

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

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 2023, 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: _____

NUEVA MONOGRAFÍA

Dice	Debe decir	Justificación*
ENOXAPARINA SÓDICA. SOLUCIÓN INYECTABLE		
PRODUCTO TERMINADO		
DESCRIPCIÓN. La enoxaparina sódica inyectable es una solución estéril de enoxaparina sódica en agua inyectable. La apariencia de la solución es analizada para claridad, grado de color (usar un método validado) y libre de partículas extrañas en suspensión. La potencia es no menos de 90 % y no más de 110 % de la potencia referida en el marbete en términos de las UI de antifactor Xa; envases multidosis pueden contener preservativo como alcohol bencílico.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. Transferir todo el contenido del envase unidosis o 0.4 mL del envase multidosis en un tubo de vidrio, adicionar 2 mL de agua y 1 mL de una solución de sulfato de protamina al 2 % (p/v) y		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
mezclar. Se forma un precipitado cremoso de color blanco.		
B. MGA 0361. El espectro de absorción UV exhibe un máximo a 231 ± 2 nm.		
Medio. Ácido clorhídrico 1 N.		
Solución de referencia (SR). 500 µg/mL.		
Solución de la muestra. Transferir todo el contenido del envase unidosis o 0.4 mL del envase multidosis en un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con Medio hasta el aforo.		
C. MGA 0511, Sodio. Cumple los requisitos.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Contiene no más de 0.01 UE/U de actividad de antifactor Xa en UI de antifactor Xa		
PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.		
ENSAYO.		
Actividad de antifactor Xa. La potencia es no menos de 90 % y no más de 110 % de la indicada en el marbete en términos de Unidades Internacionales de antifactor Xa (UI).		
Solución de ácido acético. Ácido acético glacial y agua (42:58).		
Solución amortiguadora de macrogol 6 000 pH 7.4. Disolver 6.08 g de tris-(hidroximetil) aminometano y 8.77 g de cloruro de sodio en 500 mL de agua. Adicionar 1 g de macrogol 6 000, ajustar con ácido clorhídrico a pH 7.4 y llevar al aforo con agua a 1 000 mL.		
Solución amortiguadora pH 7.4. Disolver 6.08 g de tris-(hidroximetil) aminometano y 8.77 g de		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cloruro de sodio en 500 mL de agua. Ajustar con ácido clorhídrico a pH 7.4 y llevar al aforo con agua a 1 000 mL.</p>		
<p>Solución amortiguadora pH 8.4. Disolver 3.03 g de tris-(hidroximetil) aminometano, 5.12 g de cloruro de sodio y 1.40 g de Edetato disódico en 250 mL de agua. Ajustar con ácido clorhídrico a pH 8.4 y llevar al aforo con agua a 500 mL.</p>		
<p>Solución de antitrombina III humana. Reconstituir un vial de antitrombina III con agua para obtener una solución con 5 U de antitrombina III humana /mL. Diluir con solución amortiguadora de macrogol 6 000 pH 7.4 para obtener una solución con una concentración de 1.0 U de antitrombina III humana/mL.</p>		
<p>Solución de Factor Xa. Reconstituir una cantidad de Factor-Xa bovino con solución amortiguadora de macrogol 6 000 pH 7.4 para obtener una solución que da un aumento en el valor de la absorbancia a 405 nm de no más de 0.20 U/min de absorbancia, cuando se analizan como se describe a continuación, pero usando un volumen adecuado, V, el volumen en μL de solución amortiguadora pH 7.4 en vez de $V \mu\text{L}$ de solución de enoxaparina.</p>		
<p>Solución del sustrato cromogénico. Preparar una solución de un sustrato cromogénico adecuado para la prueba amidolítica para el factor Xa en agua para obtener una concentración de aproximadamente 3 mM. Diluir con solución</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
amortiguadora pH 8.4 para obtener una solución con una concentración de 0.5 mM.		
Solución de referencia (SR). Reconstituir completamente el contenido de una ampolla de Enoxaparina sódica para bioensayos con agua y diluir con solución amortiguadora pH 7.4 para obtener cuatro diluciones en un rango de concentración entre 0.025 y 0.2 UI/mL de antifactor Xa.		
Soluciones de muestra. Proceder como se indica en la SR para obtener concentraciones de enoxaparina sódica similares.		
Procedimiento		
Muestras. Diluciones de SR, soluciones de muestra, solución amortiguadora pH 7.4, solución de antitrombina III humana, solución de sustrato cromogénico y solución de ácido acético.		
Etiquetar 18 tubos como se indica: B1 y B2 para el blanco; T1-T4 para las diluciones de la solución muestra (por duplicado); S1-S4 para las diluciones de la SR (por duplicado).		
Tratar los tubos en el siguiente orden: B1, S1, S2, S3, S4, T1, T2, T3, T4, T1, T2, T3, T4, S1, S2, S3, S4, B2.		
Adicionar a cada tubo el mismo volumen, V (20 a 50 µL) de solución de antitrombina III y un volumen igual, V, del blanco (solución amortiguadora pH 7.4) o de las diluciones de la solución de la muestra o de SR.		
Mezclar, pero evitar la formación de burbujas, e incubar a 37 °C por 1 min. Adicionar a cada tubo		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>2V (40 a 100 μL) solución de factor Xa e incubar por 1 min. Adicionar 5V (100 a 250 μL) solución de sustrato cromogénico. Detener la reacción después de 4 min con 5V (100 a 250 μL) solución de ácido acético. Medir la absorbancia de cada solución a 405 nm contra un blanco B1, utilizar un espectrómetro adecuado. La lectura del blanco B2 en relación con blanco B1 es de no más de ± 0.05 Unidad de absorbancia.</p>		
<p>Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia contra las concentraciones log de las soluciones de la muestra y SR, y calcular la potencia de la enoxaparina de sodio en UI de actividad del antifactor Xa /mL, usar los métodos estadísticos para ensayos de líneas paralelas. Las cuatro potencias relativas estimadas se combinan para obtener la media geométrica final, así como los límites de confianza.</p>		
<p>Actividad antifactor IIa. Las UI de actividad de antifactor IIa o UI de actividad de antifactor IIa/mL es no menos de 20 % y no más de 35 % de la potencia indicada en el marbete.</p>		
<p>Solución de ácido acético, solución amortiguadora de polietilenglicol 6 000 pH 7.4, solución amortiguadora pH 7.4, solución amortiguadora pH 8.4 y solución antitrombina III humana: proceder como se indica en el análisis de la actividad del antifactor Xa, excepto que la concentración de la solución antitrombina III humana que es de 0.5 U de antitrombina III/mL.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución de Trombina humana. Reconstituir un envase de antitrombina III con agua y diluir con solución amortiguadora de macrogol 6 000 pH 7.4 para obtener una solución con una concentración de 5 U de trombina/mL.</p>		
<p>Solución del sustrato cromogénico. Preparar una solución de un sustrato cromogénico adecuado para la prueba amidolítica para trombina en agua para obtener una concentración de aproximadamente 3 mM. Inmediatamente antes de utilizar, diluir con solución amortiguadora pH 8.4 para obtener una solución con una concentración de 0.5 mM.</p>		
<p>Solución de referencia (SR). Reconstituir completamente el contenido de una ampollita de enoxaparina sódica para bioensayos con agua y diluir con solución amortiguadora a pH 7.4 para obtener cuatro diluciones en un rango de concentración entre 0.015 y 0.075 UI de actividad anti-factor IIa/mL.</p>		
<p>Soluciones de muestra. Proceder como se indica en la SR para obtener concentraciones de enoxaparina sódica similares.</p>		
<p>Procedimiento. Proceder como se indica en el análisis de la actividad del antifactor Xa, excepto que se usa la solución de trombina humana en lugar de la solución antitrombina III humana.</p>		
<p>Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia contra las concentraciones log de las soluciones de la muestra y SR, y calcular la potencia de la enoxaparina sódica en UI de</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>actividad del antifactor IIa/mL, usar los métodos estadísticos para ensayos de líneas paralelas. Las cuatro potencias relativas estimadas por log independiente se combinan para obtener la media geométrica final, así como los límites de confianza.</p>		
<p>RELACIÓN ANTIFACTOR Xa/ANTIFACTOR IIa. La proporción del valor numérico de la actividad antifactor Xa, en UI de antifactor Xa/mL es no menos de 3.3; y el valor numérico de la actividad antifactor IIa en UI de antifactor IIa/mL es no más de 5.3.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 5.5 y 7.5.</p>		
<p>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. No menor de lo declarado en la etiqueta.</p>		
<p>CONTENIDO DE ALCOHOL BENCÍLICO. MGA 0241. CLAR. Entre 1.35 y 1.65 % (cuando aplique).</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo, metanol y agua (3:1:16).</p>		
<p>Solución de Referencia (SR). Preparar una solución que contenga 1.5 mg/mL de Alcohol bencilico en fase móvil.</p>		
<p>Solución de la muestra. Transferir exactamente 5 mL del inyectable en un matraz volumétrico de 50 mL. Diluir y llevar al aforo con fase móvil.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 256 nm, columna de 4.6 mm × 15 cm de acero inoxidable, empacada L7 o equivalente, velocidad de flujo de 1.0 ml/min y mantener constante a ± 10 %. Inyectar un volumen de 20 µL.</p>		
<p>Procedimiento</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Muestra. En la SR y solución de la muestra calcular el porcentaje de alcohol bencílico en la porción del inyectable con la siguiente fórmula:</p>		
<p>Contenido de alcohol bencílico = $(ru/rs) \times C$ ru = área del pico de alcohol bencílico de la solución de la muestra. rs = área del pico de alcohol bencílico de SRef. C = concentración de alcohol bencílico en la SRef (mg/mL).</p>		
<p>CONTENIDO DE SULFATO LIBRE. El porcentaje de sulfato libre es no más de 0.12 %.</p>		
<p>Fase móvil. Preparar una solución de carbonato de sodio 3 mM.</p>		
<p>Solución de verificación del sistema. Preparar una solución de sulfato anión 3 µg/mL y una solución de oxalato anión 5 µg/mL</p>		
<p>Solución de Referencia concentrada de Sulfato. Preparar una solución que contenga aproximadamente 1 mg/mL de sulfato de sodio en fase móvil en un recipiente adecuado libre de sulfato. Transferir 5 g de la solución a un contenedor similar, y adicionar fase móvil para obtener una solución con 25 g.</p>		
<p>Solución de referencia A (SR A). Preparar una solución que contenga 0.1 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.</p>		
<p>Solución de referencia B (SR B). Preparar una solución que contenga 0.5 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución de referencia C (SR C). Preparar una solución que contenga 1 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.		
Solución de referencia D (SR D). Preparar una solución que contenga 2 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.		
Solución de referencia E (SR E). Preparar una solución que contenga 4 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.		
Solución de referencia F (SR F). Preparar una solución que contenga 5 µg/g de sulfato de la SR concentrada de sulfato en fase móvil.		
Solución de la muestra. Transferir una cantidad conocida, <i>m</i> , del inyectable de enoxaparina sódica, pesar con precisión para obtener una solución con una concentración de 10 mg/g, a un frasco libre de sulfato previamente tarado.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector de conductividad, columna protectora de 4 mm × 5 cm, empacada L61 y columna analítica de 4 mm × 25 cm, empacada L61 (usar una micromembrana aniónica autosupresora o un sistema de supresión química adecuado o equivalente), velocidad de flujo de 2 mL/min Inyectar un volumen de 25 µL.		
Verificación del sistema.		
Muestra. Solución de verificación del sistema.		
Requerimientos de verificación:		
Resolución: no menos de 1 entre los picos de sulfato y oxalato.		
Procedimiento		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Muestras. SR A-F y solución de la muestra.		
Trazar la curva estándar de las alturas de los picos como una función de la concentración de sulfato (en $\mu\text{g/g}$) de las SR A-F. Determinar la concentración de sulfato de la solución de la muestra de la altura del pico del sulfato, C en $\mu\text{g/g}$, con la curva de calibración.		
Calcular el porcentaje del contenido de sulfato libre (p/p) en la porción del inyectable con la siguiente fórmula:		
$\% \text{ sulfato libre} = [(C \times Ms)/10m]$		
M_s = peso total de la solución de la muestra (g). m = Peso del inyectable utilizado para preparar la solución de muestra (mg).		
CONSERVACIÓN. Preservar entre 20 y 25 °C, excursiones permitidas entre 15 y 30 °C.		

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