente del área de alopurinol / área de hipoxantina) obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia Área relativa (cociente del área de alopurinol / área de hipoxantina) obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.		

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