

"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 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre 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*
POLISORBATO 20		
Generalmente la relación entre el grupo OH y el grupo (C ₁₁ H ₂₃ COO) es de 3:1		
Monolaurato de sorbitan éter de polietilenglicol 20		
Monododecanoato de sorbitan de polioxietileno 20		
Monolaurato de sorbitan de polioxietileno 20		
[9005-64-5]		
El Polisorbato 20 es un éster de laurato de sorbitol y sus anhídridos, copolimerizados con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y		
anhídridos de sorbitol. Los ácidos grasos pueden ser de origen vegetal, animal o sintético.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Polisorbato 20; manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Líquido de color limón a amarillo ámbar.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
SOLUBILIDAD. Soluble en agua, alcohol, en acetato de etilo, en metanol y en dioxano. insoluble en aceite mineral.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. Para muestras en forma líquida. El espectro IR de la muestra, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de polisorbato 20.		
B. Cumple con los requisitos de la prueba de Ácidos grasos.		
ÍNDICE DE ACIDEZ. MGA 0001. No más de 2.0. Disolver 10.0 g de la muestra en un matraz Erlenmeyer de 250 mL de boca ancha y agregar 50 mL de alcohol neutralizado. Calentar en un baño vapor casi hasta ebullición, agitando vigorosamente de manera ocasional, mientras se calienta. Invertir un vaso de precipitados sobre la boca del matraz, enfriar bajo una corriente de agua y agregar 5 gotas de SI de fenolftaleína. Valorar con SV de hidróxido de sodio 0.1 N. Calcular el índice de acidez de acuerdo con lo que indica el MGA 0001.		
ÍNDICE DE HIDROXILO. MGA 0491. Entre 96 y 108.		
ÍNDICE DE PERÓXIDO. MGA 0681. No más de 10.0. Para Polisorbato 20 destinado para uso en la fabricación de formas farmacéuticas inyectables es no más de 5.0.		
Solución saturada de yoduro de potasio. Preparar una solución saturada de yoduro		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
de potasio en agua libre de dióxido de carbono. Asegurar que la solución permanezca saturada, observando que existan cristales sin disolver.		
Procedimiento. Pesar 10.0 g de muestra y transferirla a un vaso de precipitados de 100 mL y disolver con 20 mL de ácido acético glacial. Agregar 1 mL de la solución saturada de yoduro de potasio, mezclar y dejar en reposo durante 1 min. Agregar 50 mL de agua libre de dióxido de carbono y una barra magnética. Valorar con SV de tiosulfato de sodio 0.01 M, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar una valoración con un blanco. Calcular el índice de peróxido como lo indica el MGA 0681.		
ÍNDICE DE SAPONIFICACIÓN. MGA 0791. Entre 40 y 50.		
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 3.0%.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.25 %.		
ÓXIDO DE ETILENO Y DIOXANO. MGA 0241, CG. No más de 1 ppm para óxido de etileno y no más de 10 ppm para dioxano.		
Solución de referencia de óxido de etileno. Preparar una solución que contenga 50 mg/mL de óxido de etileno en cloruro de metileno (Nota: existe una solución comercial). Tomar 0.5 mL de esta solución y llevar a volumen con agua hasta 50.0 mL. Nota: la solución es estable durante 3 meses si se almacena en viales con casquillos con membrana de silicona y		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>recubiertas con politetrafluoroetileno a -20°C. Dejar que alcance la temperatura ambiente. Tomar 1.0 mL de esta solución y llevar a volumen con agua hasta 250.0 mL para obtener una solución con una concentración de 2 µg/mL de óxido de etileno. Usar la solución inmediatamente después de su preparación.</p>		
<p>Solución de referencia de dioxano. Preparar una solución que contenga una concentración de 0.05 µL/mL de dioxano.</p>		
<p>Solución de referencia de acetaldehído. Preparar una solución que contenga 10 µg/mL de acetaldehído. Preparar inmediatamente antes de su uso.</p>		
<p>Preparación de resolución. Tomar 2.0 mL de solución de referencia de acetaldehído y 2.0 mL de solución de referencia de óxido de etileno y transferirlos a un vial para muestreo de fase gaseosa de 10 mL. Sellar el vial inmediatamente con una membrana de silicona recubierta con politetrafluoroetileno y una tapa de aluminio y mezclar cuidadosamente.</p>		
<p>Preparación de referencia A. Preparar una solución de 0.48 µg/mL de óxido de etileno a partir de la Solución de referencia de óxido de etileno y 0.005 µL/mL de dioxano, a partir de la solución de referencia de dioxano en agua.</p>		
<p>Preparación de referencia B. Transferir 1.0 g de la muestra a un vial para muestreo de fase gaseosa de 10 mL. Agregar 2.0 mL de la preparación de referencia A, sellar el vial</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>inmediatamente con una membrana de silicona recubierta con politetrafluoroetileno y una tapa de aluminio y mezclar cuidadosamente.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir 1.0 g de la muestra a un vial para muestreo de fase gaseosa de 10 mL. Agregar 2.0 mL de agua y sellar el vial inmediatamente con una membrana de silicona recubierta con politetrafluoroetileno y una tapa de aluminio y mezclar cuidadosamente.</p>		
<p>Condiciones del sistema. Cromatógrafo de gases con muestreador de cámara gaseosa equipado con un detector de ionización de flama y columna de sílice fundida de 0.53 mm × 50 m cubierta con una capa de 5 µm de fase G27, utilizar como gas acarreador helio, velocidad de flujo de 4.0 mL/min. Inyector con proporción de división de flujo 3.5:1. Programar la temperatura de la columna para que aumente de 70 a 250 °C a una velocidad de 10 °C/min, mantener la temperatura a 250 °C durante 5 min. Mantener la temperatura del muestreador de la cámara gaseosa a 85 °C y la del detector a 250 °C. Temperatura de equilibrio 80 °C. Tiempo de equilibrio 30 min.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 1.0 mL de la fase gaseosa de la solución de resolución y registrar la respuesta de los picos. Los tiempos de retención relativos para acetaldehído y óxido de etileno son 0.9 y 1.0 respectivamente. La resolución R entre los picos de acetaldehído y óxido de etileno no es menor de 2.0.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 1.0 mL de la fase gaseosa de la preparación de referencia B y de la preparación de la muestra, registrar la respuesta de los picos. Los tiempos de retención relativos para óxido de etileno y dioxano son 1.0 y 1.9, respectivamente. Calcular el contenido en partes por millón de óxido de etileno en la muestra tomada con la fórmula siguiente:</p>		
$(C_{RefA})(V)(R_m) / [(R_{RefB}(M_m)) - (R_m(M_{RefB}))]$		
<p>Donde:</p>		
<p>C_{RefA} = Concentración de óxido de etileno en la Preparación de referencia A (microgramos por mililitro).</p>		
<p>V = Volumen de la preparación de referencia A agregada a la preparación de referencia B (2.0 mL).</p>		
<p>R_m = Respuesta del pico de óxido de etileno de la preparación de la muestra.</p>		
<p>R_{RefB} = Respuesta del pico de óxido de etileno de la preparación de referencia B.</p>		
<p>M_m = Peso de la muestra tomada para la preparación de la muestra (gramos).</p>		
<p>M_{RefB} = Peso de la muestra tomada para la preparación de referencia B (gramos)</p>		
<p>Calcular el contenido de dioxano, en partes por millón, en la porción de la muestra tomada:</p>		
$(CD_{RefA})(V)(D)(F)(RD_m) / [(RD_{RefB}(M_m) - RD_m(M_{RefB}))]$		
<p>Donde:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>CD_{RefA}</i> = Concentración de dioxano en la preparación de referencia A (microlitros por mililitro).		
<i>V</i> =Volumen de la preparación de referencia A agregada en la preparación de referencia B (2.0 mL).		
<i>D</i> =Densidad de dioxano (1.03 mg/mL).		
<i>F</i> =Factor de conversión (1000 µg/mg).		
<i>RD_m</i> =Respuesta del pico de dioxano en la preparación de la muestra.		
<i>RD_{RefB}</i> = Respuesta del pico de dioxano en la preparación de referencia B.		
<i>M_m</i> = Peso de la muestra tomada para la preparación de la muestra (gramos).		
<i>M_{RefB}</i> =Peso de la muestra tomada para la preparación de referencia B (gramos).		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Para polisorbato 20 destinado para uso en la fabricación de formas farmacéuticas inyectables: el nivel de endotoxinas bacterianas es tal que se puede cumplir con el requisito de las monografías de las formas farmacéuticas pertinentes en las que se usa polisorbato 20. Cuando la etiqueta indica que el polisorbato 20 debe someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables, el nivel de endotoxinas bacterianas es tal que se puede cumplir con el requisito de las monografías de las formas farmacéuticas pertinentes en las que se usa polisorbato 20.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																																				
VALORACIÓN. MGA 0241, CG. El contenido de ácidos grasos debe corresponder al que se muestra en la siguiente <i>tabla</i> :																																						
<i>Tabla 1</i>																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Longitud de la Cadena de Carbono</th> <th>Nº de Enlaces Dobles</th> <th>Porcentaje (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ácido caproico</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>≤1.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido cáprico</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>≤10.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido caprílico</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>≤10.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido láurico</td> <td>12</td> <td>0</td> <td>40.0–60.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido mirístico</td> <td>14</td> <td>0</td> <td>14.0–25.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido palmítico</td> <td>16</td> <td>0</td> <td>7.0–15.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido esteárico</td> <td>18</td> <td>0</td> <td>≤11.0</td> </tr> <tr> <td>Ácido oleico</td> <td>18</td> <td>1</td> <td>≤11.0</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Longitud de la Cadena de Carbono	Nº de Enlaces Dobles	Porcentaje (%)	Ácido caproico	6	0	≤1.0	Ácido cáprico	8	0	≤10.0	Ácido caprílico	10	0	≤10.0	Ácido láurico	12	0	40.0–60.0	Ácido mirístico	14	0	14.0–25.0	Ácido palmítico	16	0	7.0–15.0	Ácido esteárico	18	0	≤11.0	Ácido oleico	18	1	≤11.0		
Nombre	Longitud de la Cadena de Carbono	Nº de Enlaces Dobles	Porcentaje (%)																																			
Ácido caproico	6	0	≤1.0																																			
Ácido cáprico	8	0	≤10.0																																			
Ácido caprílico	10	0	≤10.0																																			
Ácido láurico	12	0	40.0–60.0																																			
Ácido mirístico	14	0	14.0–25.0																																			
Ácido palmítico	16	0	7.0–15.0																																			
Ácido esteárico	18	0	≤11.0																																			
Ácido oleico	18	1	≤11.0																																			

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Ácido 18 2 ≤3.0 linoleico</p>		
<p>Diluyente. Pesar 2 g de hidróxido de sodio y llevar a 100 mL con metanol.</p>		
<p>Solución de trifluoruro de boro en metanol. Pesar 14 g de trifluoruro de boro y llevar a 100 mL con metanol.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una mezcla de ésteres de composición conocida que contenga los ésteres que se muestran en la tabla 1. Nota: las mezclas de ésteres están disponibles comercialmente.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pasar 0.10 g de la muestra a un matraz cónico de 50 mL, poner a reflujo utilizando un condensador enfriado con agua y una barra de agitación magnética. Adicionar 4 mL del diluyente, poner a reflujo hasta que las gotas de grasa desaparecen (usualmente de 5 a 10 min). Agregar 5 mL de la solución de trifluoruro de boro y agitar, poner a reflujo durante 2 min. Agregar 4 mL de <i>n</i>-heptano grado cromatográfico a través del condensador, poner a reflujo durante 1 min. Enfriar y retirar el condensador, agregar cerca de 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio, agitar y dejar que se separen las capas. Pasar la capa de <i>n</i>-heptano a través de 0.1 g de sulfato de sodio anhidro (previamente lavado con <i>n</i>-heptano grado cromatográfico), dentro de un matraz adecuado. Pasar 1.0 mL de esta solución a</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>un matraz volumétrico de 10 mL, llevar a volumen con <i>n</i>-heptano grado cromatográfico y mezclar.</p>		
<p>Preparación de aptitud del sistema. Pasar cerca de 20 mg de cada de los siguientes ácidos: esteárico, palmítico y oleico a un matraz cónico de 25 mL, poner a reflujo utilizando un condensador enfriado con agua y una barra de agitación magnética. Proceder como se describe en la preparación de la muestra iniciando desde "agregar 5 mL, de una solución de trifluoruro de boro"...</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de flama, mantener la temperatura del detector aproximadamente 260° y un sistema de inyección no dividido, columna capilar de sílica fundida de 0.53 mm× 30 m, con una capa de fase G16 de 1.0 µm. Utilizar como gas acarreador helio a una velocidad lineal de 50 cm/s. Programar para que la columna se mantenga a una temperatura de 70 °C durante 2 min después de la inyección, luego para que aumente la temperatura a una velocidad de 5 °C/min hasta 240 °C y finalmente para que mantenga esta temperatura durante 5 minutos. Mantener la temperatura del puerto de inyección a aproximadamente 220 °C.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 1 µL de la preparación de aptitud del sistema y registrar las respuestas de los picos según se indica en el procedimiento: los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0.87 para el palmitato de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>metilo, 0.99 para el estearato de metilo y 1.0 para el oleato de metilo; la resolución, R, entre el estearato de metilo y el oleato de metilo es no menos de 1.5; y la desviación estándar relativa de las respuestas de las áreas de los picos de palmitato y estearato en inyecciones repetidas es no más de 6.0%. La desviación estándar relativa del cociente entre las respuestas de los picos del palmitato y del estearato en inyecciones repetidas es no más de 1.0%.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 1 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, comparando los tiempos de retención de los picos y medir las áreas de los picos para todos los ésteres de los ácidos grasos en el cromatograma. Calcular el porcentaje de cada componente en la muestra tomada de acuerdo con la siguiente fórmula:</p>		
<p>$(A_c/A_T)100$</p>		
<p>Donde:</p>		
<p>A_c = Área de la respuesta de los picos obtenidos para cada componente de éster de ácido graso individual.</p>		
<p>A_T = Suma de las áreas de todos los picos, excluyendo el pico del disolvente, en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados y protegidos de la luz y la humedad. Almacenar a temperatura ambiente.</p>		
<p>ETIQUETADO. Etiquetar indicando si los ácidos grasos son de origen animal, vegetal o sintético.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Cuando el Polisorbato 20 esté destinado para su uso en la fabricación de formas farmacéuticas inyectables, así lo debe indicar la etiqueta.		

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

CONSULTA