

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre 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](mailto: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* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>MANITOL</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| $  \begin{array}{c}  \text{CH}_2\text{OH} \\    \\  \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\    \\  \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\    \\  \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\    \\  \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\    \\  \text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $ |            |                |
| $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ MM 182.17<br>D-Manitol [69-65-8]                                                                                                                                                                                             |            |                |
| Contiene no menos del <del>96.0</del> <b>97.0</b> % y no más del <del>101.5</del> <b>102.0</b> % de manitol, calculado con referencia a la sustancia seca.                                                                                                       |            |                |
| <b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> Manitol; manejar de acuerdo <del>a</del> <b>con</b> las instrucciones de uso.                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>DESCRIPCIÓN.</b> <del>Polvo cristalino blanco.</del> <b>Polvo cristalino blanco o gránulos de libre fluidez.</b>                                                                                                                                              |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en agua; soluble en soluciones alcalinas; muy poco soluble en alcohol; <b>casi prácticamente</b> insoluble en éter dietílico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| <b>ENSAYO DE IDENTIDAD.</b> MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de manitol. <b>Nota: si los espectros presentan diferencias, preparar la referencia y la muestra cómo se indica a continuación.</b>                                                                                                                                                                                  |            |                |
| <b>Preparación de referencia.</b> En un vial transparente pesar 25 mg de SRef de manitol y disolver sin calentar con 250 µL de agua destilada, se formará una solución transparente. Llevar a sequedad con uno de los procedimientos a continuación: calentar en un horno de microondas con una potencia entre 600 y 700 W durante 20 min o utilizar una estufa a 100 °C durante 1 h, aplicar vacío hasta obtener la muestra seca. Se obtiene un polvo blanco a ligeramente amarillo, no pegajoso. |            |                |
| <b>Preparación de la muestra.</b> Utilizar 25 mg de la muestra y proceder como en la preparación de referencia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>Procedimiento.</b> Realizar y comparar los espectros IR de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| <b>TEMPERATURA DE FUSIÓN.</b> MGA 0471. Entre <del>164 y 169 °C.</del> 165 °C y 170 °C.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.</b><br>Disolver 5.0 g de la muestra en agua destilada, diluir a 50 mL con el mismo disolvente. La solución es clara.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II.</b><br>La solución obtenida de la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> es incolora. <b>No presenta una coloración más intensa que la preparación de referencia.</b><br><b>Preparación de referencia.</b> Transferir 3.0 mL de cloruro férrico, 3.0 mL de cloruro cobaltoso y 2.4 mL de sulfato cúprico a un matraz volumétrico de 1 L, llevar a volumen con ácido clorhídrico al 1 % (p/v). |            |                |
| <b>ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771.</b> Entre $+137^{\circ}$ y $+145^{\circ}$ . Pasar 1 g de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL y agregar 40 mL de solución de molibdato de amonio (1 en 10) previamente filtrada (si es necesario). Agregar 20 mL de solución de ácido sulfúrico 1 N, llevar a volumen con agua y mezclar.                                                                                                              |            |                |
| <b>ACIDEZ.</b> Disolver 5.0 g de la muestra en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono, agregar tres gotas de SI de fenolftaleína y titular con SV de hidróxido de sodio 0.020 N hasta color rosa. No se requieren más de 0.30 mL de SV de hidróxido de sodio 0.020 N.                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>CLORUROS. MGA 0161.</b> No más de 70 ppm. 2.0 g de muestra no contienen más cloruros que los que corresponden a 0.20 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.020 N.                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>SULFATOS.</b> <del>MGA 0861. No más de 100 ppm. 2.0 g de muestra no contienen más sulfatos que los que corresponden a 0.20 mL de una solución de ácido sulfúrico 0.020 N.</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| <b>AZÚCARES REDUCTORES.</b> <del>A 5 mL de SR de citrato cúprico alcalino, agregar 1.0 mL de una solución saturada de la muestra (alrededor de 200 mg) y calentar durante 5 min dentro de un baño de agua en ebullición. Se forma un precipitado muy ligero.</del><br><b>Preparación de sulfato férrico.</b> Disolver 50 g de sulfato férrico en 500 mL de agua, añadir 200 mL de ácido sulfúrico y llevar a un volumen de 1 000.0 mL con agua.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>Procedimiento.</b> Disolver 7.0 g de la muestra en 13 mL de agua. Añadir 40 mL de SR de Reactivo de Fehling, calentar a ebullición durante 3 minutos y dejar en reposo 2 minutos. Se forma un precipitado. Filtrar a través de un filtro de vidrio sinterizado de 10–16 µm o 5–10 µm recubierto con tierra de diatomeas. Enjuagar el filtrado con agua caliente (entre 50 °C a 60 °C) hasta que los lavados dejen de ser alcalinos, desechar el filtrado. Disolver el precipitado con 20 mL de la preparación de sulfato férrico y filtrar. Recolectar el filtrado en un matraz Erlenmeyer y enjuagar el filtro con 20 mL de agua, combinar el filtrado y el lavado, calentar a 80 °C y valorar con SV permanganato de potasio 0.02 M, no se requiere más de 3.2 mL para cambiar el color de la solución de verde a rosado durante 10 segundos. |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Debe decir                   | Justificación*               |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|------|----------|------|--------------------------|------|---------|-----|----------|-----|--|--|
| <b>CONDUCTIVIDAD.</b> Máximo 20 µS/cm a 25 °C.<br><b>Procedimiento.</b> Disolver 20.0 g de la muestra en 50 mL de agua libre de dióxido de carbono (utilizar agua destilada a una temperatura entre 40 °C y 50 °C), transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con la misma. Dejar enfriar y medir la conductividad de la solución mientras se mezcla suavemente con un agitador magnético. |                              |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| <b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b><br>Fase móvil, Preparación de aptitud del sistema A, Preparación de aptitud del sistema B, Preparación de referencia B, Preparación de referencia C, Preparación de la muestra, Condiciones del equipo y Aptitud del sistema, realizar como se indica en la <i>Valoración</i> .                                                                                                  |                              |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| <b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia B, preparación de referencia C y preparación de la muestra, registrar la respuesta de los picos. Los tiempos de retención se indican en la siguiente <i>Tabla</i> :                                                                                                                                                            |                              |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| <table><tr><th>Impureza</th><th>Tiempo de retención relativo</th></tr><tr><td>Isomaltosa, primer pico</td><td>0.60</td></tr><tr><td>Maltitol</td><td>0.69</td></tr><tr><td>Isomaltosa, segundo pico</td><td>0.73</td></tr><tr><td>Manitol</td><td>1.0</td></tr><tr><td>Sorbitol</td><td>1.2</td></tr></table>                                                                                                    | Impureza                     | Tiempo de retención relativo | Isomaltosa, primer pico | 0.60 | Maltitol | 0.69 | Isomaltosa, segundo pico | 0.73 | Manitol | 1.0 | Sorbitol | 1.2 |  |  |
| Impureza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tiempo de retención relativo |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| Isomaltosa, primer pico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0.60                         |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| Maltitol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0.69                         |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| Isomaltosa, segundo pico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0.73                         |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| Manitol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1.0                          |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |
| Sorbitol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1.2                          |                              |                         |      |          |      |                          |      |         |     |          |     |  |  |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| El límite de descarte no es más de 0.05 % para cualquier pico no mayor que el área del pico principal de la preparación de referencia C. Para sorbitol no es más de 2.0 % para cualquier pico no mayor que el área del pico principal de la preparación de referencia B. La suma de Isomaltosa y maltitol no es más de 2.0 % para cualquier pico no mayor que el área del pico principal de la preparación de referencia B. Para cada impureza no especificada no es más de 0.10 % y no más de dos veces el área del pico principal obtenido en la preparación de referencia C. Para las impurezas totales no es más de 2.0 % para cualquier pico no mayor que el área del pico principal de la preparación de referencia B. |            |                |
| <b>NIQUEL.</b> No más de 1 µg/g.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Preparación de la muestra.</b> Pesar 10.0 g de la muestra y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, añadir 30 mL de SR de ácido acético diluido, agregar 20 mL de agua, agitar hasta disolver y llevar a volumen con agua. Agregar 2.0 mL de una solución de pirrolidinaditiocarbamato de amonio a una concentración de 10 g/L y 10.0 mL de metilisobutilcetona saturada con agua, agitar durante 30 segundos y proteger de la luz. Dejar separar las fases y utilizar la capa de metil isobutilcetona.                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Preparación del blanco.</b> Realizar como se indica en la preparación de la muestra y omitir el manitol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>Preparaciones de referencia.</b> Realizar tres soluciones como la preparación de la muestra y añadir respectivamente 0.5, 1.0 y 1.5 mL de una solución de níquel a una concentración de 10 ppm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| <b>Condiciones del equipo.</b> Espectrofotómetro de absorción atómica, lámpara de níquel cátodo hueco y flama aire-acetileno.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>Procedimiento.</b> Realizar la lectura a 232.0 nm. Colocar la preparación del blanco y ajustar a cero, realizar la lectura de las preparaciones de referencia y de la muestra, enjuagar con agua entre cada medición y revisar que la lectura regrese a cero con el blanco. Graficar las absorbancias de las preparaciones de referencia y de la preparación de la muestra en función de la concentración de níquel. Extrapolar la línea y obtener la concentración de níquel en la preparación de la muestra. |            |                |
| <b>PÉRDIDA POR SECADO.</b> MGA 0671. No más del <del>0.3</del> 0.5 %. Secar a 105 °C durante 4 h. Utilizar 1.000 g de muestra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>ARSÉNICO.</b> MGA 0111, Para compuestos orgánicos. No más de 1.0 ppm.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| <b>METALES PESADOS.</b> MGA 0561, Método I. No más de 5 ppm. Utilizar 5.0 g de muestra y preparar la solución control con 2.5 mL de SRef de plomo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| <b>LÍMITES MICROBIANOS.</b> MGA 0571. La cuenta total de microorganismos <del>mesófilos</del> mesofílicos aerobios no es mayor de <del>400 bacterias</del> 1 000 UFC/g y no más de 100 UFC/g para hongos filamentosos y levaduras <del>por gramo</del> , determinado                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |





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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| por cuenta en placa. Libre de <del>E.</del> <i>Escherichia coli</i> y especies de <i>Salmonella</i> .<br>Para preparaciones farmacéuticas parenterales la cuenta total de organismos mesófilos aerobios no es mayor de 100 UFC/g.                                                       |            |                |
| <b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316. No más de 4 UE/g en formas farmacéuticas parenterales que tengan una concentración de manitol menor de 100 g/L y no más de 2.5 UE/g en formas farmacéuticas parenterales que tengan una concentración de manitol igual o superior de 100 g/L. |            |                |
| <b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR.                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| <b>Fase móvil.</b> Agua desgasificada.                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| <del>Solución</del> <b>Preparación para aptitud del sistema A.</b><br>Preparar una solución de sorbitol y de SRef de manitol <del>que contenga 4.8 mg/mL a una concentración de 25.0 mg/mL. de cada uno.</del>                                                                          |            |                |
| <b>Preparación para aptitud del sistema B.</b><br>Preparar una solución de maltitol y de isomaltosa a una concentración de 1.0 mg/mL.                                                                                                                                                   |            |                |
| <del>Solución de referencia.</del> Preparar una solución que contenga 4.8 mg/mL de SRef de manitol.                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <del>Solución de la muestra.</del> Preparar una solución que contenga 4.8 mg/mL de la muestra.                                                                                                                                                                                          |            |                |
| <b>Preparación de referencia A.</b> Preparar una solución que contenga 50.0 mg/mL de SRef de manitol.                                                                                                                                                                                   |            |                |
| <b>Preparación de referencia B.</b> Transferir 2.0 mL de la preparación de la muestra y llevar a volumen con agua a 100.0 mL.                                                                                                                                                           |            |                |





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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>Preparación de referencia C.</b> Transferir 0.5 mL de la preparación de referencia B y llevar a volumen con agua hasta 20.0 mL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| <b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 50.0 mg/mL de la muestra de manitol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| <b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de índice de refracción que se pueda mantener a <del>una</del> temperatura constante <del>para el detector</del> a 40 °C; con una columna de <del>4 mm x 25 cm</del> 7.8 mm x 30 cm empacada con L19; temperatura de la columna entre <del>30 y 85 °C</del> 85 ± 2 °C, <del>controlada dentro de ± 2 °C de la temperatura seleccionada</del> ; velocidad de flujo de 0.5 mL/min.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| <b>Aptitud del sistema.</b> <del>Inyectar 20 µL de solución de referencia y registrar la respuesta de los picos; inyectar de manera similar la solución para aptitud del sistema y registrar. La resolución entre los picos del sorbitol y del manitol de la solución para aptitud del sistema no es menor de 2.0. El coeficiente de variación para la réplica de las inyecciones de la solución de referencia no es mayor de 2.0 %.</del><br>Inyectar 20 µL de la preparación de aptitud del sistema A, preparación de aptitud del sistema B y de las preparaciones de referencia B y C, registrar la respuesta de los picos. El tiempo de retención aproximado para manitol es de 20 min. La resolución entre los picos del sorbitol, manitol y la |            |                |



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

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| preparación para aptitud del sistema A no es menos de 2.0.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| <b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la <del>solución</del> preparación de referencia A y de la preparación de la muestra, registrar la respuesta de los picos.<br>Calcular el porcentaje de manitol en la muestra tomada, con la siguiente fórmula:                                                                                                                                                                                        |            |                |
| $100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| Donde:<br>$A_m$ = Área bajo el pico obtenido de la preparación de la muestra.<br>$A_{ref}$ = Área bajo el pico obtenido de la preparación de referencia A.<br>$C_{ref}$ = Concentración, <del>en miligramos por mililitro del de la SR</del> ref del manitol en la preparación de referencia A, en miligramos por mililitro.<br>$C_m$ = Concentración, <del>en miligramos por mililitro</del> de la preparación de la muestra, en miligramos por mililitro. |            |                |
| <b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.<br><b>Nota:</b> si se va a utilizar en soluciones parenterales, debe cumplir además con las pruebas de <i>Límites microbianos</i> y <i>Endotoxinas bacterianas</i> .                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <b>MARBETE.</b> La etiqueta debe indicar si la sustancia es adecuada para preparaciones farmacéuticas parenterales y la concentración de endotoxinas bacterianas.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |

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