

"2021, Año de la Independencia"

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 1° de febrero y hasta el 31 de marzo de 2021, 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: _____

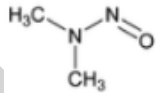
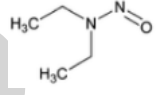
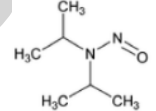
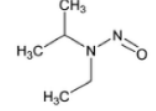
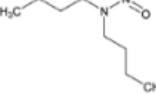
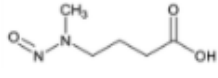
MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA 0612. DETERMINACIÓN DE NITROSAMINAS EN FÁRMACOS Y PREPARADOS FARMACÉUTICOS		
Las nitrosaminas son un grupo de moléculas con potencial cancerígeno, que resultan de la reacción en medio ácido del grupo nitro (ácido nítrico o sales de nitritos) con aminas primarias, secundarias y terciarias.		
		
<i>Figura 0612.1.</i>		
Estas moléculas no son tóxicas por sí mismas, en las células de mamíferos sufren un proceso metabólico que conduce a la formación de sales de diazonio, altamente reactivas con el material genético celular.		
Las principales fuentes de formación de nitrosaminas son:		
Durante la síntesis del principio activo, en donde se vea involucrado un grupo amino y ácido nítrico o		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
sales de nitritos. Mientras más compleja sea la estructura molecular del fármaco, mayor será la diversidad de nitrosaminas potencialmente formadas.		
Por el reciclaje de algunos solventes durante los procesos de purificación, que se hayan contaminado previamente.		
Por la adición de azida de sodio como preservador en materias primas a granel.		
Durante los procesos de acondicionamiento con materiales plásticos termo-modelados.		
Los límites permitidos de nitrosaminas estarán especificados en las monografías correspondientes de cada uno de los fármacos y preparados farmacéuticos con potencial riesgo de contenerlos, y deberán estar basados en la ingesta diaria permitida de los mismos de acuerdo al esquema terapéutico establecido para cada medicamento.		
Se deberá considerar qué en un tratamiento convencional, un individuo podrá estar expuesto a la ingesta de nitrosaminas por diferentes fármacos, y que la ingesta total será aditiva.		
El presente método general tiene por objetivo la identificación y cuantificación del mayor número de nitrosaminas descritas hasta la fecha por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem, evitando la degradación y/o formación de las mismas debidas a la ionización de la muestra.		
Hasta la fecha, y debido a sus procesos de síntesis, las principales nitrosaminas reportadas en metformina, ranitidina y la familia de fármacos		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir		Justificación*		
bloqueadores de los receptores de Angiotensina tipo 1 (<i>sartanes</i>), se muestran en la <i>tabla 0642.1</i> .					
Las condiciones analíticas propuestas en el presente MGA, y debido a la naturaleza de la detección por espectrometría de masas, son el punto de partida para la implementación de la técnica, y deberán ser optimizadas y validadas en cada laboratorio de análisis.					
<i>Tabla 0612.1.</i>					
Nombre común y químico	Acrónimo	No. CAS	Estructura	Fórmula química	Peso molecular
N-Nitrosodimetilamina N-Metil-N-nitrosometanamina	NDMA	62-75-9		C ₂ H ₆ N ₂ O	74.08
N-Nitrosodietilamina N-Etil-N-nitrosoetanamina	NDEA	55-18-5		C ₄ H ₁₀ N ₂ O	102.14
N-Nitroso- diisopropilamina N-isopropil-N-nitrosoisopropilamina	NDIPA	601-77-4		C ₆ H ₁₄ N ₂ O	130.19
N-Nitrosoetilisopropilamina N-Butil-N-nitroso-1-btanamina	NEIPA	16339-04-1		C ₅ H ₁₂ N ₂ O	116.16
N-Nitrosodibutilamina N-Butil-N-nitroso-1-butanamina	NDBA	924-16-3		C ₈ H ₁₈ N ₂ O	158.25
N-Nitrosometilaminobutírica Ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico	NMBA	61445-55-4		C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₃	146.15

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
<p>MÉTODO I. Determinación de NDMA en clorhidrato de metformina (materia prima y/o producto terminado).</p>																							
<p>Método Ia. <i>Cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem.</i></p> <p>Límite de N-Nitroso-Dimetilamina (NDMA). No más de 0.38 ng/mg (ppm).</p> <p>Fase móvil</p> <p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:1000).</p> <p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Metanol (1:1000).</p> <p>Realizar el análisis cromatográfico empleando el gradiente de elución descrito en la <i>tabla 0642.2.</i></p>																							
<p><i>Tabla 0612.2.</i></p>																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Solución A (%)</th> <th style="text-align: center;">Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">90</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5.0</td><td style="text-align: center;">90</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">6.0</td><td style="text-align: center;">10</td><td style="text-align: center;">90</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">9.0</td><td style="text-align: center;">10</td><td style="text-align: center;">90</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">9.1</td><td style="text-align: center;">90</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">14.0</td><td style="text-align: center;">90</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	90	10	5.0	90	10	6.0	10	90	9.0	10	90	9.1	90	10	14.0	90	10		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	90	10																					
5.0	90	10																					
6.0	10	90																					
9.0	10	90																					
9.1	90	10																					
14.0	90	10																					
<p>Diluyente y blanco de reactivos. Metanol grado espectrométrico.</p>																							

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia intermedia. Diluir una solución comercialmente disponible de NDMA con diluyente, hasta obtener una concentración de 100 ng/mL.</p> <p>Preparación de referencia. Transferir una alícuota de 3.0 mL de la preparación de referencia intermedia a un matraz volumétrico de 100 mL. Llevar a volumen con diluyente y mezclar. Preparar diariamente.</p> <p>Concentración de NDMA: 3.0 ng/mL.</p> <p>Preparación de la muestra. Tomar el peso equivalente en polvo o triturar una cantidad apropiada de tabletas de manera que al disolver su contenido en diluyente se obtenga una concentración final de 100 mg/mL de clorhidrato de metformina y-transferirle esta solución a un tubo para centrífuga de vidrio de 15 mL Mezclar por un minuto usando mezclador tipo vórtice. Agitar la muestra durante 40 minutos con un agitador mecánico y centrifugar por 15 minutos a 4500 rpm. Filtrar el sobrenadante a través de filtro de jeringa con membrana tipo PVDF de 0.22 µm, descartando los primeros mililitros.</p> <p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Mezcla de metanol: ácido fórmico al 0.1 % v/v en agua (80:20).</p> <p>Condiciones del equipo. Columna de 3.0 mm × 15 cm, empacada con L1 de 2.5 µm. Temperatura de la columna de 30 °C. Velocidad de flujo de 0.3 mL/min y la temperatura de las muestras mantenidas a 20 °C. Espectrómetro de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>masas en tándem, con una resolución de masa mayor a 25000, una exactitud de masa mayor a 15 ppm, con ionización química a presión atmosférica (APCI) en modo positivo, ajustando la señal masa/carga (m/z⁺) a 75.0553 unidades de masa y una ventana de selección de 1.0 unidades de masa.</p> <p>Nota: los parámetros de operación como temperaturas del capilar y gases de soporte se debe ajustar a la marca del equipo y condiciones del laboratorio.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras de 3 µL de la preparación de referencia; el coeficiente de variación no debe ser mayor que 10.0 %.</p>		
<p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 3 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular los ng/mg (partes por millón) de NMDA en la porción de polvo o tabletas tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde: <i>A_m</i> = Área del pico de NMDA en la preparación de la muestra. <i>A_{ref}</i> = Área del pico de NMDA en la preparación de referencia. <i>C_{ref}</i> = Concentración de la SRef NMDA en la preparación de referencia, en ng por mililitro.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>C_m</i> = Concentración nominal de Metformina, en miligramos por mililitro (alrededor de 100 mg/mL)</p> <p>Método Ib. <i>Cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem.</i></p> <p>Las condiciones de preparación de las soluciones de referencia y preparación de la muestra son las mismas que en el <i>método Ia.</i></p> <p>Fase móvil</p> <p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:1000).</p> <p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Acetonitrilo (1:1000).</p> <p>Realizar el análisis cromatográfico de manera isocrática, empleando una mezcla 90:10 v/v de Solución A y solución B.</p> <p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Mezcla de metanol: agua (80:20) con ácido fórmico al 0.1 % v/v</p> <p>Solución de purga de las líneas del equipo: Metanol 100%</p> <p>Condiciones del equipo. Columna de 2.1 mm × 10 cm, empacada con L1 de 1.7 µm. Temperatura de la columna de 30 °C. Velocidad de flujo de 0.3 mL/min y la temperatura de las muestras mantenidas a 20 °C. Espectrómetro de masas en tándem, con una resolución de masa mayor a 25000, una exactitud de masa mayor a 15 ppm, con ionización química a presión atmosférica (APCI) en modo positivo, ajustando la transición de señal masa/carga (m/z⁺) del ion precursor al ion</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producto en 75.26 > 43.00 unidades de masa y una ventana de selección de 1.0 unidades de masa.</p> <p>Nota: los parámetros de operación como temperaturas del capilar y gases de soporte se debe ajustar a la marca del equipo y condiciones del laboratorio.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras de 10 µL de la preparación de referencia; el coeficiente de variación no debe ser mayor que 10.0 %.</p> <p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 10 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular los ng/mg (partes por millón) de NMDA en la porción de polvo o tabletas tomada, de manera idéntica al método la.</p>		
<p>MÉTODO II. Determinación de nitrosaminas en bloqueadores de receptor a Angiotensina-1 (sartanes). <i>Cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas en tándem.</i></p>		
<p>El presente método tiene por objetivo la cuantificación de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA, NDBA y NMBA tanto en la materia prima, como en los preparados farmacéuticos (productos terminados).</p> <p>Fase móvil</p> <p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:1000).</p> <p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Metanol</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
(1:1000). Realizar el análisis cromatográfico empleando el gradiente de elución descrito en la <i>tabla 0642.3</i> .																													
<i>Tabla 0612.3.</i>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>7.0</td><td>45</td><td>55</td></tr> <tr><td>17.0</td><td>45</td><td>55</td></tr> <tr><td>17.1</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>21.0</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>21.1</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>25.0</td><td>90</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	90	10	1.5	90	10	7.0	45	55	17.0	45	55	17.1	10	90	21.0	10	90	21.1	90	10	25.0	90	10		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																											
0	90	10																											
1.5	90	10																											
7.0	45	55																											
17.0	45	55																											
17.1	10	90																											
21.0	10	90																											
21.1	90	10																											
25.0	90	10																											
<p>Diluyente y blanco de reactivos. Metanol grado espectrométrico.</p> <p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Mezcla de metanol: agua (80:20) con ácido fórmico al 0.1 % v/v.</p> <p>Solución madre de referencia (mezcla). Preparar la solución madre de la mezcla de nitrosaminas a partir de soluciones de referencia comerciales disponibles, en el volumen adecuado de diluyente a fin de obtener las siguientes concentraciones:</p>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nitrosamina</th> <th>Concentración (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>NDMA</td><td>100</td></tr> <tr><td>NDEA</td><td>100</td></tr> <tr><td>NEIPA</td><td>100</td></tr> <tr><td>NDIPA</td><td>100</td></tr> </tbody> </table>	Nitrosamina	Concentración (ng/mL)	NDMA	100	NDEA	100	NEIPA	100	NDIPA	100																			
Nitrosamina	Concentración (ng/mL)																												
NDMA	100																												
NDEA	100																												
NEIPA	100																												
NDIPA	100																												

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NDBA 100 NMBA 200</p>		
<p>Preparación de la solución de referencia de trabajo. Transferir exactamente una alícuota de 1.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 50 mL y aforar. Preparar diariamente.</p> <p>Preparación de la muestra. Tomar el peso equivalente de 100 mg en polvo o triturar una cantidad apropiada de tabletas de manera que al disolver su contenido en 5 mL de diluyente se obtenga una concentración final de 20 mg/mL y mezclar por un minuto usando mezclador tipo vórtice. Agitar la muestra durante 40 minutos con un agitador mecánico y centrifugar por 15 minutos a 4500 rpm. Filtrar el sobrenadante a través de filtro de jeringa con membrana tipo PVDF de 0.22 µm, descartando los primeros mililitros y colocar en un vial para cromatografía.</p> <p>Condiciones del equipo. Columna de 4.6 mm × 10 cm, empacada con soporte de pentafluorobenceno de 2.6 µm. Temperatura de la columna de 40 °C. Velocidad de flujo de 0.6 mL/min y la temperatura de las muestras mantenidas a 8 °C. Espectrómetro de masas en tándem, con una resolución de masa mayor a 25000, una exactitud de masa mayor a 15 ppm, con ionización química a presión atmosférica (APCI) en modo positivo (excepto para NMBA) ajustando la señal masa/carga (m/z⁺) a los valores presentados en la <i>tabla 0642.4</i>, con una ventana</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*														
<p>de selección de 1.5 unidades de masa. Nota: los parámetros de operación como temperaturas del capilar y gases de soporte se debe ajustar a la marca del equipo y condiciones del laboratorio.</p>																
<i>Tabla 0612.4.</i>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 544 667 613">Impureza</th> <th data-bbox="667 544 737 613">NDMA</th> <th data-bbox="737 544 940 613">NMBA (m/z)</th> <th data-bbox="940 544 1144 613">NDEA</th> <th data-bbox="1144 544 1348 613">NEIPA</th> <th data-bbox="1348 544 1551 613">NDIPA</th> <th data-bbox="1551 544 1755 613">NDBA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 613 667 678">m/z⁺</td> <td data-bbox="667 613 737 678">75.0553</td> <td data-bbox="737 613 940 678">145.0619</td> <td data-bbox="940 613 1144 678">103.0866</td> <td data-bbox="1144 613 1348 678">75.0553</td> <td data-bbox="1348 613 1551 678">131.1179</td> <td data-bbox="1551 613 1755 678">159.1492</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	NDMA	NMBA (m/z)	NDEA	NEIPA	NDIPA	NDBA	m/z ⁺	75.0553	145.0619	103.0866	75.0553	131.1179	159.1492		
Impureza	NDMA	NMBA (m/z)	NDEA	NEIPA	NDIPA	NDBA										
m/z ⁺	75.0553	145.0619	103.0866	75.0553	131.1179	159.1492										
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras de 3 µL de la preparación de referencia; el coeficiente de variación para cada una de las nitrosaminas no debe ser mayor que 10.0 %.</p>																
<p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 3 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia de la mezcla de estándares. Las áreas de cada uno de los picos cromatográficos extraídos de los correspondientes canales de las relaciones masa/carga se utilizan para la cuantificación de las correspondientes nitrosaminas. Es importante considerar que, dependiendo del tipo de columna cromatográfica de fase reversa empleada, tanto la NMBA como la NEIPA pueden aparecer como dobles picos, debido a la presencia de confómeros <i>syn</i> y <i>anti</i>,</p>																

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>los cuales deberán ser integrados como un solo pico. Calcular la concentración de las diferentes impurezas empleando la siguiente fórmula:</p>		
$\text{Nitrosaminas ng/mg (ppm)} = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde: A_m = Área del pico de nitrosamina en la muestra A_{Sref} = Área promedio (n = 6) del correspondiente pico de nitrosamina en 6 inyecciones consecutivas de la solución de mezcla de estándares. C_{Sref} = Concentración de la nitrosamina correspondiente en la solución de mezcla de estándares (ng/mL). C_m = Concentración nominal del Sartán, en miligramos por mililitro (alrededor de 20 mg/mL).</p>		

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