

"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 40		
Generalmente la relación entre el grupo OH y el grupo C ₁₅ H ₃₁ COO es de 3:1.		
Monopalmitato de sorbitan éter de polietilenglicol 20		
Monohexadecanoato de sorbitan de polietileno 20		
Monopalmitato de sorbitan de polioxietileno 20		
[9005-66-7]		
El Polisorbato 40 es un éster de palmitato 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 40; manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Líquido color amarillo.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
SOLUBILIDAD. Soluble en agua, alcohol y en acetato de etilo, 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 40.		
B. Cumple con los requisitos de la prueba de <i>Ácidos grasos</i> .		
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 <i>MGA 0001</i> .		
ÍNDICE DE HIDROXILO. MGA 0491. Entre 89 y 105.		
ÍNDICE DE PERÓXIDO. MGA 0681. No más de 10.0. Para Polisorbato 40 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 de potasio en agua libre de dióxido de carbono.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Asegurar que la solución permanezca saturada, observando que existan cristales sin disolver.		
<p>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.</p>		
ÍNDICE DE SAPONIFICACIÓN. MGA 0791. Entre 41 y 52.		
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.		
<p>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 recubiertas con politetrafluoroetileno a -20°C.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>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. Nota: 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 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 inmediatamente con una membrana de silicona recubierta con</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>politetrafluoroetileno y una tapa de aluminio y mezclar cuidadosamente.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir 1.0 g de 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 puerto de inyección 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>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 1.0 mL de la fase gaseosa de la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
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:		
$(C_{RefA})(V)(R_m) / [(R_{RefB}(M_m)) - (R_m(M_{RefB}))]$		
Donde:		
C_{RefA} = Concentración de óxido de etileno en la Preparación de referencia A (microgramos por mililitro).		
V = Volumen de la preparación de referencia A agregada a la preparación de referencia B (2.0 mL).		
R_m = Respuesta del pico de óxido de etileno de la preparación de la muestra.		
R_{RefB} = Respuesta del pico de óxido de etileno de la preparación de referencia B.		
M_m = Peso de la muestra tomada para preparar la preparación de la muestra (gramos).		
M_{RefB} = Peso de la muestra tomada para preparar la preparación de referencia B (gramos).		
Calcular el contenido de dioxano, en partes por millón, en la porción de la muestra tomada:		
$(CD_{RefA})(V)(D)(F)(RD_m) / [(RD_{RefB}(M_m)) - RD_m(M_{RefB})]$		
Donde:		
CD_{RefA} = Concentración de dioxano en la preparación de referencia A (microlitros por mililitro).		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
V=Volumen de la preparación de referencia A agregada en la preparación de referencia B (2.0 mL).		
D=Densidad de dioxano (1.03 mg/mL).		
F=Factor de conversión (1000 µg/mg).		
RD _m =Respuesta del pico de dioxano de la preparación de la muestra.		
RD _{RefB} = Respuesta del pico de dioxano de la preparación de referencia B.		
M _m = Peso de la muestra en la preparación de la muestra (gramos).		
M _{RefB} =Peso de la muestra en la preparación de referencia B (gramos).		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Para polisorbato 40 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 40. Cuando la etiqueta indica que el polisorbato 40 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 40.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CG. El contenido de ácidos grasos debe corresponder al que se muestra en la siguiente <i>tabla</i>:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice				Debe decir	Justificación*
Nombre	Longitud de la cadena de carbono	N° de enlaces dobles	Criterio de aceptación (%)		
Ácido palmítico	16	0	≥92.0		
Diluyente. Disolver 2 g de hidróxido de sodio en 100 mL de metanol.					
Solución de trifluoruro de boro en metanol. Pesar 14 g de trifluoruro de boro y llevar a 100 mL con metanol.					
Preparación de la muestra. Transferir aproximadamente 100 mg de la muestra de prueba a un matraz Erlenmeyer de 50 mL equipado con un condensador de reflujo adecuado enfriado con agua y una barra mezcladora magnética. Agregar 4 mL de diluyente y someter a reflujo hasta que desaparezcan los glóbulos de grasa (generalmente de 5 a 10 minutos). Agregar 5 mL de solución de trifluoruro de boro en metanol para obtener 100 mL, agitar por rotación suave para mezclar y someter a reflujo durante 2 minutos. Agregar 4 mL de <i>n</i> -heptano grado cromatográfico, a través del condensador y someter a reflujo durante 1 min. Enfriar, retirar el condensador, agregar aproximadamente 15 mL de solución saturada de cloruro de sodio, agitar y dejar que las capas se separen. Pasar la capa de <i>n</i> -heptano a través de 0.1 g de sulfato de sodio anhidro (lavado previamente con <i>n</i> -heptano grado cromatográfico)					

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>a un matraz apropiado. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL, diluir con <i>n</i>-heptano cromatográfico a volumen y mezclar.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una mezcla de éster de composición conocida que contenga los ésteres requeridos en la monografía individual. Esta preparación de referencia puede contener otros componentes. Nota: las mezclas de ésteres están disponibles comercialmente.</p>		
<p>Preparación de aptitud del sistema. Transferir aproximadamente 20 mg de ácido esteárico, de ácido palmítico y de ácido oleico a un matraz Erlenmeyer de 25 mL equipado con un condensador a reflujo enfriado por agua y una barra de agitación magnética y proceder como se indica en la preparación de la muestra, empezando donde dice "Agregar 5,0 mL de la solución de trifluoruro de boro".</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de flama, temperatura del detector 260 °C; columna de sílice fundida de 0.53 mm × 30 m recubierta con una capa de fase G16 de 1.0 µm. Sistema de inyección no dividido, utilizar como gas acarreador helio, velocidad lineal de 50 cm/s. Programar la temperatura de la columna a 70 °C aproximadamente durante 2 min posterior a la inyección, aumentar la temperatura a una velocidad de 5°C /min hasta 240 °C y mantenerla</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>por 5 min. Mantener la temperatura del puerto de inyección a 220 °C.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 1 µL de la preparación para aptitud del sistema y registrar la respuesta de las áreas de los picos, los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0.87 para el palmitato de 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 por separado 1 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra, registrar los cromatogramas e identificar los picos de éster de los ácidos grasos en el cromatograma de la preparación de la muestra, comparando los tiempos de retención de estos picos con los del cromatograma de la preparación de referencia y medir las áreas de los picos de éster de los ácidos grasos en el cromatograma de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de palmitato de metilo en la preparación de la muestra, mediante la siguiente fórmula:</p>		
<p style="text-align: center;">$(A_C/A_T)100$</p>		
<p>Donde:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
A_C = Área de la respuesta de los picos obtenidos para cada componente de éster de ácido graso individual.		
A_T = Suma de las áreas de todos los picos, excluyendo el pico del disolvente, en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
ETIQUETADO. Etiquetar indicando si los ácidos grasos son de origen animal, vegetal o sintético. Cuando el Polisorbato 40 está destinado para su uso en la fabricación de formas farmacéuticas inyectables, así lo debe indicar la etiqueta.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados protegidos de la luz y la humedad. Almacenar a temperatura ambiente.		

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