

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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](mailto: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*
<b>DACARBAZINA. POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE</b>		
Es una mezcla estéril, liofilizada de dacarbazina con reguladores y diluyentes apropiados. Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O, indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> Dacarbazina, 2-azahipoxantina, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
<b>Precauciones:</b> manejar la muestra y la SRef con cuidado, evitar la inhalación, el contacto con la piel ya que es un potente agente citotóxico. Proteger las soluciones en todas las pruebas, de la acción de la luz y almacenar de 2 a 8 °C.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN.</b> Disolver la muestra con su respectivo diluyente y observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad, comparando contra un volumen igual del diluyente. La		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
solubilidad es completa y de color amarillo claro a amarillo y la solución tan clara como un volumen igual del diluyente y libre de partículas visibles.		
<b>PARTÍCULAS.</b> MGA 0651. Cumple los requisitos.		
<b>UNIFORMIDAD DE DOSIS.</b> MGA 0299. Cumple los requisitos.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A.</b> MGA 0361. Obtener el espectro de absorción de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra empleadas para la Valoración, en la región ultravioleta-visible. Emplear celdas de 1.0 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco. El espectro de la preparación de la muestra corresponde al de la SRef.		
<b>B.</b> MGA 0241, <i>Capa delgada.</i>		
<b>Soporte.</b> Gel de sílice.		
<b>Fase móvil.</b> Isopropanol:solución de hidróxido de amonio 1 N (3:1).		
<b>Preparación de la muestra.</b> Pasar una cantidad de la muestra, equivalente a 10 mg de dacarbazina a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar.		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución en agua de la SRef que contenga 1.0 mg/mL de dacarbazina y 1 mg/mL de ácido cítrico.		
<b>Revelador.</b> Pasar 5 mL de solución de cloruro férrico al 10 % (m/v) y 5 mL de solución de ferricianuro de potasio al 10 % (m/v) a una probeta de 50 mL, provista de tapón, llevar al volumen con agua y mezclar.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del><b>Procedimiento.</b> Aplicar a una cromatoplaaca, en carriles separados, 10 µL de las preparaciones de referencia y de la muestra. Dejar correr la fase móvil hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación, marcar el frente de la fase móvil y dejar evaporar el disolvente. Rocíar con la solución reveladora. La dacarbazina aparece como una mancha color azul intenso sobre un halo amarillo brillante. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y RF a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</del></p>		
<p><del><b>A. MGA 0241, CLAR.</b> El tiempo de retención del pico mayor obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido con la preparación de referencia, según se indica en la <i>Valoración</i>.</del></p>		
<p><del><b>pH. MGA 0701.</b> Entre 3.0 y 4.0. Emplear una preparación de la muestra en agua que contenga 10 mg/mL de dacarbazina.</del></p>		
<p><del><b>AGUA. MGA 0041, Valoración directa.</b> No más de 1.5 %.</del></p>		
<p><del><b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.</del></p>		
<p><del><b>PIRÓGENOS. MGA 0711.</b> Cumple los requisitos. Inyectar 1 mL/kg de peso como dosis de prueba, de una preparación de la muestra en solución salina al 0.9 % que contenga 5 mg/mL de dacarbazina.</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> Contiene no más de 0.52 UI de endotoxinas por miligramos de dacarbazina.</p>		
<p><b>2-AZAHIPOXANTINA. MGA 0241, CLAR. No más del 1.0 % de 2-azahipoxantina</b></p>		
<p><b>Precaución:</b> la fase móvil es corrosiva. Lavar el sistema cromatográfico con metanol al terminar el análisis.</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Disolver 2.2 g de docusato de sodio en una mezcla de 100 mL de agua y 15 mL de ácido acético, llevar a 1 000 mL con agua y mezclar. Filtrar a través de un filtro de 0.5 µm de porosidad. Preparar en el momento de usar.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de 2-azahipoxantina en agua que contenga 40 µg/mL de 2-azahipoxantina.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Llevar una cantidad de la muestra equivalente a 200 mg de dacarbazina a 10 mL con agua, pasar una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con agua y mezclar.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm; columna de 3.9 mm x 30 cm empacada con L1; flujo 1.2 mL/min.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y medir la respuesta de los picos. Calcular el coeficiente de variación, que no es mayor del 2 %. Una vez cumplida esta especificación inyectar, volúmenes iguales (20 µL)</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>de las dos preparaciones. Obtener los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular la cantidad de 2-azahipoxantina en la porción de muestra tomada por medio de la fórmula:</del></p>		
<del><math display="block">CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)</math></del>		
<p><del>Donde:</del></p>		
<p><del>C = Cantidad por mililitro de 2-azahipoxantina en la preparación de referencia.</del></p>		
<p><del>D = Factor de dilución.</del></p>		
<p><del>A<sub>m</sub> = Área bajo el pico de la preparación de la muestra.</del></p>		
<p><del>A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico de la preparación de referencia.</del></p>		
<p><b>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.</b> Ver tabla 1.</p>		
<p><b>Solución A, solución B, fase móvil y condiciones del equipo.</b> Proceder conforme se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de Dacarbazina en agua que contenga 8 µg/mL.</p>		
<p><b>Preparación de referencia de compuesto relacionado A de Dacarbazina.</b> Preparar una solución de la SRef de compuesto relacionado A de dacarbazina en agua que contenga 40 µg/mL. Someter a baño de ultrasonido para asegurar completa disolución.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de referencia de compuesto relacionado B de Dacarbazina.</b> Preparar una solución de la SRef de compuesto relacionado B de dacarbazina en agua que contenga 40 µg/mL. Someter a baño de ultrasonido para asegurar completa disolución.</p>		
<p><b>Preparación de solución de sensibilidad.</b> Preparar una solución de la SRef de dacarbazina en agua que contenga 2 µg/mL.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la muestra en agua, a una concentración nominal de 4000 µg/mL de dacarbazina de la siguiente manera: transferir el contenido de 1 frasco en un matraz volumétrico de volumen apropiado, enjuagar el frasco con algunas porciones de agua, transfiriendo los enjuagues al matraz volumétrico, diluir con agua a volumen.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales (20 µL) de las preparaciones de referencia de los compuestos relacionados A y B de dacarbazina y de la solución de sensibilidad y medir la respuesta de los picos. Calcular los coeficientes de variación para las soluciones de referencia de los compuestos relacionados A y B, que no debe ser mayor del 5 %. La relación señal-ruido no debe ser menor de 10, obtenida con la Solución de Sensibilidad. Una vez cumplidos los parámetros de operación inyectar por separado volúmenes iguales (20 µL) de las preparaciones de referencia y de la preparación de la muestra.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular el porcentaje de 5-Aminoimidazol-4 carboxamida (base libre del compuesto relacionado A de Dacarbazina) en la porción de muestra de Dacarbazina tomada, por medio de la fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \left(\frac{M_1}{M_2}\right) 100$		
Donde:		
$A_m$ = Respuesta del pico de 5-Aminoimidazol-4 carboxamida en la preparación muestra.		
$A_{ref}$ = Respuesta del pico del compuesto relacionado A de dacarbazina de la preparación de referencia del compuesto relacionado A de dacarbazina		
$C_{ref}$ = Concentración del compuesto relacionado A de dacarbazina de la preparación de referencia del compuesto relacionado A de dacarbazina en microgramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración nominal de dacarbazina en la preparación de la muestra, en microgramos por mililitro.		
$M_1$ = Masa molecular de 5-Aminoimidazol-4 carboxamida, 126.12		
$M_2$ = Masa molecular de compuesto relacionado A de dacarbazina 162.58.		
Calcular el porcentaje de 2-Azahipoxantina anhidra (forma anhidra del compuesto relacionado B de dacarbazina) en la porción de muestra de dacarbazina tomada, por medio de la fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) 100$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
$A_m$ = Respuesta del pico de 2-Azahipoxantina anhidra en la preparación muestra.		
$A_{ref}$ = Respuesta del pico del compuesto relacionado B de dacarbazina de la preparación de referencia del compuesto relacionado B de dacarbazina		
$C_{ref}$ = Concentración del compuesto relacionado B de dacarbazina de la preparación de referencia del compuesto relacionado B de dacarbazina en microgramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración nominal de dacarbazina en la preparación de la muestra, en microgramos por mililitro.		
Calcular el porcentaje de cada impureza no específica en la porción de muestra de dacarbazina tomada, por medio de la fórmula:		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) 100$		
Donde:		
$A_m$ = Respuesta del pico de cada impureza no específica en la preparación muestra.		
$A_{ref}$ = Respuesta del pico de dacarbazina de la preparación de referencia de dacarbazina		
$C_{ref}$ = Concentración de dacarbazina de la preparación de referencia de dacarbazina en microgramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración nominal de dacarbazina en la preparación de la muestra, en microgramos por mililitro.		



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

Dice			Debe decir	Justificación*
<b>Tabla 1.</b> Identificación y especificación de impurezas.				
<b>Nombre</b>	<b>Tiempo de retención relativo</b>	<b>Criterios de aceptación. No más de (%)</b>		
5-Aminoimidazol-4 carboxamida <sup>a</sup>	0.28	1.0		
2-Azahipoxantina anhidra <sup>b</sup>	0.45	1.0		
Dacarbazina	1.0	--		
Cada impureza no específica	--	0.2		
Total de impurezas	--	2.0		
<sup>a</sup> Es la base libre del compuesto relacionado A de dacarbazina.				
<sup>b</sup> Es la forma anhidra del compuesto relacionado B de dacarbazina.				
<b>VALORACIÓN. MGA 0361.</b>				
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef en solución de ácido clorhídrico 0.1 N, que contenga 3.2 µg/mL de dacarbazina.				
<b>Preparación de la muestra.</b> Pasar una cantidad de la muestra, equivalente a 100 mg de dacarbazina, a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver y llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar. Pasar una alícuota de 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 250 mL, llevar al aforo con la solución de ácido clorhídrico y mezclar.				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Procedimiento.</b> Obtener la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a la longitud de onda de máxima absorbancia de 323 nm, usar celdas de 1.0 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco. Calcular la cantidad de <math>C_6H_{10}N_6O</math>, en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$C = D \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>C</math> = Cantidad por mililitro de dacarbazina en la preparación de referencia.</p>		
<p><math>D</math> = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p><math>A_m</math> = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p><b>Diluyente.</b> Preparar una solución de ácido cítrico en agua que contenga 0.1 mg/mL.</p>		
<p><b>Solución A.</b> Disolver 4.1 g de acetato de sodio en 1000 mL de agua, ajustar a pH 7.0 con ácido fosfórico.</p>		
<p><b>Solución B.</b> Disolver 4.1 g de acetato de sodio en 1000 mL de agua, ajustar a pH 5.5 con ácido fosfórico. Mezclar esta solución con acetonitrilo en una proporción de (75:25).</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> De acuerdo a la tabla siguiente:</p>		

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)		
0	100	0		
10	100	0		
20	5	05		
23	5	95		
25	100	0		
35	100	0		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de Dacarbazina en diluyente que contenga 100 µg/mL.</p>				
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de Dacarbazina en agua con una concentración nominal de 100 µg/mL de la siguiente manera. Transferir el contenido de 1 frasco en un matraz volumétrico de volumen apropiado, enjuagar el frasco con algunas porciones de agua, transfiriendo estos enjuagados al matraz volumétrico, diluir con agua a volumen. Efectuar una segunda dilución si se considera necesario.</p>				
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de luz UV a una longitud de onda de 250 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 de tamaño de partícula 5 µm; a una velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Temperatura de automuestreador: 2° a 8° C.</p>				
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la</p>				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación de referencia, registrar los picos respuesta y calcular el coeficiente de variación el cual no es mayor del 1.0 % y el factor de coleo no mayor que 1.5. 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 cromatogramas correspondientes y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de Dacarbazina (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O) en la proporción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Concentración por mililitro de la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A<sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida con la preparación de referencia.</p>		

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