

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
ETOPÓSIDO. SOLUCIÓN INYECTABLE		
Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de C ₂₉ H ₃₂ O ₁₃ , indicada en el marbete, en un medio no acuoso que se diluya para infusión intravenosa.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Etopósido, no secar antes de usarse. Determinar el contenido de agua titulométricamente al momento de su uso, proteger de la luz. Mezcla de resolución de etopósido, no secar antes de su uso, proteger de la luz.		
Precauciones: es potencialmente citotóxico. Evitar la inhalación del polvo y el contacto con la piel y las membranas mucosas; las soluciones no deben succionarse con la boca. Todas las operaciones relacionadas con el análisis deben efectuarse en una campana de extracción, restringiendo el acceso a personal ajeno. Para el manejo del		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producto, deben usarse guantes, lentes de seguridad y mascarilla de materiales adecuados. Evitar que se derramen las soluciones fuera de los lugares destinados a este propósito. Verificar que los envases no muestren fisuras y no dejarlos destapados.</p>		
<p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. La muestra es una solución transparente, de color amarillo y libre de partículas visibles.</p>		
<p>PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.</p>		
<p>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. MGA 0241, <i>Capa delgada.</i></p>		
<p>Soporte. Gel de sílice.</p>		
<p>Fase móvil. Cloroformo:acetona:alcohol:agua (80:25:2.5:0.5).</p>		
<p>Solución diluyente. Cloroformo:metanol (9:1).</p>		
<p>Revelador. Agregar 10 mL de ácido sulfúrico a un matraz volumétrico de 100 mL, con enfriamiento y agitación, que contenga 70 mL de etanol, llevar al aforo con etanol y mezclar.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef que contenga 0.8 mg/mL de etopósido en solución diluyente.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra, equivalente a 20 mg de etopósido, a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver, llevar al aforo con la solución diluyente y mezclar.</p>		
<p>Procedimiento. Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 10 µL de la preparación de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>muestra y 10 µL de la preparación de referencia y dejar secar las manchas. Desarrollar el cromatograma dejando correr la fase móvil hasta 17 cm arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaque de la cámara y secar con corriente de aire seco en una campana de extracción durante 5 min. Colocar nuevamente la cromatoplaque en la cámara y dejar correr la fase móvil hasta 17 cm arriba de la línea de aplicación..</p>		
<p>Retirar la cromatoplaque de la cámara, marcar el frente de la fase móvil y secar con corriente de aire seco en una campana de extracción durante 20 min. Rociar la cromatoplaque con el revelador, calentar en una estufa con corriente de aire, a 120 °C durante 15 min. Examinar la cromatoplaque. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder en tamaño, color y RF a la mancha obtenida con la preparación de referencia</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, debe corresponder al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 3.0 y 4.0. Diluir una alícuota de 5 mL de la muestra con 45 mL de agua.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>PIRÓGENOS. MGA 0711. Cumple los requisitos. Diluir la muestra con solución salina estéril y libre de pirógenos para tener una concentración de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
6 mg/mL de etopósido. Inyectar 1.0 mL/kg de peso como dosis de prueba.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 2.0 UE/mg de etopósido.		
CONTENIDO DE ETANOL. MGA 0071. (Si está presente). Entre 90.0 y 110.0 % de la cantidad de C ₂ H ₅ OH. Usar isopropanol como solución de referencia interna.		
CONTENIDO DE ALCOHOL BENCÍLICO. MGA 0241, CLAR. (Si está presente). Entre 90.0 y 110.0 % de la cantidad indicada.		
Solución reguladora. Disolver 5.44 g de acetato de sodio en 2 000 mL de agua, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial y filtrar.		
Fase móvil. Acetonitrilo: solución reguladora:acetonitrilo (74:26), filtrar y desgasificar, hacer ajustes si es necesario.		
Solución de aptitud. Preparar una solución de la SRef de la mezcla de resolución de etopósido en fase móvil que contenga 0.3 mg/mL.		
Preparación de referencia. Pasar 0.75 mL de alcohol bencílico recién destilado, exactamente pesados, a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver y llevar al aforo con fase móvil, mezclar. Pasar una alícuota de 1 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar al aforo con fase móvil, mezclar.		
Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra equivalente a 100 mg de etopósido a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con la fase móvil y mezclar.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm; columna de 3.9 mm × 30 cm empacada con L11; flujo 1.0 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar la solución de aptitud y la preparación de referencia repetidas veces. La resolución entre los picos de etopósido y el α-etopósido en la solución de aptitud, no debe ser mayor de 1.35 y el coeficiente de variación para los picos de la preparación de referencia no es mayor del 2 %. Inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus cromatogramas y medir los picos respuesta obtenidos para el alcohol bencílico. Calcular la cantidad en miligramos de alcohol bencílico por mililitro en el volumen de muestra tomado, por medio de la siguiente fórmula:		
$D \left(\frac{C}{V} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
D = Factor de dilución de la muestra.		
C = Cantidad en miligramos por mililitro de alcohol bencílico en la preparación de referencia.		
V = Volumen de muestra tomado.		
A_m = Pico respuesta de alcohol bencílico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A_{ref} = Pico respuesta de alcohol bencílico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No más del 0.5 % para lignan P y no más del 1.0 % para picroetopósido. La suma de impurezas no es mayor del 3.0 %.</p>		
<p>Solución reguladora. Disolver 5.44 g de acetato de sodio en 2 000 mL de agua, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial y filtrar.</p>		
<p>Solución A. Solución reguladora:acetonitrilo (80:20), filtrar y desgasificar.</p>		
<p>Solución B. Solución reguladora:acetonitrilo (40:60), filtrar y desgasificar.</p>		
<p>Fase móvil. Usar mezclas de soluciones A y B según se indica en el procedimiento. Hacer ajustes si es necesario.</p>		
<p>Solución diluyente. Mezclar solución 0.02 M de acetato de sodio previamente ajustado el pH a 4.0 con ácido acético glacial:acetonitrilo (70:30) y filtrar.</p>		
<p>Preparación concentrada de referencia. Preparar una solución de la SRef de etopósido en solución diluyente, que contenga 2 mg/mL de etopósido.</p>		
<p>Preparación de referencia. Pasar una alícuota de 1.0 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 200 mL, llevar al aforo con solución diluyente y mezclar. Esta solución contiene 10 mg/mL de etopósido.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*								
<p>Solución de aptitud. Pesar 20 mg de <i>n</i>-propilparabeno, pasar a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con solución diluyente, mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 5 mL de la preparación concentrada de referencia, llevar al aforo con la solución diluyente y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con la solución diluyente y mezclar.</p>										
<p>Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra, equivalente a 100 mg de etopósido, a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con la solución diluyente y mezclar.</p>										
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV, a una longitud de onda 254 nm; columna de 15 cm × 3.9 mm empacada con L11, con partículas con diámetro menor de 5 μm; flujo 1.5 mL/min.</p>										
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (25 μL) de la solución de aptitud usando la solución A, registrar los picos respuesta. Los tiempos de retención relativos son de 0.20 para lignan P; 1.0 para etopósido; 1.43 para picroetopósido. El factor de resolución entre <i>n</i>-propilparabeno y etopósido no es menor de 1.1. El cromatógrafo se prepara para proceder como sigue:</p>										
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="136 1349 233 1422">Tiempo (min)</th> <th data-bbox="247 1349 344 1422">Solución A (%)</th> <th data-bbox="359 1349 548 1422">Solución B (%)</th> <th data-bbox="590 1365 688 1398">Elución</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Elución						
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Elución							

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

Dice				Debe decir	Justificación*
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	Reequilibrio		
Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (25 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas durante por lo menos 40 min y medir los picos respuesta.					
Calcular el porcentaje de lignan P y de picrotopósido en el volumen de muestra tomado, por medio de la siguiente fórmula:					
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$					
Donde:					
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.					

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

Dice	Debe decir	Justificación*
C = Cantidad por mililitro de etopósido en la preparación de referencia.		
A_m = Pico respuesta obtenido para cada compuesto relacionado en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Pico respuesta obtenido para etopósido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
Calcular la cantidad de cualquier otra impureza observada en el cromatograma de preparación de la muestra, por medio de la misma fórmula.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución reguladora. Disolver 5.44 g de acetato de sodio en 2 000 mL de agua, ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial y filtrar.		
Fase móvil. Solución reguladora:acetonitrilo (74:26), filtrar y desgasificar, hacer ajustes si es necesario.		
Preparación concentrada de referencia. Preparar una solución de la SRef de etopósido en acetonitrilo, que contenga 2 mg/mL de etopósido.		
Preparación de referencia. Pasar una alícuota de 5 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar. Esta solución contiene 0.2 mg/mL de etopósido.		
Solución de aptitud. Preparar una solución de la SRef de la mezcla de resolución de etopósido en fase móvil que contenga 0.3 mg/mL.		
Preparación de la muestra. Pasar una alícuota de la muestra equivalente a 100 mg de etopósido, a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>acetonitrilo y mezclar. Pasar una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con fase móvil y mezclar.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm; columna de 30 cm × 3.9 mm empacada con L11; flujo 1.0 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales (20 µL) de la solución de aptitud y de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta. El factor de resolución entre etopósido y el α-etopósido no es menor de 1.35 con la solución de aptitud y el coeficiente de variación con la preparación de referencia no es mayor de 2.0 %. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, dejar eluir la preparación de la muestra por no menos de 1.5 veces el tiempo de retención del etopósido. Registrar los cromatogramas y medir todos los picos respuesta.</p>		
<p>Calcular la cantidad de C₂₉H₃₂O₁₃ en el volumen de muestra tomado, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$C = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad por mililitro de etopósido en la preparación de referencia.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Pico respuesta obtenido para etopósido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Pico respuesta obtenido para etopósido en el cromatograma con la preparación de referencia.		

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

CONSULTA