

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 2022, 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*
IOVERSOL. SOLUCIÓN INYECTABLE		
DESIGNACIÓN DEL PRODUCTO. Medios de contraste hidrosolubles no iónicos en concentraciones de 240, 300, 320 y 350 mg de yodo/mL. Ioversol.		
CLASIFICACIÓN DE DEFECTOS. Se consideran defectos críticos los siguientes: -Material extraño en el interior del producto. -Envase primario mal sellado, roto o abierto. Criterios de aceptación o rechazo El NCA para defectos críticos es de 0.25.		
ASPECTO. Solución de incolora a amarillo claro ligeramente viscosa, libre de partículas visibles.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981, Preparaciones parenterales. Contiene no menos del 100 % y no más de 110 % del volumen declarado en el marbete.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A. MGA 0351. Llenar una celda Infran-2 (o equivalente con un espesor de 0.01 a 0.02 mm) con la solución y de sulfuro de zinc con un espesor de 0.01 a 0.2 mm, con el inyectable, registrar el espectro infrarrojo en el intervalo de 4 000 a 600 cm^{-1}. Alternativamente, se puede utilizar un accesorio ATR horizontal. El espectro IR exhibe máximos sólo a las mismas longitudes de onda que la de una preparación de ioversol estándar de referencia.</p>		
<p>B. Adicionar 1 mL de muestra a Calentar aproximadamente 1 mL de Inyectable en un crisol; evaporar la muestra, calentar los residuos con un mechero. Se desprenden vapores violetas.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 6.0 y 7.4.</p>		
<p>METALES PESADOS. MGA 0561, Método I. No más de 0.002 %.</p> <p>Preparación de la muestra. Transferir una alícuota de la muestra, equivalente a 1 g de ioversol a un tubo Nessler de 50 mL, agregar 5 mL de agua desionizada.</p> <p>Preparación de referencia. De la solución estándar de plomo transferir una alícuota de 2 mL a un tubo Nessler de 50 mL, diluir con 5 mL de agua desionizada.</p> <p>Preparación del control. En un tubo Nessler de 50 mL, colocar 25 mL de una solución preparada según se indica en la preparación de la muestra y agregar 2.0 mL de la solución estándar.</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Tomar la muestra preparada, la solución estándar de plomo y el control, ajustar el pH de las soluciones entre 3 y 4 con ácido acético al 6 % o con hidróxido de amonio 6 N usando papel indicador de pH de rango corto intervalo estrecho o en caso necesario emplear un potenciómetro.</p> <p>Añadir 5 mL de sulfato ferroso al 0.1 %. Diluir a 40 mL con agua desionizada y añadir 10 mL de SR de sulfuro de hidrógeno (H₂S) y mezclar, dejar reposar durante 10 min y hacer la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco. Cualquier color producido en la muestra no deberá exceder al de la solución de estándar.</p> <p>Cualquier coloración café producido dentro de los 10 min posteriores a la prueba, en el tubo la muestra, no debe exceder la coloración del tubo que contiene la solución estándar de plomo, lo que corresponde a no más de 0.002 %</p> <p>Interpretación. El color de la preparación de la muestra es igual o menos obscuro que el de preparación de referencia y la intensidad del color de la preparación de control es igual o mayor que el color de la preparación de referencia cuando el color de la preparación de control es menos intenso que el color de la preparación de referencia de plomo, usar el <i>Método II</i> en lugar del <i>Método I</i>.</p>		
<p>YODO Y YODUROS. No más del 0.02 %.</p>		
<p>Preparación de la solución de comparación de yoduro de potasio. Colocar 65 mg de yoduro de</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>potasio en un matraz volumétrico de 1 000 mL, agregar agua desionizada y disolver, llevar a volumen de aforo con agua desionizada. La concentración final de esta solución es de 0.05 mg de yoduro por mililitro.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Transferir la cantidad de muestra equivalente a 2 g de ioversol a una probeta de 50 mL graduada y con tapón esmerilado, diluir a 15 mL con agua desionizada y mezclar.</p>		
<p>Preparación de referencia. Transferir a una probeta graduada 8 mL de la solución de comparación preparada, diluir a 15 mL con agua desionizada y mezclar.</p>		
<p>Procedimiento. Adicionar 5 mL de tolueno al filtrado de la muestra y al estándar, agitar bien. La capa de tolueno no deberá mostrar ningún color rojo. Adicionar 1 mL de nitrito de sodio y agitar, observar.</p> <p>Interpretación. Cualquier color rojo en la capa de tolueno no deberá exceder al obtenido con la solución de comparación. Lo que equivale a no más del 0.02 % de yoduros.</p>		
<p>CONTENIDO DE YODO. 95.0 % al 105.0 % de la cantidad declarada de ioversol.</p> <p>loversol 240: 22.8 — 25.2 % m/v.</p> <p>loversol 300: 28.5 — 31.5 % m/v.</p> <p>loversol 320: 30.4 — 33.6 % m/v.</p> <p>loversol 350: 33.3 — 36.8 % m/v.</p>		
<p>Procedimiento. Transferir la cantidad de muestra equivalente aproximadamente a 0.5 g de loversol</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>exactamente pesada, a un matraz de fondo plano con tapón esmerilado de 125 mL. Adicionar 12 mL de una solución de hidróxido de sodio 5 N, 20 mL de agua desionizada y 1 g de polvo de zinc metálico. Conectar el matraz a un condensador de reflujo y calentar a ebullición la solución en una parrilla por espacio de 30 min. Enfriar el matraz a temperatura ambiente, enjuagar el condensador con 20 mL de agua desionizada, desconectar el matraz del condensador y filtrar la mezcla a través de un papel Whatman N.º 40. Enjuagar el papel filtro y el matraz perfectamente, adicionar agregar los lavados al filtrado. Adicionar Agregar 40 mL de solución de ácido sulfúrico 2 N. Inmediatamente titular potenciométricamente la combinación del filtrado y lavados con solución de nitrato de plata 0.05 N usando un sistema de electrodos de plata calomel, con un puente de agar-sal de nitrato de potasio. Adicionar agregando 25 mL de una solución de nitrato de plata 0.05 N contenidos en la bureta y continuar la titulación por adición de 0.2 mL sucesivamente. Cada mL mililitro de solución de nitrato de plata 0.05 N es equivalente a 13.49 mg de ioversol. Calcular el punto final por el método de la segunda derivada. El porcentaje se calcula en base a lo declarado en la etiqueta.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>COMPUESTOS RELACIONADOS</p> <p>Fase móvil. Acetonitrilo y agua (0.5:99.5)</p> <p>Solución estándar. 1.5 µg/mL de sustancia relacionada B de ioexol (5- Amino-<i>N,N</i>-bis(2,3-dihidroxiopropil)-2,4,6-triyodoisofalamida) y 15 µg/mL de la sustancia relacionada B de ioversol (<i>N,N'</i>-Bis(2,3-dihidroxiopropil)-5-[(<i>N</i>-(2-hidroxi-etil) amino)-2-oxoetoxi]-2,4,6- triyodoisofalamida; también conocida como <i>N,N'</i>-Bis(2,3-dihidroxiopropil)-5- [(<i>N</i>-(2- hidroxietil)-carbamoil)metoxi]-2,4,6-triyodoisofalamida) en agua.</p> <p>Solución muestra. Preparar a una concentración 1 000 µg/mL de ioversol en agua .</p> <p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda de 254 nm, columna de acero inoxidable de 4.6 mm × 25 cm; empacada con L7, a una temperatura de 35 ± 0.5 °C; flujo de 1 mL/min.</p> <p>El volumen de inyección de 50 µL.</p> <p>Nota: Consulte la <i>Tabla 1</i> para conocer los tiempos de retención relativos.</p> <p>Factor de resolución: No menos de 2.0 entre compuesto relacionados B de ioexol y compuesto relacionado B de ioversol.</p> <p>Desviación estándar relativa: No más de 5 %.</p> <p>Muestras de análisis: <i>Solución estándar</i> y <i>Solución muestra</i>.</p> <p>Calcular el porcentaje de compuestos relacionados en la porción de muestra analizada.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>Resultado = $(r_U/r_S) \times (c_S/c_U) \times 100$</p> <p>$r_U$ = respuesta máxima de cada compuesto relacionado de la <i>Solución muestra</i> r_S = respuesta máxima promedio de cada compuesto relacionado la <i>Solución estándar</i> c_S = concentración de compuesto relacionado B anexo y compuesto relacionado B loversol en la solución estándar, en microgramos por mililitro. c_U = Concentración de loversol en la <i>Solución muestra</i> ($\mu\text{g/mL}$) Criterios de aceptación. Véase <i>Tabla 1</i>.</p> <p style="text-align: center;">Tabla 1</p> <table border="1" data-bbox="128 824 722 1138"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Criterios de Aceptación No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>loversol</td> <td>1.0</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Compuesto Relacionado B loexol</td> <td>1.8</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Compuesto Relacionado B loversol</td> <td>2.1</td> <td>1.5</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterios de Aceptación No más de (%)	loversol	1.0	---	Compuesto Relacionado B loexol	1.8	0.15	Compuesto Relacionado B loversol	2.1	1.5		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterios de Aceptación No más de (%)												
loversol	1.0	---												
Compuesto Relacionado B loexol	1.8	0.15												
Compuesto Relacionado B loversol	2.1	1.5												
<p>CONTENIDO DE IOVERSOL loversol 240: 48.4 a 53.4 % m/v. loversol 300: 60.4 a 66.8 % m/v. loversol 320: 64.4 a 71.2 % m/v. loversol 350: 70.5 a 77.9 % m/v. Preparación de la muestra loversol 240. Transferir una alícuota de 4 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir una alícuota de</p>														

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua, mezclar y desgasificar.</p> <p>loversol 300 y 320. Transferir una alícuota de 6 mL a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua, mezclar y desgasificar.</p> <p>loversol 350. Transferir una alícuota de 5 mL a un matraz volumétrico de 200 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir una alícuota de 5 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua, mezclar y desgasificar.</p> <p>Solución estándar de loversol. Pesar exactamente alrededor de 100 mg de loversol estándar de referencia, transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Esta solución tiene aproximadamente 1 mg/mL de loversol.</p> <p>Calibración del sistema. Bombear la fase móvil a través del sistema en las siguientes condiciones: velocidad de flujo de 1 ± 0.2 mL/min; volumen de inyección de 10 μL; detector de UV a 254 nm; temperatura de la columna a 25 ± 3 °C; tiempo de corrida de 60 min; columna C-8 de 150 \times 4.6 mm con tamaño de partícula de 5 μm y tamaño de poro de 200 o 300 Å. Continuar equilibrando hasta una línea base estable durante 30 min.</p> <p>Inyectar la solución de resolución, medir el área de cada pico electrónicamente. Ésta solución se utiliza</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para trazar el tiempo de retención de las impurezas conocidas. Calcular la resolución entre el MP-602 y el ioversol y del ioversol con el MP-2197. Los requerimientos son los siguientes: MP-602/loversol de 1.2 y loversol / MP-2197 de 1.2.</p> <p>Recomendaciones especiales del método:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪— Antes de las corridas, lavar la columna con una mezcla de agua:acetonitrilo (1:1) a 1 mL/min durante 30 min. ▪— Se recomienda el uso de una precolumna empacada con la misma fase estacionaria, para aumentar la vida de la columna. ▪— La velocidad de flujo puede ajustarse a 1 ± 0.2 mL/min, para aumentar la resolución del sistema. ▪— La temperatura de la columna debe ser ajustada a 25 ± 3 °C para mejorar la resolución, especialmente entre MP-104 y los isómeros del MP-2197. Una temperatura más baja disminuye el tiempo de retención relativa del MP-104 con respecto al MP-2197 y viceversa. ▪— Después de cada corrida la columna se lava con acetonitrilo:agua (1:1) a 1 mL/min durante 30 min. ▪— El volumen de inyección puede incrementarse a 20 µL (para mayor conveniencia, cuando las impurezas se analizan en el mismo equipo). <p>Procedimiento. Preparar dos estándares de loversol conforme se describe y nombrarlos como</p>		



"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Estándar 1 y Estándar 2. Inyectar por triplicado el estándar 1 y calcular el coeficiente de variación (CV). Inyectar por duplicado el estándar 2 y hacer el cálculo de la cantidad recuperada con respecto al estándar 1. La cantidad recuperada debe estar entre 99 y 101 %. El CV para las inyecciones por triplicado debe ser menor que 0.5 %. Inyectar las muestras por duplicado. El CV de inyecciones por duplicado debe ser menor que 1 %. Inyectar el estándar 1 por triplicado al final de la corrida y calcular el por ciento de ioversol recuperado con respecto a las inyecciones del inicio de la corrida. El ioversol recuperado debe estar entre 99 y 101 %. La secuencia de inyecciones es la siguiente: Solución de resolución: 1 inyección Estándar 1: 3 inyecciones Estándar 2: 2 inyecciones Agua: 1 inyección Muestras : 2 inyecciones cada uno Agua: 1 inyección Estándar 1: 3 inyecciones</p> <p>Cálculos: A = Promedio de las áreas del ioversol estándar de referencia en mg/mL estándar: en base anhidra. X = volumen de muestra 4 mL para ioversol 240, 6 mL para ioversol 300 y 320 y 5 mL para ioversol 350. Z = 100 mL para ioversol 240 y 200 mL para ioversol al 300, 320, 350.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Pureza cromatográfica. Inspeccionar las áreas en el cromatograma de la muestra de contenido de impurezas.</p> <p>Cálculos:</p> $\text{Pureza cromatográfica} = \frac{(\text{área}_{\text{oversol}})(100)}{\text{área}_{\text{total}}}$		
<p>CONTENIDO DE MP-104, MP-429, MP-602, MP-2197 Y MP-2206.</p> <p>MP-104: 0.15 % m/m máximo; MP-429: 1.5 % m/m máximo; MP-602: 0.6 % m/m máximo; MP-2197: 2.0 % m/m máximo; MP-2206: 1.6 % m/m máximo.</p> <p>Método primario</p> <p>Fase móvil. Agua filtrada a través de membrana de 0.45 µm y desgasificada antes de su uso (véase la nota).</p> <p>Mezcla de estándares. Pesar exactamente alrededor de 50 mg de MP-602, MP-2197, MP-104, MP-429 y MP-2206 en un matraz volumétrico de 100 mL. Añadir alrededor de 90 mL de agua y mezclar hasta disolución total, sonicar si es necesario. Diluir a volumen con agua y mezclar. Esta solución tiene aproximadamente 0.5 mg / de cada uno de los estándares de referencia.</p> <p>Soluciones estándar. Diluir 1 mL de la mezcla de estándares a 10 mL, 1 a 25 mL y 1 a 100 mL con agua purificada. Estas soluciones tienen aproximadamente 50, 20 y 5 µg/mL de cada componente. Diluir 1 y 2 mL de la solución de 5 µg/mL a 10 mL con agua y mezclar. Estas</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>últimas soluciones tienen 0.5 y 1 µg/mL de cada componente. Preparar el día de uso.</p> <p>Preparación de la muestra. Transferir una alícuota de 4.0 mL a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir a volumen con agua y mezclar. Transferir 5.0 mL de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y mezclar.</p> <p>Solución de resolución. Igual que la del ensayo de Ioversol.</p> <p>Calibración del sistema. Bombear la fase móvil a través de la columna en las siguientes condiciones: Columna C-8 de 150 x 4.6 mm de 5 µm de tamaño de partícula y 200 a 300 Å de tamaño de poro (YMC C8-AP o equivalente); velocidad de flujo de 1 mL/min ± 0.2 mL/min; volumen de inyección de 20 µL. Detector UV a 254 nm; temperatura de la columna a 25 ± 3 °C (véase nota 8); tiempo de la corrida de 60 min.</p> <p>Continuar equilibrando el sistema hasta que una línea base sea estable durante 30 min.</p> <p>Inyectar la solución de resolución y medir el área de cada pico electrónicamente. Calcular el factor de resolución de cada par de picos. La resolución mínima entre cada par de picos distintos debe ser de 1.2, excepto para el par MP-2206-isómero pequeño/MP-429 los cuales deben tener una resolución mínima de 1.0.</p> <p>Nota: no continuar si este requerimiento de resolución no se cumple.</p> <p>Si hay problemas con la resolución, modificar las condiciones cromatográficas (especialmente por</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice		Debe decir	Justificación*
<p>una baja resolución entre MP-2197 y MP-104, véase nota 6). Correr nuevamente la calibración del sistema. Si los requerimientos de resolución no se cumplen para MP-429 y/o MP-2206 se puede usar el método alternativo para cuantificar estos analitos. Los tiempos de retención aproximados para los picos del cromatograma son los siguientes:</p>			
Analito	Tiempo de retención (min)		
MP-602	7		
	11 (pico máximo)		
loversol	8-13 (anchura del pico, incluyendo isómeros del loversol no resueltos)		
	19 (pico máximo)		
MP-2197	16-21 (anchura del pico, incluyendo isómeros del MP-2197 no resueltos.		
MP-2197 isómero pequeño-A	21		
MP-104	23		
MP-2197 isómero pequeño-B	25		
MP-2206 isómero pequeño	34		
MP-429	35		
MP-2206	41		
<p>inyectar cada solución estándar, medir las áreas de cada pico electrónicamente.</p>			

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Realizar una regresión lineal para cada analito de sus áreas contra la concentración. El coeficiente de correlación (R) debe ser mayor de 0.995 antes de empezar el análisis. Usar estas curvas de calibración para calcular la concentración de las impurezas en la muestra. Procedimiento. Inyectar 20 µL de la muestra. Medir las áreas electrónicamente. Cálculos</p> $\% \text{ impureza}_{m/m} = \frac{(conc.(\mu\text{g} / \text{mL})_{curva})(100\text{mL})(V)(100)}{(Y)(1000\text{mg} / \text{g})(1000 \mu\text{g} / \text{mg})(X)(5.0\text{mL})}$ <p>Donde: Y = Concentración del loversol en g/mL V = Volumen de la primera dilución (mL). X = Volumen de la alícuota (mL). Para MP 2197, si el resultado calculado es < 0.2 % m/m o si no se detecta, reportar el resultado como "< 0.2 % m/m". Para los otros analitos, si el resultado calculado es < 0.05 % m/m o si no se detecta, reportar el resultado como "< 0.05 % m/m" (estos valores son los límites de cuantificación del reporte de validación). Nota: ver las recomendaciones del método de Contenido de loversol, las cuales aplican para este método.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. El producto cumple los requisitos de la prueba si la concentración de endotoxina no excede de 1.4 UE/mL.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ALMACENAMIENTO. Conservar el ioversol inyectable en recipientes, preferiblemente de vidrio Tipo I, (De acuerdo al capítulo de <i>Envases primarios</i> de la FEUM) protegidos de la luz.</p>		
<p>ETIQUETADO. Los envases de inyección intravenosa, deben indicar al usuario de no utilizar lo que quede en el recipiente.</p>		

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

CONSULTA