

"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.

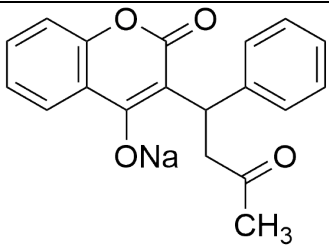
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
WARFARINA SÓDICA		
		
$C_{19}H_{15}NaO_4$ MM 330.31 Sal sódica de 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopirán-2-ona [129-06-6]		
Contiene no menos de del 97.0 % y no más del 102.0 % de warfarina sódica, calculado con referencia a la sustancia anhidra y libre de isopropanol.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Es un sólido amorfo o un clatrato cristalino que consiste principalmente en warfarina sódica y 2-propanol en una relación molecular de 2:1; contiene no menos de 8.0 % y no más de 8.5 % de isopropanol.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef de warfarina. SRef de compuesto relacionado A de warfarina: 3-(o-hidroxifenil)-5-fenil-2-ciclohexeno-1-ona. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo amorfo o cristalino, blanco o casi blanco, amorfo, higroscópico. Se descompone con la luz.		
SOLUBILIDAD. Muy soluble en agua y en alcohol; fácilmente soluble en alcohol; soluble en acetona; muy poco soluble en cloruro de metileno.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión del residuo, en bromuro de potasio, del residuo obtenido en el Ensayo de identidad B, corresponde al con el obtenido con una preparación similar de la SRef de warfarina.		
B. MGA 0511. Disolver aproximadamente 100 mg de la muestra en 25 mL de agua, ajustar a pH menor de 3 con ácido clorhídrico diluido y filtrar; lavar el precipitado con cuatro porciones de agua de 5 mL cada una, desecar al vacío sobre pentóxido de fósforo durante 4 h. El filtrado obtenido da reacción positiva a la prueba de identidad para sodio.		
C. Reactivo ácido metoxifenilacético. Disolver 2.7 g de ácido metoxifenilacético en 6 mL de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
solución acuosa de hidróxido de tetrametilamonio al 10 % y agregar 20 mL de alcohol absoluto.		
Amoniaco diluido. Diluir 41 g de hidróxido de amonio con agua hasta 100 mL.		
Solución de carbonato de amonio. 158 mg/mL de carbonato de amonio en agua.		
Preparación de la muestra. Disolver 30 mg de warfarina sódica en 0.5 mL de agua.		
Procedimiento: Agregar 1.5 mL de reactivo ácido metoxifenilacético a la preparación de la muestra y enfriar en agua con hielo durante 30 minutos.		
Criterios de aceptación. Se forma un precipitado de color blanco, voluminoso y cristalino. Colocar el precipitado en un baño de agua a 20 °C y mezclar durante 5 minutos. El precipitado no desaparece. Agregar 1 mL de amoniaco diluido. El precipitado se disuelve completamente. Agregar 1 mL de solución de carbonato de amonio. No se forma ningún precipitado.		
AGUA. MGA 0041. No más de 4.5 % para la forma amorfa y no más de 0.3 % para la forma del clatrato cristalino.		
pH. MGA 0701. Entre 7.2 a y 8.3. Determinar en una solución de la muestra (1:100).		
METALES PESADOS. MGA 0561, Método I. No más de 10 ppm. Disolver 4.0 g de la muestra en 45 mL de agua, agregar 5 mL de ácido acético glacial, agitar hasta que se aglomere el precipitado producido, filtrar y utilizar 25 mL del filtrado. Si es necesario, ajustar el pH con ácido acético glacial.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ABSORBANCIA EN SOLUCIÓN ALCALINA. MGA 0361. La absorbancia no excede de 0.1. Disolver 125 mg/mL de la muestra en solución de hidróxido de sodio (1:20). Pasar a través de un filtro de membrana y determinar la absorbancia de la solución, antes de 15 min, a 385 nm en celdas de 1 cm, usando como blanco solución de hidróxido de sodio (1:20).</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No se encuentra más de 0.3 % de cualquier impureza individual y no más de 1.0 % del total de impurezas. Criterios de aceptación véase Tabla 1.</p>		
<p>Disolvente Diluyente. Mezcla de agua:metanol (75:25).</p>		
<p>Fase móvil. Mezcla de agua:acetonitrilo:ácido acético glacial (68:32:1). Mezclar y desgasificar.</p>		
<p>Preparación de la referencia. Transferir una cantidad exactamente pesada de 24 mg de la SRef de warfarina y 24 mg de la SRef del compuesto relacionado A de warfarina a un matraz volumétrico de 200 mL, adicionar 4.0 mL de hidróxido de sodio 0.1 N, 50 mL de metanol y disolver. Diluir con agua al volumen y mezclar. Transferir 10.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar a volumen con el disolvente y mezclar. Transferir 20.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar a volumen con el disolvente y mezclar.</p>		
<p>Preparación de la referencia concentrada. Preparar una solución que contenga 0.12 mg/mL de la SRef de warfarina y de la SRef del</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>compuesto relacionado A de warfarina; disolver en hidróxido de sodio 0.1 N y metanol en volúmenes equivalentes al 2 % y al 25 % respectivamente, del volumen final del matraz, y llevar a volumen con agua.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.4 µg/mL de la SRef de warfarina y de la SRef del compuesto relacionado A de Warfarina en diluyente, a partir de la preparación de la referencia concentrada.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir una cantidad exactamente pesada de 80 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con el disolvente y mezclar.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.80 mg/mL de warfarina sódica en diluyente.</p>		
<p>Preparación para aptitud del sistema. Transferir 0.5 mL de la preparación de referencia concentrada a un matraz volumétrico de 25 mL y llevar a volumen con la preparación de la muestra. Esta solución contiene 2.4 µg/mL de la SRef del compuesto relacionado A de warfarina y 0.8 mg/mL de warfarina sódica.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 260 nm y columna de 25 cm × 4.6 mm con empaque L10. Temperatura de la columna de 35 °C, velocidad de flujo de 1.5 mL/min y tiempo de corrida no menos</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de 2 veces el tiempo de retención del pico de warfarina.		
Aptitud del sistema. Inyectar 50 µL de la preparación de referencia y registrar el cromatograma como se indica en el procedimiento. La resolución R, entre el pico de warfarina y el pico del compuesto relacionado A de warfarina no es menor de 3. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 5.0 %.		
Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución R, entre el pico de warfarina y el pico del compuesto relacionado A de warfarina no es menor de 3 en la preparación para aptitud del sistema. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 5.0 % en la preparación de referencia.		
Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales a 50 µL de la preparación de referencia y 50 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de todos los picos. Los tiempos de retención relativos de la warfarina y del compuesto relacionado A de warfarina son de 1.0 y 1.2, respectivamente. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de warfarina de sodio tomada, a través de la fórmula la sal sódica del compuesto relacionado A de Warfarina en la porción de muestra tomada, utilizando la siguiente fórmula:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$10\ 000 \left(\frac{C}{P} \right) \left(\frac{r_i}{r_{ref}} \right)$		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right) 100$		
Donde:		
C = Concentración de warfarina sódica en la preparación de referencia, en miligramos por mililitro.		
P = Cantidad de warfarina sódica para la preparación de la muestra, en miligramos.		
A _i = Área bajo el pico de la impureza individual (compuesto relacionado A y/o cualquier otra impureza).		
A _{ref} = Área bajo el pico de warfarina en la preparación de la referencia.		
A _m = Área bajo el pico de compuesto relacionado A de warfarina de la preparación de la muestra		
A _{ref} = Área bajo el pico de compuesto relacionado A de warfarina de la preparación de referencia		
C _{ref} = Concentración en mg/mL de la Sref compuesto relacionado A de warfarina USP en la preparación de referencia		
C _m = Concentración en mg/ml de warfarina sódica en la preparación de la muestra		
M ₁ = Masa molecular de la sódica del compuesto relacionado A de warfarina, 286.30		
M ₂ = Masa molecular de compuesto relacionado A de warfarina, 264.32		
Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza individual en la porción de muestra tomada, utilizando la siguiente fórmula:		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)\left(\frac{M_1}{M_2}\right)\left(\frac{1}{F}\right)100$					
A_m = Área bajo el pico de cualquier otra impureza individual en la preparación de la muestra.					
A_{ref} = Área bajo el pico de warfarina en la preparación de referencia.					
C_{ref} = Concentración en mg/mL de la Sref de warfarina en la preparación de referencia					
C_m = Concentración en mg/mL de warfarina sódica en la preparación de la muestra					
M_1 = Masa molecular de warfarina sódica, 330.31					
M_2 = Masa molecular de warfarina 308.33					
F = Factor de respuesta relativa para cada impureza individual (véase <i>Tabla 1</i>).					
<i>Tabla 1</i>					
Nombre	Tiempo de Retención Relativo	Factor de Respuesta Relativo	Criterio de Aceptación No más de (%)		
4-Hidroxicumarina ^a	0.4	2.0	0.3		
Benzalacetona ^b	0.6	2.0	0.3		
Warfarina	1.0	---	---		
Cetona de Alice ^c	1.2	1.0	0.2		
Cualquier impureza individual no especificada	---	1.0	0.10		
Impurezas totales	---	---	1.0		
^a 4-Hidroxi-2H-cromen-2-ona. ^b (E)-4-Fenilbut-3-en-2-ona. ^c Sal sódica de 3-(o-hidroxifenil)-5-fenil-2-ciclohexen-1-ona.					
ISOPROPANOL. MGA 0241, CG. (Para la forma de clatrato cristalino).					

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de referencia interna. Transferir 2 mL de alcohol <i>n</i> -propílico a un matraz volumétrico de 100 mL, mezclar y llevar al aforo con agua.		
Preparación de referencia interna. Preparar una solución que contenga 4.25 mg/mL de alcohol <i>n</i> -propílico en agua.		
Preparación de referencia. Pasar 1.6 g de isopropanol a un matraz volumétrico de 100 mL, mezclar y llevar al aforo con agua. Transferir 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 10 mL de preparación de referencia interna. Mezclar y llevar al volumen con agua, la concentración es de 1.6 mg/mL de isopropanol.		
Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución que contenga 4.25 mg/mL de alcohol isopropílico en agua.		
Preparación de referencia. Transferir 2.0 mL de la preparación de referencia concentrada y 2.0 mL de preparación de referencia interna a un vial para muestra en fase gaseosa, sellar y mezclar.		
Preparación de la muestra. Transferir 1.85 g de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL que contiene 50 mL de agua. Adicionar 10 mL de la preparación de referencia interna y mezclar y llevar a volumen con agua.		
Preparación de la muestra. Transferir 100 mg de la muestra, 2.0 mL de agua y 2.0 mL de la preparación de referencia interno a un vial para muestra en fase gaseosa, sellar y mezclar.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>Blanco. Transferir 2.0 mL de agua y 2.0 mL de Solución de estándar interno a un vial para muestra en fase gaseosa, sellar y mezclar.</p>														
<p>Condiciones de equipo. Cromatógrafo de gases, con automuestreador con cámara gaseosa, relación de partición 80:1; equipado con detector de ionización a la flama y; columna de 1.8 30 m × 4.0 0.32 mm con empaques S2, y tamaño de 80 a 100 mallas para la partícula una fase estacionaria G43 de 1.8 µm. Las temperaturas son: columna 140 °C, inyector 200 °C y detector 250 °C. Gas acarreador: nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 mL/min. Programar la temperatura, de acuerdo con la <i>Tabla 2.</i></p>														
<i>Tabla 2</i>														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Temperatura Inicial (° C)</th> <th style="text-align: center;">Temperatura de rampa (°C/min)</th> <th style="text-align: center;">Temperatura Final (° C)</th> <th style="text-align: center;">Tiempo de sostenimiento a la temperatura final (min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">40</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">40</td> <td style="text-align: center;">20</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">40</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">240</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> </tbody> </table>	Temperatura Inicial (° C)	Temperatura de rampa (°C/min)	Temperatura Final (° C)	Tiempo de sostenimiento a la temperatura final (min)	40	0	40	20	40	10	240	10		
Temperatura Inicial (° C)	Temperatura de rampa (°C/min)	Temperatura Final (° C)	Tiempo de sostenimiento a la temperatura final (min)											
40	0	40	20											
40	10	240	10											
<p>Temperatura del puerto de inyección: 140 °C. Temperatura del detector: 240 °C. Temperatura del automuestreador: 75 °C. Gas acarreador: nitrógeno. Velocidad de flujo 1 mL/min. Temperaturas de: equilibrio 65 °C; aguja 75 °C; línea de transferencia 85 °C. Presión del gas transportador a la cámara gaseosa 15 psi.</p>														
<p>Aptitud del sistema. La temperatura de la columna puede variar de acuerdo al siguiente</p>														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>critorio para el sistema de tal forma que la resolución R, entre el pico del alcohol n-propílico y el pico de isopropanol no es mayor de 2.0; el factor de coleo T para el pico de isopropanol no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación entre el área del alcohol n-propílico para 5 inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 2.0 %.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Proceder como se indica en el procedimiento. Para la preparación de referencia; la resolución R, entre el pico de alcohol isopropílico y el pico del alcohol n-propílico no es menor de 5.0. El factor de coleo no es mayor de 1.3 para el pico de alcohol isopropílico, la desviación estándar relativa no es mayor de 2.0 % para el cociente de respuesta entre los picos de alcohol isopropílico y alcohol n-propílico.</p>		
<p>Nota: Los tiempos de retención relativos para alcohol isopropílico y alcohol n-propílico son aproximadamente 0.66 y 1.0, respectivamente.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 5 µL de la preparación de referencia, y 5 µL de la preparación de la muestra y el blanco. Registrar los cromatogramas y medir el área de los picos mayores calcular el peso en miligramos de isopropanol porcentaje de alcohol isopropílico en la porción de muestra tomada a través de la con la siguiente fórmula:</p>		
<p>$10\,000 \cdot C \left(\frac{R_m}{R_{ref}} \right)$</p>		
<p>$\left(\frac{R_m}{R_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) 100$</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
C = Concentración de isopropanol en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		
R_m = Cociente del área bajo los picos del 2-propanol y del alcohol n -propílico obtenidos de la preparación de la muestra.		
R_{ref} = Cociente del área bajo los picos del 2-propanol y del alcohol n -propílico obtenidos de la preparación de referencia		
R_m = Cociente de respuesta entre los picos de alcohol isopropílico y alcohol n -propílico de la preparación de la muestra.		
R_{ref} = Cociente de respuesta entre los picos de alcohol isopropílico y alcohol n -propílico de la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración de alcohol isopropílico en la preparación de referencia (mg/mL).		
C_m = Concentración de warfarina sódica en la preparación de la muestra (mg/mL).		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora pH 7.4. Pasar 1.36 g de fosfato monobásico de potasio a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver en 50 mL de agua. Adicionar 39.1 mL de SV de hidróxido de sodio 0.2 N y diluir con agua al volumen. Ajustar con solución de hidróxido de sodio o ácido fosfórico a un pH de 7.4 ± 0.1 .		
Fase móvil. Mezcla de metanol:agua:ácido acético glacial (64:36:1).		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia. Pasar 94 mg de la SRef de warfarina a un matraz volumétrico de 250 mL y disolver con 97.8 mL de solución de hidróxido de sodio 0.1 N. Adicionar 62.5 mL de solución de fosfato monobásico de potasio 0.2 M, diluir y llevar al volumen con agua. Pasar a un matraz Erlenmeyer 5 mL de esta solución y 15 mL de la solución amortiguadora de pH 7.4 y mezclar.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 250 mL y preparar como se indica en la preparación de referencia.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 280 nm y columna de 4.6 mm × 25 cm con empaque L7. Velocidad de flujo de 1.4 mL/min.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por quintuplicado, 20 µL de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento, el coeficiente de variación de las respuestas de la warfarina no es mayor de 2.0 % la desviación estándar relativa no es mayor de 1.0 %.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes de 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos mayores. Calcular la cantidad en miligramos de la warfaina base por medio de la el porcentaje de warfarina sódica en la porción de muestra tomada con la siguiente fórmula:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$(\frac{330.32}{308.34}) C \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right) 100$		
Donde:		
330.32 = Masa molecular de warfarina sódica en la muestra.		
308.34 = Masa molecular de warfarina base.		
C = Concentración de la preparación de referencia en microgramos por mililitro.		
A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
A_m = Área bajo el pico de warfarina de la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico de warfarina de la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en mg/mL de la SRef de warfarina en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en mg/mL de warfarina sódica en la preparación de la muestra		
M_1 = Masa molecular de warfarina sódica, 330.31		
M_2 = Masa molecular de warfarina, 308.33		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos y que eviten el paso de la luz.		

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