

### EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

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 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, 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, México, D.F. Fax: 5207 6890  
 Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

## DIPIRIDAMOL. TABLETAS

Contienen no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de  $C_{24}H_{40}N_8O_4$ , indicada en el marbete.

**SUSTANCIA DE REFERENCIA.** Dipiridamol, dipiridamol para identificación de pico, manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.

### ENSAYOS DE IDENTIDAD

**A. MGA 0241, CLAR.** El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia, preparadas como se indica en la Valoración.

**B. MGA 0351.** Tomar no menos de 10 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado, calcular su peso promedio y triturar hasta polvo fino. Pesar una cantidad del polvo equivalente a 100 mg de dipiridamol, agregar 10 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N, agitar durante algunos minutos, filtrar y agregar solución de hidróxido de sodio 0.1 N para alcalinizar y que se forme un precipitado, calentar la mezcla sobre un BV durante 1 min, enfriar y filtrar, secar el residuo a 105°C durante 1 h. El espectro de absorción de una dispersión de la preparación de la muestra, en bromuro de potasio corresponde con el de una preparación de la SRef de dipiridamol, tratada de la misma forma.

**DISOLUCIÓN.** MGA 0291, Aparato 2. Q = 70 %.

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de dipiridamol en solución de ácido clorhídrico 0.1 N que contenga 10 µg/mL de dipiridamol.

**Procedimiento.** Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de solución de ácido clorhídrico 0.1 N como medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 30 min, filtrar inmediatamente una porción del medio de disolución empleando un filtro inerte. Pasar una alícuota de este filtrado, equivalente a 250 µg de dipiridamol a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 0.1 N y mezclar. Determinar la absorbancia, en la región ultravioleta, de la preparación de referencia y de la preparación

de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 282 nm, usar celdas de 1.0 cm y solución de ácido clorhídrico 0.1 N como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de  $C_{24}H_{40}N_8O_4$ , disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de dipiridamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

M = Cantidad de dipiridamol indicado en el marbete.

$A_m$  = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

$A_{ref}$  = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

**UNIFORMIDAD DE DOSIS.** MGA 0299. Cumple los requisitos.

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de dipiridamol en solución de ácido clorhídrico 1 N, que contenga 10 µg/mL de dipiridamol.

**Preparación de la muestra.** Tomar no menos de 10 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado, pasar por separado a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar a cada matraz 50 mL de solución de ácido clorhídrico 1 N, calentar sobre un BV durante 5 min, agitar mecánicamente durante 30 min, enfriar hasta temperatura ambiente, llevar al aforo con solución de ácido clorhídrico 1 N y mezclar. Filtrar descartando los primeros 25 mL, diluir una alícuota del filtrado con la solución de ácido clorhídrico 1 N para tener una concentración final de 10 µg/mL de dipiridamol.

**Procedimiento.** Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de 282 nm, usando celdas de 1.0 cm y solución de ácido clorhídrico 1 N como blanco de ajuste. Calcular la cantidad de  $C_{24}H_{40}N_8O_4$ , por tableta por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de dipiridamol en la preparación de 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.

**SUSTANCIAS RELACIONADAS.** MGA 0241, CLAR.

**Fase móvil A.** Pesar 1.0 g de fosfato monobásico de potasio, pasar a un matraz volumétrico de 1000 mL disolver en 900 mL

de agua, ajustar el pH a 7.0 con solución de hidróxido de sodio 0.5 M, llevar al aforo con agua y mezclar.

**Fase móvil B. Metanol.**

**Preparar las siguientes soluciones.** (Nota: proteger las soluciones de la luz)

**Solución 1.** Pesar 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad del polvo equivalente a 50 mg de dipiridamol, pasar a un matraz de 100 mL, disolver y llevar al aforo con metanol al 60 %, agitar durante 15 min y filtrar a través de papel whatman o un filtro adecuado y usar el filtrado.

**Solución 2.** Pasar 1.0 mL de la solución 1 a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con metanol al 60 % y mezclar.

**Solución 3.** Disolver el contenido del vial de SRef de dipiridamol para identificación del pico (dipiridamol e impurezas de la A a la F).

**Solución 4.** Transferir 1.0 mL de la solución 2 a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con metanol al 60 % y mezclar.

**Condiciones del equipo.** Columna de acero inoxidable de 10 cm×4.0 mm empacada con silica gel octadecilsilil de 5 µm. Usar gradiente de elución y las fases móvil indicadas. Velocidad de flujo de 1.2 mL/min, temperatura de la columna 45 °C, detector de luz UV a una longitud de onda de 290 nm.

Programar el cromatógrafo de la siguiente manera:

Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	Comentario
0.5	40	60	Isocrático
5-19	40 → 5	60 → 95	Gradiente lineal
19-24	5 → 40	95 → 60	Gradiente lineal
24-29	40	60	Isocrático

**Procedimiento.** Una vez ajustados los parámetros de operación inyectar al cromatógrafo por separado repetidas veces volúmenes iguales (5 µL) de las soluciones 1, 2,3 y 4. Obtener sus cromatogramas correspondientes y medir el área de todos los picos respuesta.

La prueba no es válida a menos que en el cromatograma obtenido con la solución 3 se asemeje estrechamente al cromatograma proporcionado con la SRef de dipiridamol para identificación del pico. El factor de resolución entre impureza D y dipiridamol es menor que 2.0.

En el cromatograma obtenido con la solución 1: identificar cualquier pico correspondiente a impureza B y multiplicar el área de este pico por el factor de corrección de 1.7; el área de cualquier pico correspondiente a impurezas A,B,C,D o E no es mayor que el área del pico principal obtenido con la solución 2 (0.2 %); la suma de las áreas de cualquiera de los picos semejantes no es mayor que dos veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución 2 (1 %). Hacer caso omiso de cualquier pico con un área menor que la del pico principal obtenido en el cromatograma con la solución 4 (0.05 %).

**VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.**

**Fase móvil.** Disolver 250 mg de fosfato dibásico de sodio en 250 mL de agua, ajustar el pH de la solución a 4.6 con solución de ácido fosfórico diluido (1:3) según se indica en MGA 0701, agregar 750 mL de metanol, mezclar y filtrar a través de un filtro de membrana de 0.5 µm y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.

**Preparación de la muestra.** Tomar no menos de 30 tabletas, eliminar la cubierta, si fuera necesario, con un método adecuado, pesarlas y calcular su peso promedio. Triturar hasta polvo fino, pesar una cantidad de polvo equivalente a 150 mg de dipiridamol, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10 mL de agua, someter a la acción de un baño de ultrasonido durante 15 min, agregar 75 mL de metanol y agitar por medios mecánicos durante 30 min, llevar al aforo con metanol, mezclar y centrifugar. Pasar una alícuota de 1 mL de la solución sobrenadante a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.

**Preparación de referencia.** Preparar una solución de la SRef de dipiridamol en fase móvil que contenga 15 µg/mL de dipiridamol.

**Condiciones del equipo.** Columna de 30 cm × 3.9 mm empacada con L1, detector de luz UV a una longitud de onda de 288 nm; flujo 1.5 mL/min.

**Procedimiento.** Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta. El coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %, la eficiencia de la columna determinada para el pico analizado no es menor que 1 000 platos teóricos y el factor de coe no es mayor que 2.0. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y la preparación de la muestra; obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad de C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$$

Donde:

C = Cantidad por mililitro de dipiridamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A<sub>m</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

A<sub>ref</sub> = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.