

"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 1º 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.

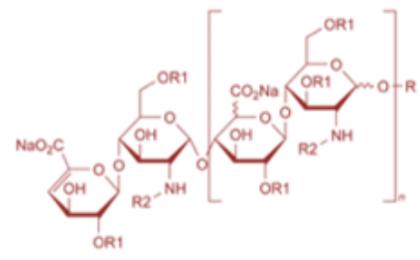
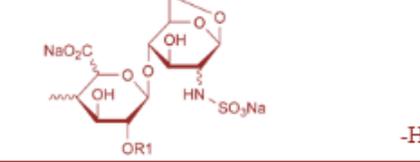
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
 Institución o empresa: _____
 Teléfono: _____

Cargo: _____
 Dirección: _____
 Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>ENOXAPARINA SÓDICA</p>  <p>Estructura del "extremo reductor"</p> <table border="1" data-bbox="147 1120 714 1201"> <tr> <td>n</td> <td>1, 6-anhidro</td> <td>no 1, 6-anhidro</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0 a 20</td> <td>1 a 21</td> </tr> </table>  <p>R1 = H o SO₃Na R2 = SO₃Na o CO-CH₃</p> <p>[9041-08-1]</p>	n	1, 6-anhidro	no 1, 6-anhidro		0 a 20	1 a 21		
n	1, 6-anhidro	no 1, 6-anhidro						
	0 a 20	1 a 21						

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La enoxaparina sódica es la sal de sodio de la heparina despolarizada. Esta es obtenida de la despolimerización alcalina del éster bencílico de heparina. El material de partida, heparina, es obtenida exclusivamente de la mucosa intestinal del cerdo.</p>		
<p>La heparina utilizada en la fabricación de enoxaparina sódica cumple con los requisitos farmacopéicos indicados en la monografía de heparina sódica. La enoxaparina sódica consiste en una serie compleja de oligosacáridos que aún no han sido completamente caracterizados.</p>		
<p>La mayoría de los componentes tienen una estructura uronato 4-enopiranososa del extremo no reductor de la cadena. Aproximadamente el 20 % de los materiales contienen un derivado 1,6-anhidro en el extremo reductor de la cadena, con un intervalo de 15 a 25 %.</p>		
<p>El promedio del peso molecular (PM) relativo es de 4 500 Da (rango entre 3 800 y 5 000 Da), aproximadamente el 16 % tiene un PM de menos de 2 000 Da (rango entre el 12 y 20%); aproximadamente el 74 % presenta un PM entre 2 000 y 8 000 Da (rango entre 68 y 82 %).</p>		
<p>No más del 18 % presenta un PM superior a 8 000 Da. Cuando se prepara como solución, se analiza la claridad y el grado de color de la solución utilizando un método validado. El grado de sulfatación es no menos a 1.8 por Unidad de disacáridos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Esta tiene una potencia de no menos de 90 UI/mg y no más de 125 UI/mg de actividad del antifactor Xa, y no menos de 20 UI/mg y no más de 35 UI/mg de actividad del antifactor IIa; calculado en base seca. La relación de actividad antifactor Xa con la actividad antifactor IIa está entre 3.3 a 5.3.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD A. MGA 0361. Medio: 0.01 N de ácido clorhídrico. Muestra: solución de 500 µg/mL Criterio de aceptación: El espectro exhibe la longitud de onda máxima a 231 + 2 nm.</p>		
<p>B. Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear 13C (RMN).</p>		
<p>Preparación de la solución de referencia (SR). Disolver 200 mg de SRef de enoxaparina sódica en una mezcla de 0.2 mL de óxido de deuterio R y 0.8 mL de agua R.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Disolver 200 mg de la muestra en una mezcla de 0.2 mL de óxido de deuterio y 0.8 mL de agua. Adicionar 0.05 mL de metanol deuterado como referencia interna.</p>		
<p>Procedimiento. Transferir la SR y la muestra a tubos para RMN de 5 mm de diámetro. Usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear (Transformada Fourier) con una fuerza del campo magnético de no menos de 75 MHz para ¹³C, a una temperatura de 40 °C.</p>		
<p>Criterios de aceptación. Los espectros son similares.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>C. La relación del valor numérico de la actividad antifactor Xa, en UI de antifactor Xa /mg, con la relación del valor numérico de actividad antifactor IIa, en UI de antifactor IIa/mg, se determina por el método de actividad del antifactor Xa e impurezas por el método de actividad antifactor IIa.</p>		
<p>Criterios de aceptación. No es menor de 3.3 y no mayor de 5.3.</p>		
<p>D. MGA 0241. CLAR. Determinar por cromatografía de exclusión por tamaño. $PM_{2\ 000}$ entre 12 y 20 %, $PM_{2\ 000-8\ 000}$ entre 68 y 82 % y $PM_{8\ 000}$ no más del 18 %.</p>		
<p>Fase móvil. Preparar una solución de nitrato de litio 0.5 M. Pasar a través de un filtro de membrana de tamaño de poro de 0.45 μm o menor tamaño de poro y desgasificar con helio.</p>		
<p>Preparación de solución de referencia (SR). Utilizar una solución que contenga 10 mg/mL de SRef de enoxaparina sódica en fase móvil.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Utilizar una solución de la muestra que contenga 10 mg/mL de enoxaparina sódica en fase móvil.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de índice de refracción diferencial, columna protectora de 6 × 40 mm, empacada con gel de sílice hidrofílica L59 y columna analítica de 7.8 × 300 mm (dos columnas en serie), empacada con gel de sílice hidrofílica L59, a temperatura ambiente, velocidad de flujo de 0.6 mL/min mantener constante a \pm 1.0 %.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Reconstituir cada vial de SR del Calibrador A de peso molecular de enoxaparina sódica SRef y SR del Calibrador B de peso molecular de SRef de enoxaparina sódica en 1 mL de fase móvil.</p>		
<p>Inyectar por separado 20 µL de cada calibrador y registrar los cromatogramas y medir los tiempos de retención. Inyectar por duplicado 20 µL de la SR y la solución de la muestra y registrar los cromatogramas durante un período de tiempo para la elución completa, incluyendo los picos de la sal y el solvente.</p>		
<p>Calcular las áreas de los picos totales de la SR y de la solución de muestra, excluyendo los picos de la sal y el solvente.</p>		
<p>Curva de calibración. Construir una curva de calibración trazando los tiempos de retención en el eje x contra las áreas de los pesos moleculares en el eje y (SR de los Calibradores A y B) y ajustar los datos a un polinomio de tercer orden, utilizando el software adecuado de cromatografía de permeación en gel (GPC).</p>		
<p>Calcular los datos, utilizando el mismo software, determinar el promedio del peso molecular de los cromatogramas de la SR y la solución de la muestra; corregir el valor medio del PM más cercano a 50.</p>		
<p>Verificación del sistema. El valor del PM obtenido con la SR de la enoxaparina sódica está dentro de 150 Da de lo expresado en el marbete. El PM para</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
la solución de la muestra está entre 3 800 y 5 000 Da.		
Usar el mismo software y determinar para cada uno de los cromatogramas de solución de la muestra el porcentaje de cadenas de enoxaparina sódica con PM inferior a 2 000 Da (PM _{2 000}), el porcentaje de cadenas de enoxaparina sódica con PMs en el rango de 2 000-8 000 Da (PM _{2 000-8 000}) y el porcentaje de las cadenas de la enoxaparina sódica con PM superior a 8 000 Da (PM _{8 000}). Promediar el valor de los duplicados y expresar al 0.5 %.		
E. MGA 0511. El residuo obtenido por ignición da reacción positiva a la prueba de identidad de sodio.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Contiene no más de 0.01 UI por cada unidad de actividad de antifactor Xa.		
POTENCIA Actividad antifactor Xa. La potencia de no menos de 90 y no más de 125 UI/mg de antifactor Xa en base seca.		
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 5.0 U/mL de antitrombina III. 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/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 utilizando un volumen adecuado, V, el volumen en μL de solución amortiguadora pH 7.4 en vez de V μL 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 ampollita 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 la muestra. Proceder como se indica en la SR para obtener concentraciones de enoxaparina sódica similares.		
Procedimiento Preparación de la muestra. Diluciones de SR, soluciones de muestra, solución de antitrombina III humana, solución amortiguadora pH 7.4, 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 humana 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.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Mezclar, evitar la formación de burbujas, e incubar a 37 °C por 1 min. Adicionar a cada tubo 2V (40 a 100 µL) de la solución de factor Xa e incubar por 1 min. Adicionar un volumen 5V (100 a 250 µL) de solución de sustrato cromogénico. Detener la reacción después de 4 min con 5V (100 a 250 µL) solución de ácido acético.</p>		
<p>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 de no más de ± 0.05 Unidad de absorbancia.</p>		
<p>Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia contra el log de las concentraciones de las soluciones muestra y SR.</p>		
<p>Calcular la potencia de la enoxaparina sódica en UI de actividad del antifactor Xa/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. Expresar la actividad del antifactor Xa de enoxaparina de sodio/mg.</p>		
<p>IMPUREZAS Actividad antifactor IIa. La potencia es no menos de 20 UI/mg y no más de 35 UI de antifactor IIa/mg en base seca.</p>		
<p>Solución de ácido acético, solución amortiguadora de macrogol 6 000 pH 7.4, solución amortiguadora pH 7.4, solución amortiguadora pH 8.4 y solución antitrombina III humana: proceder como se indica</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en el análisis de la actividad del antifactor Xa, excepto que la concentración de la solución antitrombina III humana es de 0.5 U de antitrombina III/mL.</p>		
<p>Solución de Trombina humana. Reconstituir un vial 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 ampolleta de SRef 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 0.015 y 0.075 UI de actividad anti-factor IIa/mL.</p>		
<p>Soluciones de la 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 anti-Factor Xa, excepto que se usa la solución de Trombina humana en lugar de la solución antitrombina III humana.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Para cada serie, calcular la regresión de la absorbancia contra el log de las concentraciones de las soluciones de la muestra y SR, y calcular la potencia de la enoxaparina sódica en UI de actividad del antifactor IIa/mL, usar los métodos estadísticos para ensayos de líneas paralelas.</p>		
<p>Las cuatro estimaciones de las diluciones independientes se combinan para obtener la media pondera final, así como los límites de confianza. Expresar la actividad del antifactor IIa de enoxaparina sódica/mg.</p>		
<p>METALES PESADOS. MGA 0671. Método I, no más de 30 mg/g, utilizando una solución al 2.7 % en agua.</p>		
<p>CONTENIDO DE ALCOHOL BENCÍLICO. MGA 0241. CLAR. No más de 0.1 %.</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo, metanol y agua (3:1:16).</p>		
<p>Solución de Referencia (SR). Preparar una solución que contenga 0.10 mg/mL de SRef de Alcohol bencílico en agua.</p>		
<p>Solución de la muestra. Pesar 0.5 g de la muestra de enoxaparina sódica en un matraz volumétrico de 10 mL, disolver con 5 mL de hidróxido de sodio 1 N. Dejar reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 h. Adicionar 1 mL de ácido acético glacial, llevar al aforo con agua y mezclar.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 256 nm, columna de 4.6 mm X 15 cm de acero inoxidable, empacada L7, velocidad de flujo de 1.0 ml/min y mantener</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
constante a \pm 10.0 %. Inyectar un volumen de 20 μ L.		
Procedimiento		
Muestras. En la SR y solución de la muestra calcular el porcentaje de alcohol bencílico en la porción de la enoxaparina sódica con la siguiente fórmula:		
<p>Contenido de alcohol bencílico = $(ru/rs) \times (Cs/Cu) \times 100$</p> <p>$ru$ = área del pico de alcohol bencílico de solución de la muestra.</p> <p>rs = área del pico de alcohol bencílico de SR.</p> <p>Cs = concentración de alcohol bencílico en la (mg/mL).</p> <p>Cu = concentración de alcohol bencílico en solución de la muestra (mg/mL).</p>		
DETERMINACIÓN DE NITRÓGENO. MGA 0611. Método 2. Entre 1.5 % y 2.5 %, de acuerdo a especificaciones de cada fabricante.		
CONTENIDO DE SODIO. MGA 0331. Espectroscopia de absorción atómica. Entre 11.3 y 13.5 % en base seca.		
Solución de cloruro de cesio. Preparar una solución que contenga 1.27 mg/mL de cloruro de cesio en ácido clorhídrico 0.1 N.		
Solución de Referencia A (SR A). Preparar una solución que contenga 0.0025 % de cloruro de sodio en la solución de cloruro de cesio.		
Solución de Referencia B (SR B). Preparar una solución que contenga 0.0050 % de cloruro de sodio en la solución de cloruro de cesio.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución de Referencia C (SR C). Preparar una solución que contenga 0.0075 % de cloruro de sodio en la solución de cloruro de cesio.		
Solución de la muestra. Transferir 50 mg de enoxaparina de sodio a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con la solución de cloruro de cesio.		
Procedimiento		
Muestras. SR A, SR B, SR C, solución de cloruro de cesio y solución de la muestra.		
Determinar la absorbancia de la solución de cloruro de cesio (blanco) solución de la muestra y las SR A-C a 330.3 nm, utilizando una lámpara de cátodo hueco y llama aire/acetileno. Utilizar las absorbancias de las SR A-C, determinar el contenido en la solución de la muestra después de la corrección con el blanco.		
ABSORBANCIA ESPECÍFICA. MGA 0361. Entre 14 a 20 en base seca.		
Solución de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de enoxaparina sódica en ácido clorhídrico 1 N.		
Procedimiento. Obtener el espectro UV de la solución de la muestra y de la SR entre 200 y 300 nm contra un blanco de ácido clorhídrico 1 N.		
Calcular la absorbancia específica a una longitud de onda de absorbancia máxima a 231 ± 2.0 nm, con referencia en base seca:		
Absorbancia específica = $A \times 100 \times 1\,000 / [M \times l \times (100 - E)]$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>A</i> = absorbancia a la longitud de onda de absorbancia máxima</p> <p><i>M</i> = peso de la enoxaparina sódica en la solución de la muestra (mg)</p> <p><i>l</i> = longitud de la trayectoria (típicamente 1.0 cm)</p> <p><i>E</i> = pérdida por secado (%)</p>		
<p>FRACCIÓN MOLAR DEL SULFATO A CARBOXILATO. MGA 0241. CLAR. Cromatografía de intercambio iónico. No menos de 1.8 %.</p>		
<p>Fase móvil. Agua libre de dióxido de carbono.</p>		
<p>Solución de la muestra. Preparar una solución que contenga 5 mg/mL de enoxaparina sódica en agua libre de dióxido de carbono.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector de ion, dos columnas: 1.5 mm × 2.5 cm provista de una resina de intercambio aniónico, empacada L64 y columna de 1.5 mm × 7.5 cm provista de una resina de intercambio catiónico, empacada L65. La salida de la columna de intercambio aniónico está conectada a la entrada de la columna de intercambio catiónico. Con una velocidad de flujo de 1.0 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento</p>		
<p>Muestra. Solución de la muestra.</p>		
<p>Regenerar las columnas de intercambio de aniones y de cationes con una solución 1 N de hidróxido de sodio y una solución de ácido clorhídrico 1 N, respectivamente, entre dos inyecciones.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Inyectar la solución de la muestra en la columna de intercambio aniónico y recoger el eluido de la columna de intercambio catiónico en un vaso de precipitados hasta que la lectura del detector de iones regrese al valor de la línea base. Transferir el eluyente a un vaso para titular conteniendo una barra magnética y diluir con aproximadamente 60 mL agua libre de dióxido de carbono; colocar el vaso sobre un agitador magnético y sumergir los electrodos.</p>		
<p>Anotar la lectura inicial de la conductividad y titular con una solución de hidróxido de sodio 0.1 N, añadir en porciones de aproximadamente 100 µL (preparar la solución de hidróxido de sodio con agua libre de dióxido de carbono). Registrar la lectura de la bureta y del medidor de conductividad después de cada adición de la solución de hidróxido de sodio.</p>		
<p>Trazar en el <i>eje y</i> las mediciones de conductividad contra el <i>eje x</i> el volumen de hidróxido de sodio añadido. La gráfica tendrá tres secciones lineales: una pendiente inicial, una pendiente ligeramente ascendente y una pendiente final. Para cada una de estas secciones dibujar las líneas rectas de mejor ajuste, usar análisis de regresión lineal. En los puntos donde se intersectan las líneas rectas primera y segunda, y donde se intersectan las líneas segunda y tercera, sacar las perpendiculares en el <i>eje x</i> para determinar los volúmenes de hidróxido de sodio de la muestra en esos puntos. Los puntos donde se intersectan las</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
líneas primera y segunda, corresponde al volumen de hidróxido de sodio tomado por los grupos sulfato (V_S). El punto donde se interceptan las líneas segundas y terceras corresponde con el volumen de hidróxido de sodio consumido por el sulfato y los grupos carboxilato juntos (V_T).		
Calcular la fracción molar de sulfato a carboxilato:		
$\text{Fracción Molar} = V_S / (V_T - V_S)$		
pH. MGA 0701. Entre 6.2 y 7.7 para una solución al 10 % en agua.		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671.		
Pierde no más de 10,0 % de su peso. Secar 1 g al vacío a 70 °C durante 6 horas.		
CONSERVACIÓN. Proteger de la luz. Preservar a temperatura ambiente, menor a 40 °C.		

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