

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

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 febrero y hasta el 31 de marzo de 2023, 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*
SILDENAFILO. TABLETAS		
Contiene citrato de sildenafil equivalente a no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de sildenafil ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$) indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de citrato de sildenafil, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351.		
Solución A. Mezcla de hidróxido de amonio:agua (10:90).		
Preparación de referencia. Transferir 14 mg de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil a un matraz volumétrico de 10 mL. Disolver y llevar al aforo con solución A y mezclar. Esta solución contiene 1.4 mg/mL el equivalente a 1 mg/mL de citrato de sildenafil. En un colector de cartucho para		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
extracción de fase sólida conectar un cartucho de extracción de fase sólida de 1 000 mg en 6 mL de relleno de empaque L1 y enjuagar con 10 mL de metanol seguido de 10 mL de solución A, descartar los dos lavados. Adicionar 5 mL de la solución de sildenafil y pasar a través del cartucho. Lavar con 10 mL de agua dejando pasar hasta su totalidad. Dejar activado el cartucho y dejar secar con vacío. Eluir el sildenafil con 5 mL de metanol y colectar en un tubo de ensayo. Adicionar alrededor de 200 mg de bromuro de potasio. Agitar vigorosamente durante 1 min. Evaporar a sequedad por un medio adecuado. Transferir 70 mg del polvo seco a un mortero y adicionar alrededor de 140 mg de bromuro de potasio. Moler y mezclar.		
Preparación de la muestra. Moler una tableta hasta obtener un polvo fino. Transferir a un matraz volumétrico apropiado de tal manera que al momento de llevar al aforo se obtenga una solución 1 mg/mL de sildenafil, llevar a volumen con solución A, someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 2 min. Agitar vigorosamente. Centrifugar una alícuota de 15 mL a 3 000 rpm durante 5 min. Usar el sobrenadante. Proceder como se indica en la preparación de referencia a partir de "En un colector de cartucho para extracción de fase sólida".		
Procedimiento. Obtener los espectros de absorción al infrarrojo de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra utilizando un equipo infrarrojo con transformadas		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
de Fourier y celdas de reflectancia difusa en el intervalo de 3 800 a 450 cm⁻¹. El espectro de absorción al infrarrojo obtenido con la preparación de la muestra, exhibe máximos a las mismas longitudes de onda que el de la preparación de referencia. El espectro IR, obtenido de la dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con la preparación similar de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil.		
B. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de la muestra corresponde al del cromatograma de la preparación de referencia, según se indica en la <i>Valoración</i> .		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291, <i>Aparato 1.</i> Q = 80 %.		
Medio de disolución. Ácido clorhídrico 0.01 N.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil en medio de disolución, a una concentración de 0.03 mg/mL equivalente a 21 µg/mL citrato de sildenafil.		
Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución, accionar el aparato a 100 rpm durante 15 min. Filtrar inmediatamente una porción de la solución. En caso necesario, diluir para tener una concentración similar a la de la preparación de referencia utilizando medio de disolución. Determinar la absorbancia en la región ultravioleta de la preparación de referencia y de la preparación de la		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 290 nm, en celdas de 1 cm, utilizando medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de sildenafil ($C_{22}H_{30}N_6O_4S$) disuelto por medio de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 \text{ CD } \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{474.58}{666.70} \right)}{M}$		
Donde:		
C = Cantidad de sildenafil por mililitro, en la preparación de la referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
474.58 = Peso molecular de sildenafil.		
666.70 = Peso molecular de citrato de sildenafil.		
M = Cantidad de principio activo indicada en el marbete.		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.		
Solución de trietilamina pH 3.0, Diluyente y Fase móvil. Preparar como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de sensibilidad. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil a una concentración equivalente a de 0.00035 mg/mL de citrato de sildenafil en fase móvil.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación para aptitud del sistema. Mezcla de sildenafil y del N-óxido de sildenafil preparada de la siguiente manera: disolver 70 mg de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil en 1 mL de una solución de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico (2:1), dejar reposar durante máximo 10 min, diluir a 250 mL con fase móvil.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil a una concentración equivalente a de 0.0014 mg/mL, de citrato de sildenafil en fase móvil.		
Preparación de la muestra 1. Transferir 5 tabletas a un matraz volumétrico de 250 mL, dispersar en al menos 25 mL de diluyente con la ayuda de un baño de ultrasonido. Una vez que las tabletas estén completamente dispersadas, llevar a volumen con fase móvil. Colocar en baño de ultrasonido si es necesario. Mezclar. Centrifugar una porción de la muestra a 3 000 rpm durante 5 min. Usar el sobrenadante para la preparación de la muestra 2.		
Preparación de la muestra 2. Transferir un volumen del sobrenadante, medido con precisión a un matraz volumétrico adecuado, de tal manera que cuando se lleve al aforo, la concentración final sea de aproximadamente 0.5 mg/mL de sildenafil. Diluir y llevar al aforo con fase móvil y mezclar.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 290 nm; columna de 15 cm × 3.9 mm; empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm, temperatura de la columna		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
30 °C, velocidad de flujo 1.0 mL/min. Tiempo de corrida: no menos de 3 veces el tiempo de retención de sildenafil.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes de 20 µL de la preparación de sensibilidad, registrar el área bajo los picos. El factor de coileo no es mayor a 1.3 para el pico de sildenafil, la resolución entre el sildenafil-N óxido y sildenafil no es menor a 2.6 y el coeficiente de variación no es mayor que el 3.0 %, la relación señal ruido del pico de sildenafil no es menor que 10. Inyectar (20 µL) de la preparación para aptitud del sistema y obtener el cromatograma. La resolución <i>R</i> entre el N-óxido de sildenafil y el sildenafil no es menor que 2.6. Una vez obtenidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales de (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de cualquier impureza en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes de 20 µL de la preparación de referencia, registrar el área de los picos: el factor de coileo no es mayor a 1.3 para el pico de sildenafil, y el coeficiente de variación no es mayor que el 3.0 %. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación de la sensibilidad y obtener el cromatograma: la relación señal ruido del pico de		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
sildenafil no es menor que 10. Inyectar 20 µL de la preparación de aptitud del sistema y obtener el cromatograma: la resolución R entre el N-óxido de sildenafil y el sildenafil no es menor que 2.6. Una vez obtenidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales de (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de cualquier impureza en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{474.58}{666.70} \right) 100$		
Donde:		
A_m = Área bajo la curva para cualquier impureza en el cromatograma de la preparación de la muestra 2.		
A_{ref} = Área bajo la curva para sildenafil en el cromatograma de la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración de citrato de sildenafil en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		
C_m = Concentración de sildenafil en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro, tomada en cuenta la dosis declarada y el factor de dilución de la muestra.		
474.58 = Peso molecular de sildenafil.		
666.70 = Peso molecular de citrato de sildenafil.		
Descartar cualquier pico menor que 0.05 %. Las impurezas cumplen con lo descrito en la <i>Tabla 1</i> .		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*															
Tabla 1. Identificación y especificación de impurezas.																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th><th>Tiempo de retención relativo</th><th>No más de (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sildenafil</td><td>1.0</td><td>-</td></tr> <tr> <td>N-óxido de sildenafil^a</td><td>1.2</td><td>0.20</td></tr> <tr> <td>Cualquier producto de degradación individual</td><td>-</td><td>0.20</td></tr> <tr> <td>Total de productos de degradación</td><td>-</td><td>0.50</td></tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	No más de (%)	Sildenafil	1.0	-	N-óxido de sildenafil ^a	1.2	0.20	Cualquier producto de degradación individual	-	0.20	Total de productos de degradación	-	0.50		
Nombre	Tiempo de retención relativo	No más de (%)															
Sildenafil	1.0	-															
N-óxido de sildenafil ^a	1.2	0.20															
Cualquier producto de degradación individual	-	0.20															
Total de productos de degradación	-	0.50															
^a N-4-óxido del-[[3-(6.7-Dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina																	
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.																	
Solución de trietilamina pH 3.0. Diluir 7 mL de trietilamina grado CLAR a 1 L. Ajustar el pH de la solución a 3.0 $\pm$ 0.1 con ácido fosfórico y mezclar.																	
Diluyente. Mezcla de acetonitrilo:agua (90:10).																	
Fase móvil. Mezcla de solución de trietilamina pH 3.0:metanol: acetonitrilo (58:25:17). Filtrar y desgasificar.																	
Preparación de referencia. Preparar una solución de SRef-FEUM de citrato de sildenafil con una concentración equivalente 0.028 mg/mL 20 µg/mL de sildenafil, en fase móvil.																	



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra 1. Dispersar 1 tableta en al menos 5 mL de diluyente con la ayuda de un baño de ultrasonido. Una vez que la tableta esté completamente dispersada, transferir a un matraz volumétrico de 250 mL y llevar a volumen con fase móvil mezclando de manera rotatoria. Centrifugar una porción de la muestra a 3 000 rpm durante 5 min y usar el sobrenadante para la preparación de la muestra 2.		
Preparación de la muestra 2. Transferir una alícuota del sobrenadante un volumen del sobrenadante, medido con precisión a un matraz volumétrico adecuado, de tal manera que cuando se lleve a volumen, la concentración final sea de aproximadamente 0.02 mg/mL 20 µg/mL de sildenafil. Llevar a volumen con fase móvil y mezclar.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 290 nm; columna de 15 cm × 3.9 mm empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm, temperatura de la columna 30 °C, velocidad de flujo 1.0 mL/min. Tiempo de corrida: no menos de 1.5 veces el tiempo de retención de sildenafil.		
Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes de 20 µL de la preparación de referencia, registrar el área de los picos: el factor de coe no es mayor a 1.3 para el pico de sildenafil, y el coeficiente de variación no es mayor que el 3.0 %. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación de la sensibilidad y obtener el		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
cromatograma: la relación señal ruido del pico de sildenafil no es menor que 10. Inyectar 20 µL de la preparación de aptitud del sistema y obtener el cromatograma: la resolución entre el N-óxido de sildenafil y el sildenafil no es menor que 2.6. Una vez obtenidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales de (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación diluida de la muestra 2. Obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de sildenafil en la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{474.58}{666.70} \right)$		
C = Cantidad de sildenafil por mililitro, en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A _m = Área del pico para sildenafil obtenido en el cromatograma de la preparación de la muestra 2.		
A _{ref} = Área del pico para sildenafil obtenido en el cromatograma de la preparación de referencia.		
474.58 = Peso molecular de sildenafil.		
666.70 = Peso molecular de citrato de sildenafil.		

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