

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2020, 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. Fax: 5207 6890

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 MASTICABLES		
Contienen citrato de sildenafilo equivalente a no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de sildenafilo (C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O ₄ S), indicada en el marbete.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef-FEUM de Citrato de sildenafilo, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. Preparación de referencia. Transferir una cantidad de la SRef-FEUM de citrato de sildenafilo equivalente a 10 mg de sildenafilo a un matraz volumétrico de 10 mL. Disolver y llevar a volumen con una mezcla de agua y SR de amoníaco concentrado (90:10), mezclar. En un colector de cartuchos para extracción de fase sólida conectar un cartucho de extracción de fase		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>sólida de 1 000 mg en 6 mL rellenos de empaque L1 y enjuagarlos con 10 mL de alcohol seguido de 10 mL de la mezcla agua y SR de amoniaco concentrado (90:10 v/v). Pasar 5 mL de la solución de sildenafil y extraer hasta su totalidad. Lavar con 10 mL de agua y extraer hasta su totalidad. Dejar activado el cartucho y dejar secar durante al menos 1 min. Eluir el sildenafil con 5 mL de metanol y colectarlo en un tubo de ensayo. Añadir alrededor 200 mg de bromuro de potasio. Agitar vigorosamente durante 1 min. Evaporar a sequedad por un medio adecuado (si se usa calor, llevar a 45 °C por alrededor de 90 min.). Transferir 75 mg del polvo seco a un mortero y adicionar alrededor de 140 mg de bromuro de potasio. Moler y mezclar con un pistilo de ágata.</p> <p>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 de 1 mg/mL. Llevar al aforo con una mezcla de agua y SR de amoniaco concentrado (90:10) y colocarlo en un baño de ultrasonido por 2 min. Agitar vigorosamente. Centrifugar una alícuota de 15 mL a 3500 rpm durante 5 min. En un colector de cartuchos para extracción de fase sólida conectar un cartucho de extracción de fase sólida de 1 000 mg en 6 mL rellenos de empaque L1 y enjuagar con 10 mL de alcohol seguido de 10 mL de la mezcla agua y SR de amoniaco concentrado (90:10). Pasar 5 mL de la solución de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la muestra de sildenafil y extraer hasta su totalidad. Lavar con 10 mL de agua y extraer hasta su totalidad. Dejar activado el cartucho y dejar secar durante al menos 1 min. Eluir el sildenafil con 5 mL de metanol y coleccionar en un tubo de ensayo. Añadir alrededor 200 mg de bromuro de potasio. Agitar vigorosamente durante 1 min. Evaporar a sequedad por un medio adecuado (si se usa calor, ponerlo a 45 °C por alrededor de 90 min). Transferir 75 mg del polvo seco a un mortero y adicionar alrededor de 140 mg de bromuro de potasio. Moler y mezclar con un pistilo de ágata.</p> <p>Procedimiento. Obtener los espectros de absorción al infrarrojo de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra utilizando un equipo de infrarrojo con transformadas de Fourier y celdas de reflectancia difusa en el intervalo de 2 000 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.</p>		
<p>B. MGA 0241, Capa delgada.</p> <p>Solvente de inmersión. Disolver 100 mg de verde de bromocresol en 500 mL de etanol. Agregar 5 mL de hidróxido de sodio 0.1 M y mezclar.</p> <p>Soporte. Placas para cromatografía de alta resolución pre-cubiertas con gel de sílice 60_{F254} con un espesor de 0.02 cm, activado de la siguiente manera:</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Impregnar la placa para cromatografía en fase móvil, sumergir durante 10 min en un dispositivo adecuado (marcar la parte de la placa cromatográfica donde se manipuló para evitar contaminación). Secar la placa cromatográfica en un horno a 100 °C durante 1 h y dejar enfriar protegiendo del polvo.</p> <p>Fase móvil. 1-Propanol:SR de amoníaco concentrado (1:1).</p> <p>Preparación de referencia. Transferir alrededor de 70 mg de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil a un matraz volumétrico de 10 mL. Disolver y llevar al aforo con una mezcla de acetonitrilo y agua (90:10) y mezclar. Concentración aproximada de 2 mg/mL.</p> <p>Preparación de la muestra. Triturar una tableta hasta polvo fino. Transferir el polvo cuantitativamente a un matraz volumétrico apropiado de tal manera que al llevar al aforo quede una concentración de 2 mg/mL. Llevar al aforo con una mezcla de acetonitrilo y agua (9:1) y agitar ligeramente. Colocar en un baño de ultrasonido durante 1 min. Agitar en un mezclador tipo vórtice durante 1 min.</p> <p>Procedimiento. Aplicar a la placa cromatográfica, en carriles separados, 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, en bandas de alrededor 6 mm. Adicionar la fase móvil a la cámara de desarrollo y colocar la placa cromatográfica inmediatamente sin saturar la cámara. Desarrollar el cromatograma, dejar correr</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la fase móvil hasta $\frac{3}{4}$ partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la placa cromatográfica, marcar el frente de la fase móvil, dejar secar en horno de secado a 100 °C durante 15 min. Enfriar a temperatura ambiente. Llenar un tanque adecuado con solvente de inmersión y sumergir la placa cromatográfica bajando y subiendo suavemente del tanque de inmersión con un solo movimiento que dure cerca de 5 s. Dejar secar en horno de secado a 100 °C durante 15 min y dejar que la placa cromatográfica se enfríe. Observar bajo luz blanca: el citrato aparece como una mancha amarilla contra un fondo azul a un R_F de aproximadamente 0.23 (Nota: puede que se observe una cantidad pequeña de residuo en el sitio de aplicación, considerar manchas adicionales de los excipientes). 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.</p>		
<p>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041. No más de 4.0 %.</p>		
<p>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. No más de 0.2 % de Sildenafil-N-óxido, no más de 0.2 % para cualquier impureza individual no especificada y no más de 0.5 % para el total de impurezas. Solución amortiguadora, fase móvil. Proceder como se indica en <i>Valoración</i>.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución de aptitud del sistema. Pesar 70 mg de SRef-FEUM de citrato de sildenafil y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 1 mL de solución de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico (2:1) y disolver. Dejar en reposo por no menos de 10 min y llevar al aforo con fase móvil.</p> <p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil con una concentración de 0.0014 mg/mL en fase móvil.</p> <p>Solución de sensibilidad. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafil con una concentración de 0.00035 mg/mL en fase móvil.</p> <p>Preparación de la muestra. Transferir 5 tabletas a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 25 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua (9:1) y agitar suavemente hasta que las tabletas se desintegren. Adicionar 175 mL de fase móvil y agitar suavemente. Someter a baño de ultrasonido durante 10 min con agitación ocasional. Dejar enfriar a temperatura ambiente y llevar al aforo con fase móvil. Mezclar. Centrifugar una porción de la muestra a 3 000 rpm durante 5 min. Transferir una alícuota del sobrenadante, a un matraz volumétrico adecuado, de tal manera que cuando se lleve al aforo, la concentración final sea de aproximadamente 0.5 mg/mL. Diluir a volumen con fase móvil y mezclar.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>volúmenes iguales (20 µL) de la solución de sensibilidad. La relación señal-ruido no es menor de 10 para el pico de citrato de sildenafil. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (20 µL) de la solución de aptitud del sistema. La resolución entre Sildenafil-N-oxido y citrato de sildenafil no es menor de 2.6. Inyectar al cromatógrafo volúmenes iguales (20 µL) de la solución de referencia El coeficiente de variación no es mayor que 3.0 % y el factor de coleo no es mayor de 1.3.</p> <p>Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas. El tiempo de corrida no debe ser menor a 3 veces el tiempo de retención del citrato de sildenafil.</p> <p>El tiempo de retención relativo de citrato de sildenafil y Sildenafil-N-oxido es 1.2.</p> <p>Calcular el porcentaje de cada impureza por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right) \left(\frac{M_1}{M_2} \right) 100$		
<p>Donde:</p> <p>C_{ref} = Concentración de citrato de sildenafil en miligramos por mililitro en la preparación de referencia.</p> <p>C_m = Concentración nominal de citrato de sildenafil en miligramos por mililitro en la preparación de la muestra.</p> <p>A_i = Área del pico de cada impureza individual de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la preparación de la muestra. A_{ref} = Área del pico de citrato de sildenafilo en la preparación de la referencia. M_1 = Masa molecular de Sildenafilo 474.58. M_2 = Masa molecular de Sildenafilo citrato 666.70. Descartar cualquier impureza no especificada menor de 0.05%.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Solución de trietilamina pH 3.0. Diluir 7.0 mL de trietilamina a 1 L. Ajustar el pH de la solución a 3.0 ± 0.1 con ácido fosfórico y mezclar. Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef-FEUM de citrato de sildenafilo con una concentración equivalente a 0.02 mg/mL de sildenafilo en fase móvil. Preparación de la muestra. Transferir 5 tabletas a un matraz volumétrico de 250 mL, adicionar 25 mL de una mezcla de acetonitrilo y agua (9:1) y agitar suavemente hasta que las tabletas se desintegren. Adicionar 175 mL de fase móvil y agitar suavemente. Someter a baño de ultrasonido durante 10 min con agitación ocasional. Dejar enfriar a temperatura ambiente y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Centrifugar una porción de la muestra a 3 000 rpm durante 5 min. Transferir una alícuota del sobrenadante, a un matraz volumétrico adecuado, de tal manera que cuando se lleve al aforo, la concentración final sea de aproximadamente 0.02 mg/mL. Diluir a volumen con fase móvil y mezclar. Fase móvil. Mezcla filtrada y desgasificada de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>solución de trietilamina pH 3.0, metanol y acetonitrilo (58:25:17). Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda de 290 nm; columna de 15 cm × 3.9 mm, empacada, con LI de 5 µm mantenida a 30 °C, flujo 1.0 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales de la preparación de la referencia (20 µL) registrar el área de los picos. El factor de coileo no es mayor que 1.3 para el pico de sildenafilo, la eficiencia de la columna no es menor a 3000 platos teóricos, el tiempo de retención está entre 5 y 10 min y el coeficiente de variación del área de sildenafilo para inyecciones repetidas no es mayor del 2.0 %. 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 el área de los picos. Calcular la cantidad de sildenafilo en las tabletas tomadas por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C= Cantidad por mililitro de sildenafilo en la preparación de referencia. A_m = Área del pico para sildenafilo en el cromatograma de la preparación de la muestra. A_{ref} = Área del pico para sildenafilo en el</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
cromatograma con la preparación de referencia. <i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		

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