

"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.

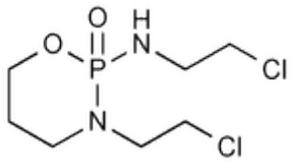
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

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

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino, blanco a ligeramente amarillento, o cristales finos, higroscópico. Se descompone en solución.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua, muy soluble en metanol, diclorometano y en alcohol.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. 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 Ifosfamida.		
B. MGA 0241, CLAR. 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.		
pH. MGA 0701. Entre 4.0 y 7.0. Determinar en una solución al 10 % de la muestra en agua libre de dióxido de carbono.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Preparar una solución al 10 % de la muestra, en solución agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. 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.		
ACIDEZ O ALCALINIDAD.		
Solución de prueba. 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.		
Procedimiento. 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		
ROTACIÓN ÓPTICA. 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		
CLORURO IÓNICO. MGA 0991.Potenciometría.		
Preparación de referencia de cloruro de sodio. Transferir 118.7 mg de cloruro de sodio a un matraz volumétrico de 200 mL, disolver y llevar a volumen con agua.		
Preparación de la muestra. Transferir 2.0 g de muestra a un vaso de precipitados y preparar de acuerdo a lo indicado en el procedimiento.		
Procedimiento. 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.		
FOSFATO INSOLUBLE EN CLOROFORMO. MGA 0361. No más de 0.0415%.		
Nota: Preparar todas las soluciones el día de la prueba.		
Solución de molibdato de amonio. Mezclar cuidadosamente las siguientes soluciones.		
Solución 1. Disolver 25 g de molibdato de amonio con 300 mL de agua.		
Solución 2. Con cuidado agregar 75 mL de ácido sulfúrico a 100 mL de agua, enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua hasta 200 mL.		
Solución de hidroquinona. 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		
Solución de sulfito de sodio. Preparar una solución que contenga 200 mg/mL de sulfito de sodio en agua.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia concentrada de fósforo. Preparar una solución que contenga 0.1824 g/L de fosfato monobásico de potasio.</p>		
<p>Preparación de referencia diluida de fósforo. A partir de la solución de referencia concentrada preparar una solución que contenga 18.24 µg/mL de fosfato monobásico de potasio.</p>		
<p>Preparación de referencia de fósforo. 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>Preparación de muestra. 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>Blanco. 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>Procedimiento. 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.		
CLORHIDRATO DE 2-CLOROETILAMINA. MGA 0241, CG. No más de 0.25 %		
Preparación de referencia. Prepara una solución de 2-cloroetilamina en <i>N,N</i> -dimetilacetamida que contenga una concentración de 0.025 mg por mL.		
Preparación de la muestra. 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.		
Condiciones del equipo. 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.		
Procedimiento. 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		
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 0.3 %.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Nota: Prepara todas las soluciones el día de su uso, no se deberán conservar por más de 24 h.		
Fase móvil: Agua: Acetonitrilo (70:30)		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia interna: 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>Preparación de referencia: 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>Preparación de la muestra: 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>Condiciones del equipo. 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>Aptitud del sistema. 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>Procedimiento. 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.		
Nota: 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> .		
ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración de membrana. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.125 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos.		

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