

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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.

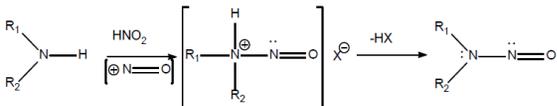
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
MGA 0612. DETERMINACIÓN DE NITROSAMINAS EN FÁRMACOS Y PREPARADOS FARMACÉUTICOS		
Las nitrosaminas son un grupo de moléculas con potencial efecto cancerígeno, que tienen la estructura química de un grupo nitro unido a una amina (R1N-(R2)-N=O), y que resultan de la reacción en medio ácido del grupo nitro (ácido nítrico o sales de nitritos) con aminas primarias, secundarias y terciarias, así como también con las sales de amonio cuaternarias.		
		
<i>Figura 0612.1.</i>		
Estas moléculas no son tóxicas por sí mismas, pero en las células de mamíferos sufren de un proceso metabólico que conduce a la formación de		

"2021, Año de la Independencia"

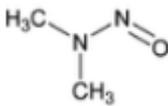
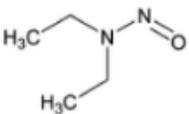
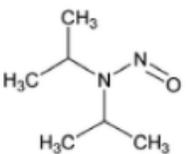
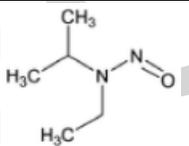
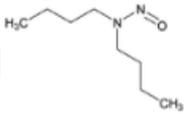
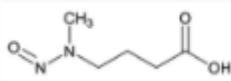
Dice	Debe decir	Justificación*
<p>las sales de diazonio, altamente reactivas con el material genético celular. Esta condición biológica significa un riesgo para la salud humana y obliga a evaluar la presencia de estas moléculas a un valor límite con base en la dosis administrada en un preparado farmacéutico.</p>		
<p>Lo anterior implica realizar un análisis previo del riesgo de su presencia en el fármaco o en el preparado farmacéutico, identificar las principales fuentes de formación de nitrosaminas, las cuales son:</p>		
<p>Durante la síntesis del principio activo, donde se vea involucrado un grupo amino y ácido nítrico o sales de nitritos. De tal forma que, mientras más compleja sea la estructura molecular del fármaco, mayor será la diversidad de nitrosaminas que potencialmente se pueden formar.</p>		
<p>En el reciclaje de algunos disolventes durante los procesos de purificación, que se hayan contaminado previamente.</p>		
<p>En la adición de azida de sodio como conservador en materias primas a granel.</p>		
<p>Durante los procesos de acondicionamiento con materiales plásticos termo-modelados, donde el calor generado y el contacto del preparado farmacéutico con el empaque primario puede generar la interacción fármaco-polímero.</p>		
<p>Por tanto, se debe considerar que durante un tratamiento farmacoterapéutico convencional, un individuo podrá estar expuesto a la ingesta de nitrosaminas aportadas por diferentes fármacos, y</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*			
que el consumo total podría ser aditivo y tóxico para el organismo.					
Este método general tiene por objetivo la identificación y cuantificación del mayor número de nitrosaminas nuevas o no reportadas (Veáse <i>tabla 0612.1</i>), por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrometría de masas triple cuadrupolo (LC-MS/MS) con una resolución de masa mayor a 25000 y una exactitud de masa menor que 15 ppm. Además, se describen las condiciones de separación, identificación y cuantificación que podrá ser empleado en cualquier muestra siempre y cuando el proceso de extracción sea estudiado y validado previamente.					
Las condiciones analíticas propuestas en el presente MGA mediante los métodos I y II son el punto de partida para la implementación de la técnica analítica finalmente empleada, y podrán ser optimizadas y en todos los casos validada por cada laboratorio que realice el análisis; dando alcance a las matrices diversas (todas las posibles mezclas de aditivos en cada preparado, así como a la interacción con su envase o empaque). Lo anterior, debido a la naturaleza compleja de la detección por espectrometría de masas y a la composición y características de la muestra a analizar.					
<i>Tabla 0612.1.</i>					
Nombre común y químico	Acrónimo	No. CAS	Estructura	Fórmula química	Peso molecular



"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir		Justificación*
Nitrosodimetilamina N-Metil-N-nitrosometanamina	NDMA	62-75-9	 C ₂ H ₆ N ₂ O 74.08
Nitrosodietilamina N-Etil-N-nitrosoetanamina	NDEA	55-18-5	 C ₄ H ₁₀ N ₂ O 102.14
Nitroso- diisopropilamina N-isopropil-N-nitrosoisopropilamina	NDIPA	601-77-4	 C ₆ H ₁₄ N ₂ O 130.19
Nitrosoetilisopropilamina N-Butil-N-nitroso-1-btanamina	NEIPA	16339-04-1	 C ₅ H ₁₂ N ₂ O 116.16
Nitrosodibutilamina N-Butil-N-nitroso-1-butanamina	NDBA	924-16-3	 C ₈ H ₁₈ N ₂ O 158.25
Nitrosometilaminobutírica Ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico	NMBA	61445-55-4	 C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₃ 146.15

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*														
<p>Los límites permitidos de nitrosaminas estarán especificados en la monografía individual de cada fármaco y preparado farmacéutico con potencial riesgo de contener estas moléculas; la especificación deberá estar basada en la ingesta diaria permitida de las mismas, de acuerdo con el esquema terapéutico establecido para cada medicamento. La <i>tabla 0612.2</i> muestra los límites que se ha determinado son aceptables de ingesta por día para distintas nitrosaminas.</p>																
<p><i>Tabla 0612.2.</i> Límites aceptables de ingesta para NMDA, NDEA, NDIPA, NEIPA, NDBA y NMBA en fármacos y preparados farmacéuticos.</p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="142 799 304 846">Nitrosamina</th> <th data-bbox="338 799 695 867">Límites de ingesta aceptable (ng/día)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="184 873 268 902">NMDA</td> <td data-bbox="499 873 533 902">96</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 911 268 940">NDEA</td> <td data-bbox="485 911 548 940">26.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 948 268 977">NDIPA</td> <td data-bbox="499 948 533 977">96</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 985 268 1015">NEIPA</td> <td data-bbox="485 985 548 1015">26.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 1023 268 1052">NDBA</td> <td data-bbox="485 1023 548 1052">26.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="184 1060 268 1089">NMBA</td> <td data-bbox="485 1060 548 1089">26.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ El límite de ingesta diaria a un compuesto como NMDA, NDEA, NDIPA, NEIPA, NDBA y NMBA que se aproxima a un riesgo de cáncer de 1:100, 000 después de 70 años de exposición.</p> <p>² La conversión del límite de ingesta diaria en ppm varía según el producto y se calcula con base en la dosis máxima diaria (MDD) de un medicamento, como se refleja en la etiqueta del medicamento (ppm = AI (ng) / MDD (mg)).</p>	Nitrosamina	Límites de ingesta aceptable (ng/día)	NMDA	96	NDEA	26.5	NDIPA	96	NEIPA	26.5	NDBA	26.5	NMBA	26.5		
Nitrosamina	Límites de ingesta aceptable (ng/día)															
NMDA	96															
NDEA	26.5															
NDIPA	96															
NEIPA	26.5															
NDBA	26.5															
NMBA	26.5															

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*					
<p>La cuantificación de nitrosaminas en las muestras de análisis está basada en la comparación puntual contra una preparación de referencia inyectada al sistema cromatográfico de manera repetida. Para tal fin, cada laboratorio deberá validar la linealidad del método en un intervalo de cuantificación de 1 a 25 ng/mL, empleando una fuente de ionización por electro-spray en modo positivo, considerando las relaciones masa/carga de los iones precursores y los iones fragmento de acuerdo con la tabla 0612.3, ajustar el ancho de pico espectral a 0.75 uma para evitar confusión con los isóbaros, y permitir la integración total de los picos cromatográficos que presenten hombros o coleo debido a la presencia de los confórmeros en algunas nitrosaminas.</p>							
<p>Tabla 0612.3.</p>							
	<p>Impureza</p>	<p>NDMA</p>	<p>NMBA</p>	<p>NDEA</p>	<p>NEIPA</p>	<p>NDIPA</p>	<p>NDBA</p>
	<p>m/z⁺</p>	<p>75.10 > 43.16</p>	<p>147.10 > 117.00</p>	<p>102.83 > 75.08</p>	<p>117.10 > 75.10</p>	<p>131.11 > 47.00</p>	<p>159.14 > 57.20</p>
<p>MÉTODO I. Determinación de nitrosaminas en metformina y bloqueadores de receptor a Angiotensina-2 (<i>sartanes</i>) por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas triple cuadrupolo.</p>							
<p>El presente método tiene por objetivo la cuantificación de NMDA, NDEA, NEIPA, NDIPA,</p>							

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
<p>NDBA y NMBA tanto en la materia prima de los fármacos, como en los preparados farmacéuticos correspondientes en la forma de sus productos terminados.</p> <p>Fase móvil</p> <p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:1000).</p> <p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Metanol (1:1000).</p> <p>Nota: Para la solución B, se puede utilizar otro disolvente como el acetonitrilo que iguale o mejore la separación de los picos cromatográficos. Realizar el análisis cromatográfico empleando el gradiente de elución descrito en la <i>tabla 0612.4</i>.</p>																													
<i>Tabla 0612.4.</i>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>1.5</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>7.0</td><td>45</td><td>55</td></tr> <tr><td>17.0</td><td>45</td><td>55</td></tr> <tr><td>17.1</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>21.0</td><td>10</td><td>90</td></tr> <tr><td>21.1</td><td>90</td><td>10</td></tr> <tr><td>25.0</td><td>90</td><td>10</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	90	10	1.5	90	10	7.0	45	55	17.0	45	55	17.1	10	90	21.0	10	90	21.1	90	10	25.0	90	10		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																											
0	90	10																											
1.5	90	10																											
7.0	45	55																											
17.0	45	55																											
17.1	10	90																											
21.0	10	90																											
21.1	90	10																											
25.0	90	10																											
<p>Diluyente y Blanco de reactivos. Metanol grado espectrométrico, o algún otro disolvente grado espectrométrico en el cual las nitrosaminas sean solubles.</p>																													

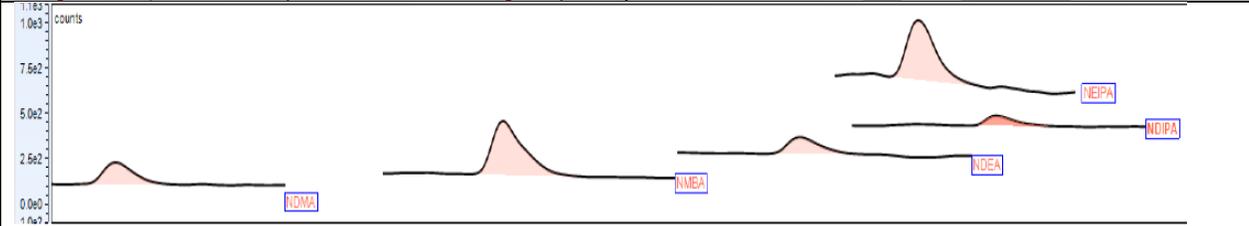
"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*														
<p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Mezcla de metanol: agua (80:20) con ácido fórmico al 0.1 % v/v.</p> <p>Solución madre de referencia. Preparar la solución madre de la mezcla de nitrosaminas a partir de los estándares comerciales disponibles, en el volumen adecuado de diluyente a fin de obtener las siguientes concentraciones indicadas en la siguiente tabla:</p>																
<p><i>Tabla 0612.5. Mezcla de estándares (solución madre)</i></p>																
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="205 722 401 792">Nitrosamina</th> <th data-bbox="443 722 646 792">Concentración (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 800 359 829">NDMA</td> <td data-bbox="512 800 562 829">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 834 359 863">NDEA</td> <td data-bbox="512 834 562 863">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 868 359 898">NEIPA</td> <td data-bbox="512 868 562 898">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 902 359 932">NDIPA</td> <td data-bbox="512 902 562 932">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 937 359 966">NDBA</td> <td data-bbox="512 937 562 966">100</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 971 359 1000">NMBA</td> <td data-bbox="512 971 562 1000">200</td> </tr> </tbody> </table>	Nitrosamina	Concentración (ng/mL)	NDMA	100	NDEA	100	NEIPA	100	NDIPA	100	NDBA	100	NMBA	200		
Nitrosamina	Concentración (ng/mL)															
NDMA	100															
NDEA	100															
NEIPA	100															
NDIPA	100															
NDBA	100															
NMBA	200															
<p>Preparación de la solución de referencia de trabajo. Transferir exactamente una alícuota de 1.0 mL de la solución madre a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar al aforo, preparar diariamente.</p> <p>Preparación de la muestra. Tomar el peso equivalente de 100 mg de principio activo en polvo o triturar una cantidad apropiada de tabletas de manera que al disolver su contenido en 5 mL de diluyente se obtenga una concentración final de 20 mg/mL, mezclar por un minuto usando un mezclador tipo vórtice. Agitar la muestra durante</p>																

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>40 minutos con un agitador mecánico y centrifugar por 15 minutos a 4500 rpm. Filtrar el sobrenadante a través de filtro de jeringa con membrana de 0.22 µm, se debe verificar que el filtro sea compatible con el diluyente empleado, descartar los primeros mililitros y colocar en un vial para cromatografía. Condiciones del equipo. Columna de 3.0 mm × 15 cm, empacada con L1 de 2.5 µm. Temperatura de la columna de 40 °C. Velocidad de flujo de 0.6 mL/min y la temperatura de las muestras mantenerlas a 8 °C. Nota: los parámetros de operación como las temperaturas del capilar y gases de soporte se debe ajustar a la marca del equipo y condiciones del laboratorio.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras de la preparación de referencia; el coeficiente de variación para cada una de las nitrosaminas no debe ser mayor que 10.0 %.</p>		
<p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, la preparación de referencia de la mezcla de estándares en un volumen adecuado y posteriormente la preparación de la muestra.</p>		
<p>Las áreas de cada uno de los picos cromatográficos extraídos de los correspondientes canales de las relaciones masa/carga se utilizan para la cuantificación de las correspondientes nitrosaminas. Es importante considerar que, dependiendo del tipo de columna cromatográfica de fase reversa empleada, tanto la NMBA como la</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NEIPA pueden aparecer como picos dobles, debido a la presencia de confómeros <i>syn</i> y <i>anti</i>, los cuales deberán ser integrados como un solo pico.</p>		
<p>Calcular la concentración de las diferentes impurezas empleando la siguiente fórmula:</p>		
$\text{Nitrosamina ng/mg (ppm)} = \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde: A_m = Área del pico de nitrosamina en la muestra A_{Sref} = Área promedio (n = 6) del correspondiente pico de nitrosamina en 6 inyecciones consecutivas de la solución de la mezcla de los estándares. C_{Sref} = Concentración de la nitrosamina correspondiente en la solución de mezcla de estándares (ng/mL). C_m = Concentración nominal del principio activo, en miligramos por mililitro (alrededor de 20 mg/mL).</p>		
		
<p>Figura 0612.2. Cromatograma ejemplo correspondiente a la elución de la mezcla de estándares de nitrosaminas.</p>		
<p>Método II. Determinación de las nitrosaminas en metformina y bloqueadores de receptor a Angiotensina-2 (<i>sartanes</i>) por cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución acoplado a</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>espectrometría de masas triple cuadrupolo.</i> Las condiciones de preparación de las soluciones de referencia y preparación de la muestra, así como las consideraciones para la cuantificación son las mismas que en el <i>método 1</i></p>		
<p>Fase móvil</p>		
<p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:1000).</p>		
<p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Acetonitrilo (1:1000).</p>		
<p>Realizar el análisis cromatográfico de manera isocrática, empleando una mezcla 90:10 v/v de Solución A y solución B, o utilizar una mezcla de solución A y solución B que permita la separación de picos.</p>		
<p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Mezcla de metanol: agua (80:20) con ácido fórmico al 0.1 % v/v.</p>		
<p>Solución de purga de las líneas del equipo: Metanol 100%.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Columna de 2.1 mm × 10 cm, empacada con L1 de 1.7 µm. Temperatura de la columna de 30 °C. Velocidad de flujo de 0.3 mL/min y la temperatura de las muestras mantenerlas a 20 °C.</p>		
<p>Nota: Para la solución B, se puede utilizar otro disolvente como el acetonitrilo que iguale o mejore la separación de los picos cromatográficos.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras de la preparación de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
referencia; el coeficiente de variación no debe ser mayor que 10.0 %.																							
Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de la preparación de referencia y posteriormente de la preparación de referencia.																							
Realizar el análisis cromatográfico empleando el gradiente de elución descrito en la <i>tabla 0612.6</i>																							
<i>Tabla 0612.6</i>																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>6.0</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>9.0</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>9.1</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>14.0</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	90	10	5.0	90	10	6.0	10	90	9.0	10	90	9.1	90	10	14.0	90	10		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	90	10																					
5.0	90	10																					
6.0	10	90																					
9.0	10	90																					
9.1	90	10																					
14.0	90	10																					
Calcular las partes por millón de cada una de las posibles nitrosaminas encontradas en la porción de polvo o tabletas tomada, de manera idéntica al <i>método I</i> .																							
Método III. Determinación de las nitrosaminas en ranitidina por <i>cromatografía de líquidos de alta resolución acoplado a espectrometría de masas triple cuadrupolo, empleando una fuente de ionización APCI en modo positivo, considerando las relaciones masa/carga de los iones precursores y los iones fragmento cuantificable y confirmatorio.</i>																							
Fase móvil																							

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución A. Mezcla de ácido fórmico: Agua (1:2000).</p>		
<p>Medir 250 µL de ácido fórmico y depositar en un matraz volumétrico de 500 mL, llevar a volumen con agua grado espectrométrico.</p>		
<p>Solución B. Mezcla de ácido fórmico: Metanol (1:2000).</p>		
<p>Medir 125 µL de ácido fórmico y depositar en un matraz volumétrico de 250 mL, llevar a volumen con metanol grado espectrométrico.</p>		
<p>Diluyente y blanco de reactivos. Metanol grado espectrométrico, o algún otro disolvente grado espectrométrico en el cual las nitrosaminas sean solubles.</p>		
<p>Mezclar 980 mL de agua de alta pureza grado reactivo con 20 mL de metanol grado espectrométrico.</p>		
<p>Solución de lavado de la jeringa del inyector. Medir 500 mL de metanol grado cromatográfico y mezclar con 500 mL de agua de alta pureza grado reactivo.</p>		
<p>Solución madre de referencia. Preparar la solución madre de la mezcla de nitrosaminas a partir de los estándares comerciales disponibles.</p>		
<p>Solución estándar de NDMA 2.00 mg/mL Diluir una alícuota del estándar equivalente a 5 mg en metanol grado espectrométrico y llevar a un volumen de 2.5 mL, tomar en cuenta la pureza y presentación del estándar.</p>		
<p>Solución estándar de NDEA 2.00 mg/mL</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*			
Diluir una alícuota del estándar equivalente a 5 mg en metanol grado espectrométrico y llevar a un volumen de 2.5 mL, tomar en cuenta la pureza y presentación del estándar.					
Solución estándar de NEIPA 6.25 mg/mL					
Disolver 25 mg de estándar en 4 mL de metanol grado espectrométrico, tomar en cuenta la pureza y presentación del estándar.					
Solución estándar de NDIPA 12.50 mg/mL					
Disolver 50 mg de estándar en 4 mL de metanol grado espectrométrico, tomar en cuenta la pureza y presentación del estándar.					
Solución estándar de NDIPA 200 µg/mL					
Tomar una alícuota de 160 µL de la disolución de estándar NDIPA de la concentración de 12.50 mg/mL y llevar a volumen de 10 mL con solución diluyente.					
Preparar la mezcla de estándares como se indica a continuación y llevar a aforo con el volumen adecuado de diluyente a fin de obtener las concentraciones indicadas en la siguiente tabla:					
<i>Tabla 0612.7</i>					
Mezcla de estándares	Concentración (mg/mL)	µL	Volumen final (mL)	Concentración (mg/mL)	Concentración final (ng/mL)
NDMA	2.00	100	100	0.0020	2000
NDEA	2.00	100		0.0020	2000
NEIPA	6.25	32		0.0020	2000
NDIPA	0.20	1000		0.0020	2000

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<p>Soluciones de Calibración. Tomar las alícuotas necesarias de la mezcla de estándares preparada en la <i>tabla 0612.7</i> y llevar a aforo con diluyente, para obtener las concentraciones de calibración indicadas en la siguiente tabla:</p>																				
<p><i>Tabla 0612.8. Estándares de calibración (Curva de Calibración)</i></p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 703 401 818">Nivel de Calibración</th> <th data-bbox="401 703 737 818">Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>2</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>3</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>20.0</td></tr> <tr><td>5</td><td>50.0</td></tr> <tr><td>6</td><td>80.0</td></tr> <tr><td>7</td><td>100.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>150.0</td></tr> </tbody> </table>	Nivel de Calibración	Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)	1	1.0	2	3.0	3	8.0	4	20.0	5	50.0	6	80.0	7	100.0	8	150.0		
Nivel de Calibración	Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)																			
1	1.0																			
2	3.0																			
3	8.0																			
4	20.0																			
5	50.0																			
6	80.0																			
7	100.0																			
8	150.0																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 818 401 818">Nivel de Calibración</th> <th data-bbox="401 818 737 818">Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>1.0</td></tr> <tr><td>2</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>3</td><td>8.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>20.0</td></tr> <tr><td>5</td><td>50.0</td></tr> <tr><td>6</td><td>80.0</td></tr> <tr><td>7</td><td>100.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>150.0</td></tr> </tbody> </table>	Nivel de Calibración	Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)	1	1.0	2	3.0	3	8.0	4	20.0	5	50.0	6	80.0	7	100.0	8	150.0		
Nivel de Calibración	Concentración de NDMA, NDEA, NEIPA, NDIPA (ng/mL)																			
1	1.0																			
2	3.0																			
3	8.0																			
4	20.0																			
5	50.0																			
6	80.0																			
7	100.0																			
8	150.0																			
<p>Solución de purga de las líneas del equipo. Mezclar 980 mL de agua de alta pureza grado reactivo tipo I con 20 ml de metanol grado espectrométrico.</p>																				
<p>Condiciones del equipo. Columna de 2.1 mm × 10 cm, empacada con L1 de 1.8 μm. Temperatura de la columna de 35 °C y flujo de 0.4 mL/min y la temperatura de las muestras mantenerlas a 15 °C.</p>																				

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo no menos de 5 muestras (7 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta; el coeficiente de variación no debe ser mayor que 10.0 %.</p>																													
<p>Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de cada una de las soluciones de referencia de calibración y posteriormente de la preparación de la muestra preparada como se indica en la monografía.</p>																													
<p style="text-align: center;"><i>Tabla 0612.9</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Tiempo (min)</th> <th style="text-align: center;">Solución A (%)</th> <th style="text-align: center;">Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">Inicial</td><td style="text-align: center;">98.0</td><td style="text-align: center;">2.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">2.30</td><td style="text-align: center;">98.0</td><td style="text-align: center;">2.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">8.00</td><td style="text-align: center;">70.0</td><td style="text-align: center;">30.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">13.50</td><td style="text-align: center;">70.0</td><td style="text-align: center;">30.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">14.00</td><td style="text-align: center;">95.0</td><td style="text-align: center;">5.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">16.00</td><td style="text-align: center;">95.0</td><td style="text-align: center;">5.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">16.50</td><td style="text-align: center;">98.0</td><td style="text-align: center;">2.0</td></tr> <tr><td style="text-align: center;">20.00</td><td style="text-align: center;">98.0</td><td style="text-align: center;">2.0</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	Inicial	98.0	2.0	2.30	98.0	2.0	8.00	70.0	30.0	13.50	70.0	30.0	14.00	95.0	5.0	16.00	95.0	5.0	16.50	98.0	2.0	20.00	98.0	2.0		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																											
Inicial	98.0	2.0																											
2.30	98.0	2.0																											
8.00	70.0	30.0																											
13.50	70.0	30.0																											
14.00	95.0	5.0																											
16.00	95.0	5.0																											
16.50	98.0	2.0																											
20.00	98.0	2.0																											
<p>Calcular la concentración de las diferentes impurezas empleando la siguiente fórmula:</p>																													
<p style="text-align: center;"><i>Nitrosaminas ppm (ng/mg)</i></p> $= \left(\frac{C_{\text{nitrosamina}}}{\left(\frac{PM}{V_{\text{solvente}}} \right)} \right)$																													

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