

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 2022, 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.

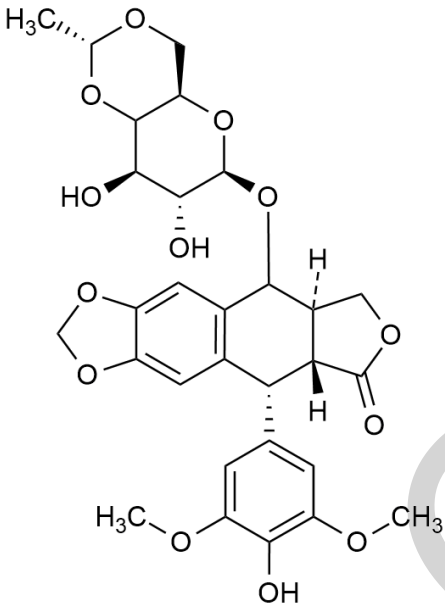
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
 Institución o empresa: _____
 Teléfono: _____

Cargo: _____
 Dirección: _____
 Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ETOPÓSIDO</p> 		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>C₂₉H₃₂O₁₃ MM 588.56 [5R-[5α,5αβ,8αα,9β(R*)]]-9-[(4,6-O-Etilideno-β-D-glucopiranosil)oxi]-5,8,8α,9-tetrahidro-5-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)furo[3',4':6,7]nafto[2,3-d]-1,3-dioxol-6(5aH)-ona [33419-42-0]</p>		
<p>Contiene no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de etopósido, calculado con referencia a la sustancia seca anhidra.</p>		
<p>Precaución: evitar el contacto con la piel y mucosas.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de etopósido y mezcla de resolución de etopósido SRef de etopósido para aptitud del sistema. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino, blanco.</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en metanol, poco soluble en etanol, muy poco soluble en agua. Moderadamente soluble en metanol, poco soluble en alcohol, en cloroformo y en cloruro de metileno, muy poco soluble en agua.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en aceite mineral, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de etopósido.</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma para la preparación de la muestra en la <i>Valoración</i>, corresponde al obtenido con la preparación de referencia.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 600 mg de la muestra en una mezcla de metanol: cloruro de metileno (1:9) y diluir a 20 mL con el mismo disolvente. La solución es clara.</p>		
<p>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de comparación Y6 o BY6.</p>		
<p>ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -106° y -114°. Calculada con referencia a la sustancia seca. Disolver 50 mg de la muestra en una mezcla de metanol: cloruro de metileno (1:9) y diluir a 10 mL con el mismo disolvente.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No más del 0.5 % de lignano P. No más del 1.0 % de picroetopósido. No más del 2.0 % de impurezas totales. Criterio de aceptación véase <i>tabla 2</i>.</p>		
<p>Solución amortiguadora. Disolver 5.44 g de acetato de sodio en 2 000 mL de agua, ajustar a pH de 4.0 con ácido acético glacial y filtrar. Preparar como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p>Solución A. Solución amortiguadora: acetonitrilo (80:20). Filtrar y desgasificar.</p>		
<p>Solución B. Solución amortiguadora: acetonitrilo (40:60). Filtrar y desgasificar.</p>		
<p>Fase móvil. Usar mezclas variables de la solución amortiguadora A y solución amortiguadora B como se indica en la <i>Preparación para la Aptitud del sistema</i>, hacer ajustes si es necesario.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
Fase móvil. Usar mezclas variables de la solución A y de la solución B como se indica en la <i>tabla 1</i> .																													
<i>Tabla 1. Fase móvil</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>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>15</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>30</td><td>40</td><td>60</td></tr> <tr><td>40</td><td>40</td><td>60</td></tr> <tr><td>42</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>45</td><td>0</td><td>100</td></tr> <tr><td>47</td><td>100</td><td>0</td></tr> <tr><td>50</td><td>100</td><td>0</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	100	0	15	100	0	30	40	60	40	40	60	42	0	100	45	0	100	47	100	0	50	100	0		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																											
0	100	0																											
15	100	0																											
30	40	60																											
40	40	60																											
42	0	100																											
45	0	100																											
47	100	0																											
50	100	0																											
Preparación de dilución. Preparar una mezcla filtrada de acetato de sodio 0.02 M, previamente ajustada con ácido acético a un pH de 4.0 y acetonitrilo (70:30).																													
Diluyente. Acetato de sodio 0.02 M (previamente ajustada a pH 4.0 con ácido acético): acetonitrilo (70:30).																													
Preparación concentrada de referencia. Disolver una cantidad exactamente pesada de SRef de etopósido en la preparación de dilución, para obtener una solución que contenga 2 mg/mL.																													
Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución que contenga 2.0 mg/mL de la SRef de etopósido en diluyente.																													
Preparación de referencia. Transferir 1.0 mL de la preparación de referencia																													

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
concentrada a un matraz volumétrico de 200 mL y llevar al volumen con la preparación de dilución el diluyente . Esta solución tiene una concentración de 10 µg/mL de etopósido.		
Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al volumen con la preparación de dilución diluyente (2.0 mg/mL) .		
Preparación para la Aptitud del sistema. Pasar 20 mg de <i>n</i> -propilparabeno a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al volumen con la preparación de dilución. Pasar 5 mL de esta solución y 5 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar al volumen con la preparación de dilución. Pasar 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir, llevar al volumen con la preparación de dilución y mezclar.		
Preparación para la Aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.2 mg/mL de <i>n</i> -propilparabeno en diluyente. Transferir 5.0 mL de esta solución y 5.0 mL de la preparación de referencia concentrada a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con diluyente y mezclar. Transferir 5.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al volumen con diluyente y mezclar.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos, equipado con detector UV a 254 nm. Columna de 15 cm × 3.9 mm, empacada con L11, con partículas de un diámetro menor a 5 µm.		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*																																				
Velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Tiempo de la corrida no menos de 40 min.																																						
Aptitud del sistema. Inyectar por separado al cromatógrafo, la solución A y 25 µL de la preparación para la Aptitud del sistema y registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i> . Los tiempos de retención relativos son de 0.2 para lignano P, 1.0 para el etopósido, 1.43 para el picroetopósido. La resolución entre el <i>n</i> -propilparabeno y el etopósido no es menor de 1.1. Programar el cromatógrafo como sigue:																																						
Aptitud del sistema. Inyectar 25 µL de la preparación para la aptitud del sistema y registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i> . La resolución entre el <i>n</i> -propilparabeno y el etopósido no es menor de 1.1.																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> <th>Tipo de elución</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Equilibrio</td> </tr> <tr> <td>0-15</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>15-30</td> <td>100 → 40</td> <td>0 → 60</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>30-40</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>40-42</td> <td>40 → 0</td> <td>60 → 100</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>42-45</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>45-47</td> <td>0 → 100</td> <td>100 → 0</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>47-50</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Re-equilibrio</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Tipo de elución	0	100	0	Equilibrio	0-15	100	0	Isocrático	15-30	100 → 40	0 → 60	Gradiente lineal	30-40	40	60	Isocrático	40-42	40 → 0	60 → 100	Gradiente lineal	42-45	0	100	Isocrático	45-47	0 → 100	100 → 0	Gradiente lineal	47-50	100	0	Re-equilibrio		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Tipo de elución																																			
0	100	0	Equilibrio																																			
0-15	100	0	Isocrático																																			
15-30	100 → 40	0 → 60	Gradiente lineal																																			
30-40	40	60	Isocrático																																			
40-42	40 → 0	60 → 100	Gradiente lineal																																			
42-45	0	100	Isocrático																																			
45-47	0 → 100	100 → 0	Gradiente lineal																																			
47-50	100	0	Re-equilibrio																																			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar por separado 25 µL de la preparación de referencia y 25 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas por lo menos durante 40 min y medir los picos de respuesta. Calcular el porcentaje de lignano P y picroetopósido en la porción de muestra tomada, con la siguiente fórmula:</p>		
$5\ 000 \left(\frac{C}{M} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C = Concentración en miligramos de la SRef de etopósido por mililitro en la preparación de referencia. M = Concentración de etopósido en miligramos, en la preparación de la muestra. A_m = Área bajo el pico obtenido para cada uno de los compuestos relacionados en el cromatograma con la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico del etopósido obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>Calcular la cantidad de cualquier otra impureza observada en el cromatograma de la preparación de la muestra, utilizando la misma fórmula.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 25 µL de la preparación de referencia y 25 µL de la preparación de la muestra. Registrar los picos respuesta. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada, con la siguiente fórmula:</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$																				
Donde:																				
A_m = Área bajo el pico de cada impureza individual en la preparación de la muestra																				
A_{ref} = Área bajo el pico de etopósido en la preparación de referencia.																				
C_{ref} = Concentración en mg/mL de la SRef de etopósido en la preparación de referencia																				
C_m = Concentración en mg/mL de etopósido en la preparación de la muestra.																				
<i>Tabla 2. Criterio de aceptación</i>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Criterio de aceptación: No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lignano P</td> <td>0.20</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Etopósido</td> <td>1.0</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Picroetopósido</td> <td>1.43</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>Cualquier impureza no especificada</td> <td>---</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Impurezas totales</td> <td>---</td> <td>2.0</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación: No más de (%)	Lignano P	0.20	0.5	Etopósido	1.0	---	Picroetopósido	1.43	1.0	Cualquier impureza no especificada	---	---	Impurezas totales	---	2.0		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio de aceptación: No más de (%)																		
Lignano P	0.20	0.5																		
Etopósido	1.0	---																		
Picroetopósido	1.43	1.0																		
Cualquier impureza no especificada	---	---																		
Impurezas totales	---	2.0																		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 3.0 %. Secar entre 100 y 105 °C con vacío, durante 4 h. Utilizar 500 mg de muestra.																				
AGUA. MGA 0041. Método I. No más del 6.0 %																				
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.																				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución amortiguadora. Disolver 5.44 g de acetato de sodio en 2 000 mL de agua Disolver 2.72 g de acetato de sodio en 1000 mL de agua, ajustar a pH de 4.0 con ácido acético glacial y filtrar.		
Fase móvil. Mezcla de solución amortiguadora:acetonitrilo (74:26). Filtrar y desgasificar. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Disolver una cantidad exactamente pesada de SRef de etopósido en acetonitrilo para obtener una solución con una concentración de 2 mg/mL. Pasar 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con la fase móvil y mezclar		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.0 mg/mL de la SRef de etopósido en acetonitrilo. Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con fase móvil y mezclar, para obtener una concentración de 0.2 mg/mL de la SRef de etopósido.		
Preparación para la Aptitud del sistema. Disolver una cantidad de SRef de etopósido para aptitud del sistema de mezcla de resolución de etopósido en fase móvil para obtener una solución con una concentración de 0.3 mg/mL.		
Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL,		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>disolver, llevar al volumen con acetonitrilo y mezclar (2.0 mg/mL). Pasar Transferir 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con fase móvil y mezclar (0.2 mg/mL de la muestra).</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 254 nm, columna de 30 cm × 3.9 mm, empacada con L11. Velocidad de flujo 1 mL/min. Tiempo de la corrida no más de 1.5 veces el tiempo de retención del etopósido.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación para la Aptitud del sistema y registrar los picos como se indica en el Procedimiento. La resolución R, entre los picos del etopósido y el α-etopósido no es menor de 1.35. Inyectar 20 µL de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 2.0 %.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 20 µL de la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el Procedimiento. En el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema la resolución entre el etopósido y el α-etopósido no es menor de 1.35. En la preparación de referencia, el coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 2.0 %.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de la</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación de referencia, dejar eluir la preparación de la muestra durante no menos de 1.5 veces el tiempo de retención del etopósido. Registrar los cromatogramas y determinar las áreas de todos los picos. Calcular la cantidad de etopósido en miligramos por mililitro presentes en la muestra, utilizando la siguiente fórmula:</p>		
$500 C (A_m / A_{ref})$		
<p>Donde: C = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de etopósido en la preparación de referencia. A_m = Área bajo el pico del etopósido obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico del etopósido obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Calcular el porcentaje de etopósido en la porción de la muestra utilizada, a través de la siguiente formula:</p>		
$100 (A_m / A_{ref}) (C_{ref} / C_m)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico de etopósido en la preparación de la muestra</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico de etopósido en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en mg/mL de la SRef de etopósido en la preparación de referencia</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>C_m</i> = Concentración en mg/mL de etopósido en la preparación de la muestra.		
Nota: si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de <i>Esterilidad</i> y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de <i>Endotoxinas bacterianas</i> .		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Utilizar 0.31 mg/mL de la muestra no más de 2.0 UI de endotoxina por miligramo de etopósido.		
CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, que eviten el paso de la luz.		

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

CONSULTA