

"2021, Año de la Independencia"

**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 mayo y hasta el 30 de junio de 2021, 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.

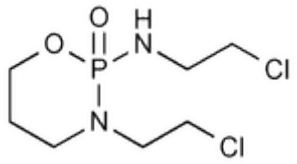
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Institución o empresa:** \_\_\_\_\_  
**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Cargo:** \_\_\_\_\_  
**Dirección:** \_\_\_\_\_  
**Correo electrónico:** \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>IFOSFAMIDA</b>		
		
<p><math>C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P</math> MM 261.09</p> <p>2-óxido de (RS)-N,3-bis(2-cloroetil)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amina</p> <p>[3778-73-2]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de cloranfenicol, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> SRef de Ifosfamida</p>		
<p>Nota: Citotóxico. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino, blanco a ligeramente amarillento, o cristales finos, higroscópico. Se descompone en solución.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en agua, muy soluble en metanol, diclorometano y en alcohol.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> 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 Ifosfamida.		
<b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
<b>pH. MGA 0701.</b> Entre 4.0 y 7.0. Determinar en una solución al 10 % de la muestra en agua libre de dióxido de carbono.		
<b>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.</b> Preparar una solución al 10 % de la muestra, en solución agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II.</b> El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de referencia Y7.		
<b>ACIDEZ O ALCALINIDAD.</b>		
<b>Solución de prueba.</b> Transferir 5 mL de la preparación obtenida en la prueba de <i>Rotación óptica</i> adicionar a un matraz volumétrico de 50 mL		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
y llevar a volumen con agua libre de dióxido de carbono.		
<b>Procedimiento.</b> Tomar 10 mL de la solución de prueba y adicionar 0.1 mL de SI de rojo de metilo requiere de no más de 0.1mL de ácido clorhídrico 0.01 M para que se observe el vire a color rojo del indicador. Tomar nuevamente 10 mL de la solución de prueba y adicionar 0.1 mL de SI de Fenoltaleína, requiere de no más de 0.3 mL de Hidróxido de sodio 0.01 M para que se para que se observe el vire a color rojo del indicador		
<b>ROTACIÓN ÓPTICA.</b> MGA 0771, Específica. Entre - 0.10° y + 0.10°. Emplear una solución que contenga 10.0 mg/mL de la muestra, en agua libre de dióxido de carbono		
<b>CLORURO IÓNICO.</b> MGA 0991.Potenciometría.		
<b>Preparación de referencia de cloruro de sodio.</b> Transferir 118.7 mg de cloruro de sodio a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver y llevar a volumen con agua.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Transferir 2.0 g de muestra a un vaso de precipitados y preparar de acuerdo a lo indicado en el procedimiento.		
<b>Procedimiento.</b> Transferir 10 mL de la preparación de referencia de cloruro de sodio, a un vaso de precipitados y la muestra recién pesada y adicionar por separado 90 mL de agua y 10 mL de ácido acético, valorar ambas soluciones con SV nitrato de plata 0.01 N (preparado el día de su uso), determinar el punto final potenciométricamente utilizando un electrodo de plata – cloruro de plata.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular la diferencia de volumen, $V$ , de SV de nitrato de plata 0.01 N SV consumido entre las dos determinaciones, la diferencia no es mayor a 0.1 mL que corresponde a no más de 0.18 de cloruro iónico.		
$V_1 - V_2 = V$		
Donde:		
$V_1$ = Volumen, de SV de nitrato de plata 0.01 N consumido por la preparación de referencia.		
$V_2$ = Volumen, de SV de nitrato de plata 0.01 N consumido por la preparación de muestra.		
<b>FOSFATO INSOLUBLE EN CLOROFORMO.</b> MGA 0361. No más de 0.0415%.		
<b>Nota:</b> Preparar todas las soluciones el día de la prueba.		
<b>Solución de molibdato de amonio.</b> Mezclar cuidadosamente las siguientes soluciones.		
<b>Solución 1.</b> Disolver 25 g de molibdato de amonio con 300 mL de agua.		
<b>Solución 2.</b> Con cuidado agregar 75 mL de ácido sulfúrico a 100 mL de agua, enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua hasta 200 mL.		
<b>Solución de hidroquinona.</b> Transferir a un matraz volumétrico 100 mL, 0.5 g de hidroquinona disolver y llevar a volumen con agua, adicionar una gota de ácido sulfúrico concentrado. Si esta solución se oscurece, desecharla y preparar una nueva solución		
<b>Solución de sulfito de sodio.</b> Preparar una solución que contenga 200 mg/mL de sulfito de sodio en agua.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de referencia concentrada de fósforo.</b> Preparar una solución que contenga 0.1824 g/L de fosfato monobásico de potasio.</p>		
<p><b>Preparación de referencia diluida de fósforo.</b> A partir de la solución de referencia concentrada preparar una solución que contenga 18.24 µg/mL de fosfato monobásico de potasio.</p>		
<p><b>Preparación de referencia de fósforo.</b> Preparar a partir de la preparación de referencia diluida de fósforo una solución que contenga 1.824 µg/mL de fosfato monobásico de potasio.</p>		
<p><b>Preparación de muestra.</b> Transferir 1.0 g de muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con agua. Transferir una alícuota de 10 mL de esta solución a un embudo de separación, adicionar 5 mL de agua y 15 mL de cloroformo, agitar vigorosamente durante 30 segundos, permitir que las capas se separen y descartar la capa inferior. Repetir por cuatro veces más, siempre desechando la capa inferior después de cada extracción. Transferir la capa acuosa a un matraz Erlenmeyer y lavar el embudo de separación con dos porciones de 5 mL de agua cada una y recoger los lavados acuosos en el mismo matraz. Agregar 3 mL de ácido sulfúrico y calentar con cuidado, bajo campana de extracción hasta observar humo blanco. Retirar el matraz del calor y adicionar 0.6 mL de peróxido de hidrógeno, con agitación suave, calentar nuevamente hasta observar nuevamente humo blanco. En caso de no observar una solución incolora, repetir la adición de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>peróxido de hidrógeno y el calentamiento hasta obtener una solución incolora. Permitir enfriar a temperatura ambiente, agregar 25 mL de agua y 10 mL de hidróxido de amonio con cuidado. Permitir enfriar a temperatura ambiente, agregar 2 gotas de SI de fenoltaleína y a continuación adicionar gota a gota ácido clorhídrico hasta no observar más el color rosa, transferir esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con agua.</p>		
<p><b>Blanco.</b> Transferir 3 mL de ácido sulfúrico a un segundo matraz Erlenmeyer, agregar 0.6 mL de peróxido de hidrógeno y proceder como se indica para la <i>Preparación de muestra</i>, a partir de ... calentar con cuidado, bajo campana de extracción.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Transferir por separado 15 mL de la preparación de la muestra, 15 mL del blanco y 15 mL de la preparación de referencia de fósforo a dos matraces volumétricos de 25 mL, adicionar 2.5 mL de la solución de molibdato de amonio a cada matraz, agitar con rotación suave y dejar reposar la solución durante 30 segundos. Adicionar inmediatamente a cada matraz 2.5 mL de solución de hidroquinona y 2.5 mL de la solución de sulfito de sodio, llevar a volumen con agua, mezclar y reposar por 30 minutos. Determinar la absorbancia de cada preparación a la longitud de onda de máxima absorbancia aproximadamente 730 nm, utilizando el blanco para colocar el espectrofotómetro en cero. Calcular el porcentaje de fósforo insoluble en cloroformo en la porción de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
la muestra de ifosfamida tomada, por medio de siguiente fórmula:		
$100 \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
$C_{ref}$ = Concentración en microgramos por mililitro de fósforo en la preparación de referencia.		
$C_m$ = Concentración en miligramos de la ifosfamida tomada para la preparación de la muestra.		
$A_m$ = Absorbancia de la preparación de la muestra.		
$A_{ref}$ = Absorbancia de la preparación de referencia.		
<b>CLORHIDRATO DE 2-CLOROETILAMINA. MGA 0241, CG. No más de 0.25 %</b>		
<b>Preparación de referencia.</b> Prepara una solución de 2-cloroetilamina en <i>N,N</i> -dimetilacetamida que contenga una concentración de 0.025 mg por mL.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Transferir 0.10 g de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL conteniendo 10 mL de <i>N,N</i> -dimetilacetamida disolver y llevar a volumen con agua.		
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización a la flama y columna de 1.8 m × 2.0 mm con empaque G16, y conteniendo hidróxido de potasio al 2 % sobre soporte S1A tamaño de 80 a 100 mallas para la partícula. Las temperaturas son: columna 140 °C,		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
inyector 200 °C y detector 250 °C. Gas acarreador: nitrógeno a una velocidad de flujo de 40 mL/min.		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 1 µL de la preparación de referencia y 1 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir el área de los picos respuesta correspondiente a clorhidrato de 2-cloroetilamina. Calcular el porcentaje de clorhidrato de 2-cloroetilamina en la porción de la muestra de ifosfamida, a través de la fórmula:		
$100 \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
$C_{ref}$ = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de 2-cloroetilamina en la preparación de referencia.		
$C_m$ = Concentración en miligramos en mililitro de ifosfamida en la preparación muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de clorhidrato de 2-cloroetilamina en la preparación de referencia		
$A_m$ = Área bajo el pico de clorhidrato de 2-cloroetilamina en la preparación de la muestra		
<b>AGUA. MGA 0041, Titulación directa.</b> No más de 0.3 %.		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Nota:</b> Prepara todas las soluciones el día de su uso, no se deberán conservar por más de 24 h.		
<b>Fase móvil:</b> Agua: Acetonitrilo (70:30)		



"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de referencia interna:</b> Transferir 50 mg de etilparabeno, a un matraz volumétrico de 100 mL y disolver con 25 mL, llevar a volumen con agua y mezclar.</p>		
<p><b>Preparación de referencia:</b> Transferir 15 mg de SRef de Ifosfamida, a un matraz volumétrico de 25 mL, adicionar 1.0 mL la preparación de referencia interna, disolver y llevar volumen con agua.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra:</b> Transferir 150 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 250 mL, agregar 10 mL de la preparación de referencia interna, diluir a volumen con agua y mezclar.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 195 nm y una columna L 1 de 5 µm de 3.9 mm × 30 cm; la velocidad de flujo es de 1.5 mL/minuto.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 25 µL de la preparación de referencia desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. La resolución entre la ifosfamida y el etilparabeno no es menor de 6.0 y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones, no es mayor de 2.0 %.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 25 µL de la Preparación de referencia y 25 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$100 \left( \frac{R_m}{R_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
Donde:		
$R_m$ = Cociente de la respuesta del pico de ifosfamida y la referencia interna (etilparabeno) en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
$R_{ref}$ = Cociente de la respuesta del pico de ifosfamida y la referencia interna (etilparabeno) en el cromatograma con la preparación de referencia		
$C_{ref}$ = Concentración de ifosfamida en miligramos por mililitro en la preparación de referencia de Ifosfamida.		
$C_m$ = Concentración miligramos por mililitro de ifosfamida en la preparación de la muestra.		
<b>Nota:</b> si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de <i>Esterilidad</i> y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de <i>Endotoxinas bacterianas</i> .		
<b>ESTERILIDAD.</b> MGA 0381, Método de filtración de membrana. Cumple los requisitos.		
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316. No más de 0.125 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases herméticos.		

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