

"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 febrero y hasta el 31 de marzo 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>MGA 0692. TÉCNICAS BASADAS EN PLASMA DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO</b>		
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
La seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos es fundamental en el área de la salud. Debido a ello es importante monitorear la presencia de impurezas, entre ellas las elementales, como parte del aseguramiento de la calidad de los medicamentos, fármacos, drogas <sup>[1]</sup> , y aditivos. La presencia de ciertos elementos puede causar efectos toxicológicos no deseados. Para lograr este objetivo se cuenta con un método general de análisis (MGA 0561. Metales pesados); sin embargo, los requerimientos analíticos actuales hacen necesarios métodos que permitan el análisis de mayor número de elementos y muestras; así como, límites de impurezas menores. En este documento se		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>describen dos procedimientos analíticos para la evaluación de los niveles de impurezas elementales basados en plasma inductivamente acoplado, (ICP, por sus siglas en inglés) y especificaciones de impurezas elementales en productos farmacéuticos.</p>		
<p>Las técnicas instrumentales basadas en <del>el plasma acoplado inductivamente (ICP) son útiles para el análisis farmacéutico, en la que se genera un plasma sobre o cerca de la superficie de la muestra mediante</del> una fuente de excitación a temperaturas alta <del>elevadas en donde la muestra se</del> desolvata, vaporiza, atomiza <del>muestras en aerosol y</del> ioniza los átomos resultantes, <del>→ los iones y átomos excitados de los analitos pueden ser</del> <del>subsecuentemente detectados</del> detectarse posteriormente mediante la observación de las líneas de emisión. <del>específicas de cada elemento, por la</del> Una técnica es denominada como de espectroscopia de emisión óptica de plasma inductivamente acoplado (ICP-OES, por sus siglas en inglés), <del>o puede ser determinada mediante la</del> también conocida como atómica de plasma inductivamente acoplado (ICP-AES, por sus siglas en inglés) utiliza un detector óptico de estado sólido. Por otro lado, también es viable la espectrometría de masas de plasma inductivamente acoplado (ICP-MS, por sus siglas en inglés). <del>Ambas técnicas pueden analizar simultáneamente varios elementos.</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>Los elementos que forman parte del ICP como fuente de excitación son, el gas plasmógeno, generalmente argón, una bobina de inducción, un generador de radiofrecuencia (RF) y la antorcha.</del></p>		
<p><del>El plasma se forma cuando el gas de apoyo se vuelve conductor al exponerlo a una descarga eléctrica cuando se aplica una chispa (producida por una bobina Tesla), algunos electrones son arrancados de los átomos del gas que fluye a través de la antorcha, son capturados y acelerados en el campo magnético. El aporte de energía a los electrones por medio de una bobina de carga es conocido como acoplamiento por inducción. Los electrones de elevada energía entran a su vez en colisión con otros átomos del gas argón, a los cuales arrancan todavía más electrones; la ionización por colisión del argón continúa en una reacción en cadena, descomponiéndolo en un plasma físico compuesto por átomos de argón, electrones y iones de dicho gas. El plasma formado, se mantiene dentro de la antorcha y de la bobina de carga, gracias a la alimentación continua de energía de radiofrecuencia que recibe a través del proceso de acoplamiento por inducción. mediante el acoplamiento de la energía suministrada por un generador de RF con el gas plasmógeno a través de un campo magnético oscilante producido por una bobina de inducción que rodea la parte superior de la antorcha donde se genera el plasma. La antorcha es un sistema compuesto por 3 tubos de cuarzo concéntricos,</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>aunque el tubo interior puede ser de un polímero como el alcóxido perfluorado cuando se analizan disoluciones que contengan ácido fluorhídrico. Una bobina de inducción de radiofrecuencia, denominada bobina de carga, rodea el extremo superior de la antorcha y produce un campo magnético oscilante el cual establece una corriente oscilante en los iones y electrones producidos por el argón. Un generador de radiofrecuencia emite una radiofrecuencia que se acopla de forma eficiente a la bobina de carga. La energía suministrada por el generador de RF (en la mayoría de los casos 27 MHz o 40 MHz) genera una potencia de 700-2500 W obteniéndose así un plasma confinado en un campo magnético.</del></p>		
<p><del>Quando se aplica una chispa (producida por una bobina Tesla), algunos electrones son arrancados de los átomos del gas argón que fluye a través de la antorcha, capturados y acelerados en el campo magnético. El aporte de energía a los electrones por medio de una bobina de carga es conocido como acoplamiento por inducción. Los electrones de elevada energía entran a su vez en colisión con otros átomos del gas argón, a los cuales arrancan todavía más electrones; la ionización por colisión del argón continúa en una reacción en cadena, descomponiéndolo en un plasma físico compuesto por átomos de argón, electrones e iones de dicho gas. El plasma formado, se mantiene dentro de la antorcha y de la bobina de carga, gracias a la alimentación continua de energía de</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>radiofrecuencia que recibe a través del proceso de acoplamiento por inducción.</del>		
El plasma acoplado por inducción (ICP) es un plasma con forma de pluma, de un aspecto muy brillante e intenso. En el plasma se alcanzan temperaturas entre 6 000 y 10 000 K, lo que permite romper enlaces covalentes o eliminar interacciones entre analitos. En la base, el plasma es de geometría toroidal y se conoce como región de inducción. Esta es la región en la que tiene lugar la transferencia de energía por inducción desde la bobina de inducción al plasma. La muestra se introduce en el centro del plasma a través de la región de inducción.		
<del>Los límites de detección generalmente están en el intervalo inferior de microgramos (ICP-OES) a nanogramos (ICP-MS) por litro. Ambas técnicas permiten analizar uno o varios elementos de manera simultánea con buena sensibilidad en un amplio intervalo lineal.</del>		
<b>MÉTODO I. ESPECTROSCOPIA DE EMISIÓN ÓPTICA DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO (ICP-OES)</b>		
<b><del>INSTRUMENTO</del></b>		
<del>Esta técnica se fundamenta en la medición de la emisión de energía a longitudes de onda específicas por átomos o iones excitados, lo que permite tanto el análisis cualitativo como cuantitativo.</del>		
<b><del>INSTRUMENTO</del></b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>Existe una amplia variedad de instrumentos de ICP-OES disponibles con distintas prestaciones, cada uno aporta diferentes ventajas y desventajas.</del></p>		
<p>El equipo se compone esencialmente de los siguientes elementos:</p>		
<p><del>Sistema de introducción de las muestras:</del> consiste en una bomba peristáltica que <del>mueve</del> <b>libera</b> la disolución a un <del>flujo caudal</del> constante, <del>y adecuado a las características tanto de la disolución de la muestra como de la disolución estándar. La configuración de la velocidad de la bomba peristáltica debe</del> permanecer constante a lo largo de un análisis durante el periodo en el que el instrumento toma las lecturas. En algunos casos, cuando no se requiere una bomba peristáltica, se puede usar un sistema de autoaspiración.</p>		
<p><i>Nebulizador:</i> cuyo objetivo es generar una niebla de gotas muy pequeñas y homogéneas; se selecciona en función del analito, de la matriz, de la viscosidad de las disoluciones, o de la sensibilidad requerida en el análisis. Hay distintos tipos de nebulizadores, los de tipo neumático (concéntricos o de flujo cruzado), nebulizadores por ultrasonidos, de alta eficacia (de microflujo), o los nebulizadores de inyección en flujo. También existen nebulizadores para propósitos especiales que han sido diseñados para permitir que prácticamente todo el aerosol de la muestra ingrese en el plasma. Una vez que una muestra abandona el nebulizador en forma de aerosol, ésta ingresa en la cámara de rocío, que está diseñada</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para permitir únicamente el ingreso de las gotitas más pequeñas de una solución de muestra en el plasma; como resultado, por lo general únicamente 1 a 2 % <del>del aerosol</del> de la muestra en aerosol alcanza el plasma y lo restante se desecha.</p>		
<p><i>Cámaras de rocío.</i> Existen diversas cámaras de rocío para usar. Entre ellas se incluye la cámara de rocío Scott de doble paso, así como las cámaras de rocío ciclónicas, con diversas configuraciones. La cámara de rocío debe de ser compatibles con las muestras y el disolvente y, debe equilibrarse y lavarse en el menor tiempo posible. Al seleccionar una cámara de rocío, se debe tener en cuenta la naturaleza de la matriz de la muestra, el nebulizador, la sensibilidad deseada y el analito.</p>		
<p><i>Generador de radiofrecuencia.</i> Es una bobina de inducción de radiofrecuencia, también denominada bobina de carga rodea la antorcha y produce un campo magnético oscilante, el cual establece una corriente oscilante en los iones y los electrones producidos por el argón</p>		
<p><i>Antorcha de plasma:</i> El plasma está formado por una corriente tangencial de gas de apoyo a través de la antorcha, la cual, consiste en tres tubos concéntricos de cuarzo. Una bobina (bobina de carga) rodea el extremo superior de la antorcha la cual está conectada a un generador de radiofrecuencia (RF). La energía usualmente utilizada (700 W – 1500 W) se aplica una potencia a través de la bobina y se forma un campo magnético oscilante correspondiente a la</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>frecuencia del generador (en la mayoría de los casos 27 MHz, 40 MHz), la radiación procedente del plasma se puede detectar en dos posiciones, axial y radial (también llamada lateral). La detección axial del plasma puede aumentar la relación señal/fondo lo cual permite obtener más intensidad y mejores límites de detección en las matrices simples y mayor precisión, pero el riesgo de interferencias espectrales también es mayor. Por otro lado, la configuración radial es mejor para las matrices complejas (álcalis, compuestos orgánicos), pero requiere optimizar la posición.</p>		
<p><del>La configuración radial es mejor para las matrices complejas (álcalis, compuestos orgánicos); requiere optimizar la posición o altura de observación para obtener la máxima intensidad de las líneas analíticas medidas.</del></p>		
<p><i>Óptica de transferencia:</i> asegura la focalización de la imagen del plasma sobre la rendija de entrada del <b>equipo espectrómetro</b>; dispone de dispositivos dispersivos de las longitudes de onda conformados por redes de difracción, prismas y filtros o por interferómetros.</p>		
<p><i>Detector:</i> convierte la energía radiante en energía eléctrica. Pueden ser sistemas de detección simultánea que son capaces de analizar múltiples elementos a la vez en un breve periodo de tiempo, o bien sistemas de detección secuencial que analizan los elementos uno tras otro.</p>		
<p>Los instrumentos más modernos disponen de dispositivos de detectores en fila, de dispositivos</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
de acoplamiento de carga y de inyección de carga, lo cual permite combinar las ventajas de ambos métodos, simultáneo y secuencial. Estos tipos de detección permiten un análisis rápido y una amplia selección de líneas analíticas. Algunos instrumentos disponen de tubos fotomultiplicadores (PMT por sus siglas en inglés).		
<i>Unidad de adquisición de datos.</i> Computadora y <i>software</i> que permiten la obtención de los datos. Varía con cada compañía.		
<b>INTERFERENCIAS</b>		
Se llama interferencia a todo fenómeno que provoca que la señal procedente de un analito contenido en una muestra, sea diferente de la señal para la misma concentración de dicho analito en una solución de calibración.		
La selección de la línea espectral analítica es crítica para el éxito del análisis por ICP-OES, independientemente de la configuración de la antorcha o del tipo de detector. Aunque existen algunas longitudes de onda preferidas, la selección final debe hacerse en el contexto de la matriz de muestra, del tipo de instrumento usado o de la sensibilidad requerida. Los analistas pueden optar por comenzar con las longitudes de onda recomendadas o seleccionar longitudes de onda alternativas basadas en las tablas de longitud de onda publicadas.		
Fundamentalmente, se debe demostrar experimentalmente que la selección de longitudes de onda analíticas provee suficiente especificidad,		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
sensibilidad, linealidad, exactitud y precisión para el análisis en cuestión.		
Las <b>interferencias químicas</b> , incluyen la formación de compuestos moleculares, efectos de ionización y efectos de vaporización del soluto, estos no <b>suelen ser</b> <del>son</del> significativos en ICP-OES. En los casos <b>raros</b> en los que se observen estas interferencias, puede ser necesario aumentar la potencia de radiofrecuencia o reducir el flujo interno de argón.		
Las <b>interferencias físicas</b> , asociadas con la nebulización de la muestra y proceso de transporte de la misma debidas a las diferencias de viscosidad y de tensión superficial entre la muestra y los patrones de calibración, se pueden minimizar dilución de la muestra, utilizando una bomba peristáltica adaptación de la matriz, utilización de patrones internos o por la aplicación del método de adiciones de patrón. Otro problema que puede ocurrir con un alto contenido de sólidos disueltos, es la acumulación de sales en el tubo inyector de la antorcha, lo cual afecta el flujo de transporte del aerosol ocasionando variación instrumental, este problema se puede minimizar utilizando nebulizadores para un contenido alto de sólidos, humidificando el argón antes de la nebulización o lavando suficientemente entre muestra y muestra.		
<b>Otro problema que puede ocurrir con un contenido alto de sólidos disueltos es la acumulación de sales en el tubo inyector de la antorcha, lo cual afecta el flujo de transporte del aerosol</b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ocasionando <b>variación instrumental</b>, este problema se puede minimizar utilizando nebulizadores para un contenido alto de sólidos, humidificando el argón antes de la nebulización o lavando suficientemente entre cada muestra.</p>		
<p>Otro tipo de interferencia que se produce ocasionalmente en ICP-OES es el llamado "efecto de los elementos fácilmente ionizables", por ejemplo, los metales alcalinos y los alcalino-térreos. En las muestras que contienen <b>concentraciones</b> altas de elementos fácilmente ionizables (más de 0.1 %), es probable que se produzca una supresión o, por el contrario, una amplificación de las señales de emisión <b>y puede provocar las siguientes interferencias provocando el consiguiente error.</b></p>		
<p><b>Interferencias espectrales</b> son las <b>interferencias</b> más frecuentes en ICP-OES, pueden ser debidas a la presencia de otras líneas espectrales, o a un aumento de la intensidad del fondo de emisión. Estas líneas pueden corresponder al argón (observado por encima de 300 nm), a bandas de OH debidas a la descomposición del agua (a aproximadamente 300 nm), a bandas de NO debidas a la interacción del plasma con el aire ambiental (entre 200 nm y 300 nm), y a otros elementos presentes en la muestra, especialmente los que están presentes a altas concentraciones. Las interferencias espectrales pueden ser de <b>cuatro 4 tipos diferentes: variación del fondo de emisión continuo, solapamiento parcial de líneas,</b></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>solapamiento total y variación compleja del fondo de emisión.</del> solapamiento de una línea espectral de otro elemento, solapamiento con un espectro molecular, señal de fondo originada por la recombinación de iones y electrones del gas plasmógeno, luz dispersa de las líneas de emisión de elementos presentes a elevadas concentraciones.</p>		
<p>Los equipos modernos por lo regular cuentan con corrección de fondo, y es posible aplicar una variedad de técnicas de corrección. La corrección de fondo simple por lo general incluye la medición de la intensidad de la emisión de fondo a un nivel de línea de base alejada del pico principal y la sustracción de este valor de la señal total que se está midiendo. <b>La generación de un modelo matemático para sustraer la señal interferente como una corrección de fondo también puede efectuarse con ciertos equipos tipos de espectrofotómetros de ICP-OES.</b></p>		
<p>El estudio de distintas líneas de emisión se utiliza comúnmente para resolver los problemas de las interferencias espectrales. Otro método mejor y más exacto para realizar la corrección de estas interferencias, consiste en utilizar sistemas de detección avanzados para procesar la información obtenida con una técnica de análisis espectral de multicomponentes. Se utiliza un modelo de regresión lineal múltiple (mínimos cuadrados) basado en el análisis del analito puro, de la matriz y del blanco, <b>luego</b> se crea un modelo matemático</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>que permite la corrección de la interferencia. Esto da lugar a la determinación de la emisión del analito en una matriz compleja, con mejores límites de detección y mayor exactitud.</p>		
<p><b>Interferencia de absorción.</b> Aparece cuando una parte de la emisión de un analito es absorbida antes de llegar al detector. Este efecto se observa especialmente cuando la concentración de un elemento, fuertemente emisor, es tan alta que los átomos o iones de dicho elemento que se encuentran en el nivel más bajo de energía de transición, absorben cantidades significativas de la radiación emitida por las especies excitadas. Este efecto, conocido como auto-absorción, determina el extremo superior del intervalo de linealidad para una línea de emisión dada.</p>		
<p><b>Interferencias de efecto de memoria.</b> Son generadas cuando los analitos de una muestra anterior contribuyen en la medición de una nueva muestra. Pueden ser ocasionados por la acumulación de la muestra en el <del>tubo</del> nebulizador, en la antorcha del plasma y en la cámara de nebulización. Si se sospecha de interferencias por efecto de matriz, la muestra debe ser analizada nuevamente después de un periodo prolongado de lavado.</p>		
<p><b>PROCEDIMIENTO, PREPARACIÓN E INTRODUCCIÓN DE LAS MUESTRAS</b> La preparación de la muestra es crítica y es el primer paso para realizar cualquier determinación mediante ICP-OES. El objetivo básico de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación de la muestra es asegurar que la concentración de analito está dentro del intervalo de trabajo del instrumento, se consigue mediante la dilución o preconcentración de la muestra. También es importante eliminar la materia orgánica, por ello generalmente se realiza una digestión ácida de la muestra, o bien calcinación.</p>		
<p>Otro objetivo es que la solución que contiene la muestra pueda ser nebulizada de manera reproducible, para ello las muestras sólidas deben disolverse en un disolvente adecuado; ciertos sistemas de introducción de muestra toleran concentraciones altas de ácido. Para obtener resultados precisos las soluciones deben estar relativamente limpias y los analitos a determinar deben estar completamente disueltos por lo que regularmente se realiza una digestión ácida que puede ser mediante el uso de microondas.</p>		
<p>En la selección de un método de introducción de la muestra, se tienen que tener en cuenta las exigencias de sensibilidad, estabilidad, velocidad, tamaño de la muestra, resistencia a la corrosión y resistencia a la colmatación. La utilización de un nebulizador de flujo cruzado combinado con una cámara de pulverización y una disposición adecuada de la antorcha, permiten cumplir la mayor parte de estas exigencias. Las bombas peristálticas utilizadas en ICP-OES generalmente liberan las soluciones del patrón y de la muestra a un caudal de 1 mL/min o menos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>En caso de que se utilicen disolventes orgánicos, se debe considerar la introducción de oxígeno para evitar la formación de fases orgánicas.</del>		
Además de la nebulización de las soluciones, también es posible analizar muestras sólidas directamente mediante la ablación láser (LA, por sus siglas en inglés); en dichos casos, la muestra ingresa en la antorcha en forma de aerosol sólido. Las técnicas de LA-ICP-OES es la más adecuada para análisis cualitativos de compuestos farmacéuticos debido a la dificultad para obtener estándares apropiados, sin embargo, se pueden realizar análisis cuantitativos siempre que se demuestre mediante la validación apropiada del método que los estándares disponibles son adecuados.		
<b><i>Elección de las condiciones de operación</i></b> Se deben seguir las condiciones normales de trabajo prescritas por el fabricante. Generalmente, se utilizan diferentes condiciones operativas para las disoluciones acuosas y para las disoluciones orgánicas. Los parámetros de operación apropiados que han de ser convenientemente elegidos, son:		
Selección de la longitud de onda;		
Caudales del gas argón (tubos exterior, intermedio e interior de la antorcha);		
Potencia de radiofrecuencia;		
Posición de observación del plasma (radial o axial);		
Velocidad de flujo de la bomba peristáltica;		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
Condiciones aplicables al detector (ganancia/tensión para los detectores con tubo fotomultiplicador, otras condiciones para los detectores de "estado sólido");		
Tiempo de integración (tiempo fijado para medir la intensidad de la emisión a cada longitud de onda).		
<b>IDONEIDAD FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA</b>		
Se pueden realizar ensayos con una disolución control multielemental para asegurar el funcionamiento adecuado del sistema:		
Transferencia de energía (generador, antorcha, plasma); se puede utilizar la medida de la relación Mg II (280,270 nm)/Mg I (285,213 nm);		
Transferencia de la muestra, verificando la eficacia y estabilidad del nebulizador;		
Resolución (sistema óptico), midiendo la anchura de los picos a la mitad de su altura, por ejemplo, As (189,042 nm), Mn (257,610 nm), Cu (324,754 nm) o Ba (455,403 nm);		
<del>Desempeño</del> <del>Comportamiento</del> analítico, calculando los límites de detección de los elementos seleccionados a lo largo de los intervalos de las longitudes de onda seleccionadas.		
<b>CONSIDERACIONES</b> A fin de controlar posibles contaminaciones, se debe evaluar el entorno revisando el tipo de material de construcción del laboratorio, el tratamiento previo y la limpieza del material de laboratorio analítico empleado en los análisis. El material debe ser inerte y, dependiendo de la aplicación específica, resistente a sustancias		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cáusticas, ácidos <del>y</del>o disolventes orgánicos. El material volumétrico de vidrio debe ser tipo "A" y ser verificado. En algunos análisis, se debe proceder con cierta rapidez para prevenir la adsorción de analitos sobre la superficie del recipiente; la contaminación de las <b>muestras en solución</b> <del>soluciones de la muestra</del>, por metales <b>e</b> y iones presentes en el envase, puede llevar a resultados inexactos. Es necesario usar reactivos o disolventes del grado más alto de pureza disponible. También se debe verificar la presencia de contaminación elemental en todas las soluciones antes de usarlas en un análisis.</p>		
<p><b>Soluciones patrón de referencia</b> Las soluciones patrón de referencia se usan para calibrar o estandarizar el instrumento en el momento de su uso; estas soluciones deben prepararse según se indica en la monografía individual. Las soluciones patrón, especialmente aquellas empleadas en los análisis a nivel de ultratrazo, pueden tener una vida útil limitada. La estabilidad de las soluciones puede variar dependiendo de la concentración, del analito de interés, del tipo de recipiente de almacenamiento y de las condiciones de almacenamiento. El método de <b>adición</b> estándar <b>agregado</b> también puede emplearse para la estandarización del instrumento.</p>		
<p><b>Solución de la muestra</b> Aunque se pueden analizar muestras sólidas o semisólidas, por lo general es necesario preparar la solución de la muestra para análisis, según lo</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>indicado en la monografía individual. Las soluciones acuosas y las de ácido nítrico diluido son las utilizadas de preferencia debido a su baja emisión de fondo.</p>		
<p>Se pueden utilizar soluciones de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, peróxido de hidrógeno y <b>ácido</b> fluorhídrico diluido, pero puede contribuir a la emisión de fondo que se observa en los espectros de ICP-OES. Además, se pueden emplear otros medios alternativos para disolver la muestra como pueden ser, disolventes orgánicos puros, diluidos o mezclas de ellos en distintas proporciones y en general cualquier disolvente que sea compatible con el instrumento.</p>		
<p>Las muestras que no son solubles en un determinado disolvente requieren digestión previa. Se pueden usar diversas técnicas de digestión para disolver la muestra. Debe tenerse en cuenta que no se recomienda la digestión en recipientes abiertos para los análisis de metales volátiles, por ejemplo, selenio y mercurio.</p>		
<p><b>PROCEDIMIENTO</b></p>		
<p>El instrumento debe optimizarse para la cuantificación en el momento de su uso, siguiendo el procedimiento indicado en la monografía individual para los parámetros instrumentales. La respuesta de las soluciones patrón que abarcan los extremos de concentración esperada de un analito en una muestra se determina utilizando <b>de</b> un blanco apropiado. Hay que tener en cuenta que cuando se realiza un análisis en o cerca del límite</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de detección, no siempre se puede usar un estándar que abarque los extremos de concentración. En ese caso, se debe analizar por triplicado un estándar preparado en o cerca del límite de detección (con una aproximación de <math>\pm 10\%</math>), con un criterio de aceptación de <math>\pm 10\%</math> del valor teórico del estándar en caso de estándares de elementos individuales, y de <math>\pm 20\%</math> del valor teórico del estándar en el caso de estándares de elementos múltiples. A menos que se indique de otro modo en la monografía individual, el estándar revalorado debe cumplir con los mismos criterios de aceptación que los descritos en la sección de calificación del desempeño.</p>		
<p><b>VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DEL MÉTODO</b></p>		
<p><del>El objetivo de la validación es demostrar que la medición es adecuada para el propósito previsto, incluida la determinación cuantitativa del componente principal en un fármaco o en un medicamento (valoraciones), la determinación cuantitativa de impurezas, límites de prueba o pruebas de identificación, por tanto, se verifica en periodos de tiempo apropiados.</del></p>		
<p><b>Linealidad</b></p>		
<p><del>Preparar y analizar al menos 54 soluciones de referencia que cubran el intervalo de calibración, más un blanco; realizar como mínimo 5 réplicas.</del></p>		
<p><del>Calcular la curva de calibración mediante regresión por mínimos cuadrados a partir de todos los datos medidos en el ensayo de calibración. Representar gráficamente la curva de calibración, las medias,</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>los datos medidos y el intervalo de confianza de la curva de calibración. El método de operación es válido cuando:</del></p>		
<p><del>el coeficiente de correlación es como mínimo 0.99;</del></p>		
<p><del>los residuales de cada nivel de calibración se distribuyen aleatoriamente alrededor de la curva de calibración.</del></p>		
<p><del>Calcular la media y la desviación típica relativa para el nivel de calibración más bajo y más alto. Cuando la relación de las desviaciones típicas estimadas del nivel de calibración más bajo y alto es inferior a 0.5 o superior a 2.0, se puede obtener una estimación más precisa de la curva de calibración utilizando la regresión lineal ponderada. Las funciones de ponderación tanto lineales como cuadráticas, se aplican a los datos para encontrar la función de ponderación a emplear más apropiada.</del></p>		
<p><b>Exactitud</b></p>		
<p><del>Verificar la exactitud utilizando preferiblemente un material de referencia certificado (CRM). Cuando esto no es posible, realizar un ensayo de recuperación.</del> <del>Recuperación. Para las valoraciones se debe obtener una recuperación del 90 % al 110 %. Para otras determinaciones, por ejemplo, para la determinación de elementos trazas, el ensayo no es válido si la recuperación está fuera del intervalo del 80 % al 120 % del valor teórico. La recuperación se puede determinar con una solución de referencia apropiada (solución matriz) a la que se ha añadido una cantidad conocida de analito</del></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>(intervalo de concentración apropiado para la muestra a analizar).</del>		
<b>Repetibilidad</b>		
<del>El procedimiento analítico se evalúa midiendo las concentraciones de seis soluciones de muestras, preparadas de forma independiente con el 100 % de la concentración de la muestra empleada en la valoración. Criterios de validación: La desviación estándar relativa es no más de 5.0 % para la valoración del fármaco, no más de 5.0 % para la valoración del medicamento y no más de 20 % para el análisis de impurezas.</del>		
<b>Precisión intermedia</b>		
<del>Se debe establecer el efecto de los eventos aleatorios sobre la precisión analítica del procedimiento. Las variables típicas incluyen realizar los análisis en días distintos, usando instrumentos diferentes o que el método sea realizado por dos o más analistas. Como mínimo, cualquier combinación de estos factores que totalice tres experimentos aportará una estimación de la precisión intermedia. Criterios de validación: La desviación estándar relativa no es mayor del 8.0 % para la valoración del fármaco, no es mayor del 8.0 % para la valoración del medicamento y no es mayor del 25.0 % para el análisis de impurezas.</del>		
<b>Especificidad</b>		
<del>El procedimiento debe ser capaz de evaluar inequívocamente cada analito en presencia de cualquier componente de la matriz que se</del>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del>considera que puede estar presente. Criterios de validación: Se demuestran mediante el cumplimiento del requisito de exactitud.</del>		
<b>Límite de cuantificación</b>		
<del>Verificar que el límite de cuantificación es inferior al valor a medir. Se obtiene calculando la desviación estándar de no menos de 10 determinaciones repetidas de una solución del blanco y multiplicando por 10.</del>		
<b>Verificación</b>		
<del>El objetivo de la verificación del procedimiento es demostrar que el procedimiento, según lo descrito en la monografía, debe ser realizado por el usuario con la exactitud, especificidad y precisión adecuadas, usando los instrumentos, analistas y matrices de muestra disponibles.</del>		
<b>MÉTODO II. ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO (ICP-MS)</b>		
La espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción (ICP-MS) es un método analítico que utiliza como fuente de ionización un plasma de acoplado por inducción. En el apartado anterior se describen los principios básicos de la formación del plasma.		
La técnica de ICP-MS utiliza la capacidad del ICP para generar iones cargados a partir de los átomos de elementos presentes en una muestra. Estos iones son enfocados a continuación a un espectrómetro de masas, que los separa en función de su relación masa/carga ( $m/z$ ).		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los iones que se generan en el plasma se encuentran a presión atmosférica y son desplazados desde el plasma hacia un sistema óptico iónico a través de 2 conos, cono de muestreo y cono separador, que forman la zona de la interfaz. El sistema óptico iónico está compuesto por unas lentes electrostáticas, que dirigen los iones desde una zona a presión atmosférica hacia el filtro de masas que se encuentra a un vacío de <math>10^{-8}</math> Pa o inferior, vacío que se alcanza mediante una bomba turbo molecular. Desde esta zona de interface, los iones con diferente relación masa/carga son dirigidos hacia el analizador donde se separan.</p>		
<p>Frecuentemente el analizador de masas utilizado es cuadripolar o bien sistemas cuadripolares múltiples, (también conocidos como cuadrupolos con disposición en tándem). Los analizadores de sector magnético de alta resolución y de tiempo de vuelo (TOF) también se utilizan, ya que en algunos casos permiten una mejor resolución. Los iones separados llegan al detector, en el que las corrientes de iones se convierten en señales eléctricas. El elemento se cuantifica según el número de iones que llegan al detector, generando pulsos eléctricos por unidad de tiempo.</p>		
<p>El ICP-MS permite el análisis cuantitativo y cualitativo de los elementos en una muestra.</p>		
<p><b>INSTRUMENTO</b></p>		
<p>Se compone esencialmente de los siguientes elementos:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Un sistema de introducción de las muestras, que consiste en una bomba peristáltica que libera la disolución a un nebulizador a un caudal constante;		
Una antorcha de plasma;		
Un sistema para generar vacío;		
Una zona de interfaz <del>ee</del> que incluye un dispositivo formado por los conos para transportar los iones mediante unas lentes electrostáticas;		
Un analizador de masas;		
Un detector (canal fotomultiplicador, copa de Faraday, dinodos);		
Una unidad de adquisición de datos.		
<b>INTERFERENCIAS</b>		
En ICP-MS, la interferencia de masas es el principal problema, debido a las especies isobáricas, (iones que tienen la misma fórmula química pero distintas composiciones isotópicas), por lo que se superponen de modo significativo a la señal de masa de los iones de interés, especialmente en la parte central del intervalo de masa.		
La combinación de varios iones atómicos produce interferencias poliatómicas o iones moleculares por efecto de la combinación con iones de la matriz. Las interferencias por formación de óxidos, debidas a la matriz, o de los gases del plasma, pueden ser también importantes. La formación de iones con carga múltiple del propio analito puede incrementar la complejidad del espectro de masas resultante.		
Algunos tipos de muestras pueden afectar a la formación de las gotitas o a la temperatura del		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>plasma, lo cual influye en la ionización. Estos fenómenos pueden causar incluso la supresión de las señales del analito. Las interferencias físicas se pueden evitar utilizando el método del patrón interno o el de las adiciones patrón. El elemento utilizado como patrón interno depende del elemento a medir; se pueden utilizar como patrones internos los elementos <sup>59</sup>Co y <sup>115</sup>In.</p>		
<p>Las interferencias se pueden minimizar optimizando parámetros operacionales, tales como el flujo de argón en la antorcha, el flujo de introducción de la muestra o el potencial de radiofrecuencia, entre otros.</p>		
<p>La ICP-MS permite obtener límites de detección considerablemente mejores de los que se obtienen en ICP-OES, debido al extremadamente <b>nivel</b> bajo de emisión de fondo que se genera. Esta capacidad es una ventaja importante de la ICP-MS para la determinación de concentraciones de analito muy bajas o cuando se requiere la eliminación de interferencias de la matriz. En el último caso, se pueden evitar algunas interferencias simplemente mediante una dilución adicional de la solución de muestra. En algunas aplicaciones, se pueden detectar analitos por debajo del nivel de partes por billón (ppb; o bien ppt por sus siglas en inglés).</p>		
<p>Como regla general, la técnica de ICP-MS requiere que las muestras contengan un contenido significativamente menor de sólidos disueltos que la ICP-OES.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>SELECCIÓN DE LOS ISÓTOPOS</b></p>		
<p>La selección de los isótopos se realiza utilizando diversos criterios. Se selecciona el isótopo más abundante de un elemento para obtener la máxima sensibilidad. Además, se debe seleccionar un isótopo que presente la mínima interferencia con otras especies presentes en la matriz de la muestra y con el gas de soporte. Generalmente, en los programas informáticos de los fabricantes de instrumentos de ICP-MS se proporciona información sobre las interferencias isobáricas y las interferencias debidas a los iones poliatómicos de diversos tipos, por ejemplo, hidruros, óxidos, cloruros, etc.</p>		
<p><b>PROCEDIMIENTO</b></p>		
<p>Debido a que el ICP-MS comparte el mismo sistema de introducción de la muestra que el ICP-OES, los medios mediante los que se preparan las muestras también pueden ser aplicables con la técnica de ICP-MS.</p>		
<p><b>Elección de las condiciones de operación</b></p>		
<p>Dadas las diferencias entre los distintos instrumentos y la configuración de sus elementos, las condiciones de trabajo se deben adaptar a las necesidades analíticas requeridas, modificando cuando sea necesario, las condiciones de operación prescritas por el fabricante. Generalmente, se utilizan diferentes condiciones de trabajo para las disoluciones acuosas y para las disoluciones orgánicas. Así mismo, se debe considerar la introducción de pequeñas cantidades de oxígeno</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
para prevenir la acumulación de depósitos en la antorcha o en el orificio del cono de muestreo.		
Los parámetros operacionales apropiados que <del>han de ser convenientemente elegidos</del> deben elegirse, son:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• caudales del gas argón en los tubos exterior, intermedio e interior de la antorcha;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• posición de la antorcha;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• potencia de radiofrecuencia;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• velocidad de la bomba;</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• selección de uno o varios isótopos del elemento a medir (masa).</li> </ul>		
<b>CONTROL DEL COMPORTAMIENTO DEL INSTRUMENTO</b>		
<b>Idoneidad del sistema</b>		
La regulación del instrumento permite verificar y ajustar la medida antes del análisis de las muestras. La exactitud de las masas en ICP-MS se verifica con una disolución reguladora que contiene varios isótopos que cubren todo el intervalo de masas, por ejemplo <sup>9</sup> Be, <sup>59</sup> Co, <sup>89</sup> Y, <sup>115</sup> In, <sup>140</sup> Ce y <sup>209</sup> Bi.		
Se establece la sensibilidad y la estabilidad a corto y largo plazo. Es preciso optimizar los parámetros del instrumento (condición del plasma, lentes iónicas y parámetros del sistema analizador elegido) para obtener el mayor número posible de pulsos.		
La regulación de la resolución y del eje en el que se representan las masas se efectúa con una disolución de Y, Li y Tl para asegurar la obtención		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de una respuesta aceptable en un amplio intervalo de masas.		
Se debe realizar la evaluación de la eficacia del plasma para descomponer los óxidos con el fin de minimizar estas interferencias. La relación Ce/CeO y/o Ba/BaO es un buen indicador, se requiere un valor inferior al 3 % aproximadamente.		
La reducción de la formación de iones de doble carga se efectúa con Ba y Ce. La relación de la señal del ion de doble carga respecto a la del elemento buscado debe ser inferior al 2 %.		
La estabilidad a largo plazo se evalúa mediante el análisis de un patrón antes y después de la serie de medidas de la muestra, con el fin de controlar si los depósitos de sales en los conos pueden haber reducido la señal a lo largo de la determinación.		
<b>VALIDACIÓN DEL MÉTODO</b>		
<del>El método debe ser rigurosamente validado con suficiente exactitud, precisión, especificidad, linealidad, sensibilidad, tolerancia y robustez. El comportamiento satisfactorio de los métodos prescritos en las monografías se verifica a intervalos de tiempo adecuados.</del>		
<b>Exactitud</b>		
<del>Verificar la exactitud utilizando preferiblemente un material de referencia certificado (CRM). Cuando esto no es posible, se recomienda realizar un ensayo de recuperación.</del>		
<del>Recuperación. Para las valoraciones se debe obtener una recuperación entre el 90 % y el 110 %. Para otras determinaciones, por ejemplo, para la</del>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>determinación de elementos trazas, el ensayo no es válido si la recuperación está fuera del intervalo del 80 % al 120 % del valor teórico. La recuperación se puede determinar sobre una disolución de referencia apropiada (disolución matriz) a la que se ha añadido una cantidad conocida de analito (intervalo de concentración adecuado a la muestra a analizar).</p>		
<p><b>Linealidad</b></p>		
<p>Cuando la relación de las desviaciones típicas estimadas del nivel de calibración más bajo y más alto es inferior a 0.5 o superior a 2.0, se puede obtener una estimación más precisa de la curva de calibración utilizando la regresión lineal ponderada. Las funciones de ponderación, tanto lineales como cuadráticas, se aplican a los datos para encontrar la función de ponderación a emplear más adecuada.</p>		
<p><b>Repetibilidad</b></p>		
<p>La repetibilidad es como máximo del 3 % para una valoración y como máximo del 5 % para un ensayo de pureza.</p>		
<p><b>Límite de cuantificación</b></p>		
<p>Verificar que el límite de cuantificación es inferior al valor a medir.</p>		
<p><b>ANEXO</b></p>		
<p>La Calificación de los instrumentos ICP-OES e ICP-MS, se puede dividir en tres apartados:</p>		
<p><i>Calificación de la Instalación.</i> Son pruebas que garantizan que el <i>hardware</i> y el <i>software</i> se han instalado de manera apropiada, y que el entorno en el que se usará el instrumento es adecuado.</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>Calificación de Operación.</i> Es demostrar que el trabajo del instrumento es correcto. Se demuestra usando estándares con propiedades espectrales conocidas para verificar que el sistema opera dentro de las especificaciones esperadas. La calificación operativa es una verificación de los parámetros operativos clave que se lleva a cabo después de la instalación, de reparaciones y/o de mantenimiento.</p>		
<p><i>Calificación del Desempeño.</i> Determina si el instrumento es capaz de cumplir con los requisitos del usuario para todos los parámetros que pueden afectar la calidad de la medición. Dependiendo del uso, las especificaciones de calificación del desempeño pueden ser diferentes a las especificaciones del fabricante. Para métodos validados, se pueden usar pruebas de calificación del desempeño específicas.</p>		
<p>Para verificar la idoneidad del sistema, se debe reanalizar una solución usada para trazar la curva estándar inicial de un instrumento a intervalos apropiados preestablecidos durante el análisis para todo el conjunto de muestras.</p>		
<p>Para los análisis de un único elemento, con longitudes de onda analíticas comprendidas entre 200 y 500 nm o con concentraciones de &gt;1 pg/mL, el estándar revalorado debe concordar con su valor esperado con una aproximación de <math>\pm 10\%</math>, o según lo especificado en una monografía individual. Para los análisis multielementales, con longitudes de onda analíticas de 500 nm o con concentraciones de 500 ng/mL o con concentraciones de &lt; 200 ng/mL</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>&gt; 500 nm o con concentraciones de pg/mL, el estándar revalorado debe concordar con su valor teórico con una aproximación de <math>\pm 20\%</math>, o según lo especificado en la monografía individual. Los procedimientos específicos, criterios de aceptación e intervalos de tiempo para la caracterización del desempeño del ICP-OES dependen del instrumento y de la aplicación prevista.</p>		
<b>IMPUREZAS ELEMENTALES – LÍMITES</b>		
<p>A continuación, se especifican los límites para la cantidad de impurezas elementales en productos farmacéuticos. Independientemente de la opción empleada, todo medicamento debe cumplir con los límites especificados a menos que se indique de otro modo en una monografía individual o que se encuentre dentro de las excepciones específicas que se detallan a continuación.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparados radiofarmacéuticos.</li> <li>• Artículos destinados únicamente para uso veterinario.</li> <li>• Vacunas.</li> <li>• Metabolitos celulares.</li> <li>• Productos de ADN</li> <li>• Extractos alergénicos.</li> <li>• Células, sangre entera, componentes celulares o derivados de la sangre, incluido el plasma y los derivados del plasma.</li> <li>• Productos basados en genes (terapia génica).</li> <li>• Células (terapia celular).</li> <li>• Tejidos (tejidos modificados por ingeniería)</li> </ul>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soluciones para diálisis no destinadas para circulación sistémica.</li> <li>• Preparaciones para nutrición parenteral total.</li> <li>• Elementos intencionalmente presentes en el medicamento para obtener un beneficio terapéutico.</li> </ul>		
<p>Las impurezas elementales incluyen catalizadores y contaminantes ambientales que pueden estar presentes en fármacos excipientes o medicamentos. Estas impurezas pueden presentarse de manera natural, agregarse intencionalmente o introducirse inadvertidamente (por ejemplo, mediante interacciones con el equipo de procesamiento y el sistema de envase-cierre).</p>		
<p>Cuando se conoce la presencia de las impurezas elementales, cuando se han agregado o cuando se pueden introducir potencialmente, es necesario asegurar el cumplimiento de los límites especificados.</p>		
<p>Los límites presentados no se aplican a los excipientes ni a los fármacos, excepto cuando se especifique en una monografía individual. Sin embargo, los fabricantes de productos farmacéuticos requieren cierta información acerca del contenido de impurezas elementales en fármacos o excipientes para poder cumplir con los criterios de este documento e implementar estrategias de control basadas en riesgos para determinar la forma en que se asegurará el cumplimiento de estos criterios. La evaluación de riesgos debe considerar, como mínimo, al arsénico, cadmio, plomo y mercurio debido a su naturaleza ubicua.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los fabricantes de fármacos o excipientes que optan por realizar una evaluación de riesgos deben llevar a cabo dicha evaluación usando la <i>tabla 0692.2</i> de este documento. Los elementos que son inherentes a la naturaleza del material, como en el caso de algunos materiales obtenidos de fuentes naturales, deben ser considerados en la evaluación de riesgos.</p>		
<p><b>ESPECIACIÓN</b></p>		
<p>La determinación del estado de oxidación, complejo orgánico o combinación recibe el nombre de "especiación". Cada una de las impurezas elementales tiene el potencial de estar presente en diferentes estados de oxidación o de formación de complejos. No obstante, el arsénico y el mercurio son de especial cuidado debido a las diferentes toxicidades de sus formas inorgánicas y orgánicas complejas. Los procedimientos analíticos para especiación no se incluyen en este documento.</p>		
<p>Los límites de arsénico se basan en la forma inorgánica (la más tóxica). Los límites de mercurio se basan en el estado de oxidación (2+) inorgánico. El metilmercurio (la forma más tóxica de mercurio) no es un problema común en la industria farmacéutica, por consiguiente, el límite se estableció asumiendo la forma inorgánica más común (mercúrica).</p>		
<p><b>VÍAS DE EXPOSICIÓN</b></p>		
<p>Los elementos incluidos en las tablas siguientes han sido divididos en tres clases, basándose en su toxicidad y probabilidad de ocurrencia en el medicamento. El esquema de clasificación tiene</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>como propósito enfocarse en la evaluación de riesgos de los elementos más tóxicos y que también tienen una probabilidad razonable de estar presentes en el medicamento, <i>tabla 0692.2</i>. La toxicidad de una impureza elemental se relaciona con su grado de exposición (biodisponibilidad). Se ha determinado el grado de exposición para cada una de las impurezas elementales de interés para las tres vías de administración: oral, parenteral e inhalación. Estos límites se basan en la exposición crónica. Se deben considerar las exposiciones diarias permitidas orales de la <i>tabla 0692.1</i> como punto de partida para el desarrollo de exposiciones diarias permitidas específicas para otras vías de administración, excepto cuando se indique de otro modo en la monografía individual.</p>		
<p>Los elementos de la clase 1 (As, Cd, Hg y Pb) son tóxicos para los humanos y no se usa en la manufactura de productos farmacéuticos. Su presencia en productos farmacéuticos debe ser nula, por lo regular proviene de materiales que no son fármacos que están asociados al proceso de manufactura, como los excipientes y empaque.</p>		
<p>Los elementos de la clase 2 son subdivididos en las subclases 2A y 2B. El subgrupo 2A; (Co, Ni y V), y 2B, (Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se y Tl). Los elementos clase 2A son relativamente comunes en productos farmacéuticos y deben evaluarse para todas las posibles fuentes de toxicidad. Los elementos clase 2B es poco probable que se encuentren en productos farmacéuticos por</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lo que pueden ser excluidos de la evaluación de riesgo a menos que hayan sido adicionados intencionalmente durante la fabricación de los excipientes u otro componente del medicamento.</p>		
<p>Los elementos de la clase 3 (Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb y Sn) tienen relativa baja toxicidad cuando se considera la administración vía oral.</p>		
<p><b>MEDICAMENTOS</b></p>		
<p>Los límites descritos de la tercera hasta la quinta columna de la <i>tabla 0692.1</i> son las exposiciones diarias permitidas en la dosis base diaria de las impurezas elementales de interés para un medicamento tomado por un paciente de acuerdo con las vías de administración indicadas.</p>		
<p><b>PRODUCTOS PARENTERALES</b></p>		
<p>Los medicamentos parenterales con volúmenes máximos diarios de hasta 2 litros pueden usar el volumen máximo diario para calcular las concentraciones permitidas a partir de las exposiciones diarias permitidas. En el caso de los productos cuyos volúmenes diarios, según se especifican en el etiquetado o que se establecen mediante la práctica clínica, pueden exceder de 2 litros; por ejemplo: solución salina, dextrosa y soluciones para irrigación, se pueden usar un volumen de 2 litros para calcular las concentraciones permitidas a partir de las exposiciones diarias permitidas.</p>		

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

Dice		Debe decir			Justificación*
<i>Tabla 0692.1. Exposiciones diarias permitidas para impurezas elementales</i>					
Elemento	Clase	Exposición diaria permitida oral (µg/día)	Exposición diaria permitida parenteral (µg/día)	Exposición diaria permitida por inhalación (µg/día)	
Cd	1	5	2.0	3.0	
Pb	1	5	5.0	5.0	
As	1	15	15	2.0	
Hg	1	30	3.0	1.0	
Co	2A	50	5.0	3.0	
V	2A	100	10	1.0	
Ni	2A	200	20	5.0	
Tl	2B	8.0	8.0	8.0	
Au	2B	100	100	1.0	
Pd	2B	100	10	1.0	
Ir	2B	100	10	1.0	
Os	2B	100	10	1.0	
Rh	2B	100	10	1.0	
Ru	2B	100	10	1.0	
Se	2B	150	80	130	
Ag	2B	150	10	7.0	
Pt	2B	100	10	1.0	
Li	3	550	250	25	
Sb	3	1200	90	20	
Ba	3	1400	700	300	
Mo	3	3000	1500	10	
Cu	3	3000	300	30	
Sn	3	6000	600	60	
Cr	3	11000	1100	3.0	
<b>RECOMENDACIONES PARA LOS ELEMENTOS QUE DEBEN CONSIDERARSE EN LA EVALUACIÓN DE RIESGOS</b>					



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

Dice		Debe decir				Justificación*
La tabla 0692.2 identifica impurezas elementales que deberían incluirse en la evaluación de riesgos. Esta tabla puede aplicarse a todas las fuentes de impurezas elementales presentes en el medicamento.						
Tabla 0692.2. Elementos que deben considerarse en la evaluación de riesgos						
Elemento	Clase	Si se agrega intencionalmente (Todas las vías)	Si no se agrega intencionalmente			Inhalación
			Oral	Parenteral		
Cd	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pb	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
As	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Hg	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Co	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
V	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ni	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tl	2B	Sí	No	No	No	No
Au	2B	Sí	No	No	No	No
Pd	2B	Sí	No	No	No	No
Ir	2B	Sí	No	No	No	No
Os	2B	Sí	No	No	No	No
Rh	2B	Sí	No	No	No	No
Ru	2B	Sí	No	No	No	No
Se	2B	Sí	No	No	No	No
Ag	2B	Sí	No	No	No	No
Pt	2B	Sí	No	No	No	No
Li	3	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Sb	3	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Ba	3	Sí	No	No	Sí	Sí
Mo	3	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Cu	3	Sí	No	No	Sí	Sí
Sn	3	Sí	No	No	Sí	Sí
Cr	3	Sí	No	No	Sí	Sí

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>OPCIONES PARA DEMOSTRAR EL CUMPLIMIENTO</b>		
<b>OPCIÓN DE ANÁLISIS DEL MEDICAMENTO</b>		
Los resultados obtenidos a partir del análisis de una unidad de dosificación típica multiplicados por la dosis diaria máxima se comparan con la Exposición Diaria Permitida por dosis diaria.		
Exposición Diaria Permitida por dosis diaria $\geq$ valor medido ( $\mu\text{g/g}$ ) $\times$ dosis diaria máxima (g/día)		
La cantidad medida de cada impureza, no debe ser mayor que la Exposición Diaria Permitida por dosis diaria, a menos que se indique de otro modo en la monografía individual.		
<b>OPCIÓN DE SUMATORIA</b>		
Sumar por separado las cantidades de cada impureza elemental en ( $\mu\text{g/g}$ ), presente en cada uno de los componentes del medicamento usando la siguiente ecuación:		
Exposición Diaria Permitida por dosis diaria $\geq [\sum_1^M (C_M \times W_M)] \times D_D$		
Donde		
$M$ = Cada ingrediente usado para fabricar una unidad de dosificación		
$C_M$ = Concentración del componente en la formulación (fármaco o excipiente) ( $\mu\text{g/g}$ )		
$W_M$ = Peso del componente en una unidad de dosificación (g/unidad de dosificación)		
$D_D$ = Número de unidades en la dosis diaria máxima (unidad/día)		
El resultado de la sumatoria de cada impureza no debe ser mayor que la Exposición Diaria Permitida		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>para dosis diaria, a menos que se indique algo diferente en la monografía individual. Antes de que puedan evaluar los productos con esta opción, el fabricante debe asegurar que no se hayan agregado impurezas elementales adicionales de manera inadvertida durante el proceso de fabricación o mediante el sistema de envase-cierre durante la vida útil del producto.</p>		
<b>OPCIÓN DE COMPONENTE INDIVIDUAL</b>		
<p>Para los medicamentos con una dosis diaria de no más de 10 g, si todos los fármacos y excipientes en una formulación cumplen con los límites de concentración mostrados en la <i>tabla 0692.3</i>, entonces dichos componentes pueden usarse en cualquier proporción, no es necesario realizar cálculos adicionales. Aunque las impurezas elementales derivadas del proceso de fabricación o del sistema envase-cierre no se prevén específicamente en la Opción de Componente Individual, se espera que el fabricante del medicamento asegure que dichas fuentes no contribuyen de manera significativa con el contenido total de las impurezas individuales.</p>		
<b>FÁRMACOS Y ADITIVOS</b>		
<p>Los niveles aceptables de impurezas individuales elementales dependen del uso que finalmente se le dará al material. Por lo tanto, los fabricantes de productos farmacéuticos requieren cierta información sobre el contenido de impurezas elementales en fármacos y excipientes para poder</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cumplir con los criterios de este documento. Los fabricantes de medicamentos pueden usar evaluaciones de riesgos, si son aplicables, o los datos de pruebas de impurezas elementales realizadas sobre componentes por fabricantes de fármacos o excipientes, quienes pueden proveer datos de prueba. Los datos de impurezas elementales que generan proveedores calificados de componentes de medicamentos son aceptables para que los fabricantes demuestren que el medicamento final cumple con esta especificación.</p>		
<p>Los valores provistos en la <i>tabla 0692.3</i> son ejemplos de los límites de concentración para los componentes (fármacos y excipientes) de los medicamentos dosificados a una dosis diaria máxima de 10 g/día. Estos valores funcionan como límites de concentración predeterminados para facilitar las discusiones entre los fabricantes de medicamentos y los proveedores de los componentes para sus medicamentos.</p>		
<p><b>Nota:</b> Puede ser necesario limitar los componentes individuales a niveles distintos de los presentados en la <i>tabla 0692.3</i>, dependiendo de los factores mitigantes específicos de cada la monografía.</p>		

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

Dice		Debe decir			Justificación*
<i>Tabla 0692.3. Concentraciones permitidas de impurezas elementales para la opción de componente individual</i>					
Elemento	Clase	Concentración oral (µg/g)	Concentración parenteral (µg/g)	Concentración inhalatoria (µg/g)	
Cd	1	0.5	0.20	3.0	
Pb	1	0.5	0.50	0.50	
As	1	1.5	1.5	0.20	
Hg	1	3.0	0.3	0.10	
Co	2A	5.0	0.5	0.30	
V	2A	10	1.0	0.10	
Ni	2A	20	2.0	0.50	
Tl	2B	0.80	0.80	0.80	
Au	2B	10	10	0.10	
Pd	2B	10	1.0	0.10	
Ir	2B	10	1.0	0.10	
Os	2B	10	1.0	0.10	
Rh	2B	10	1.0	0.10	
Ru	2B	10	1.0	0.10	
Se	2B	15	8.0	13	
Ag	2B	15	1.0	0.70	

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

Dice		Debe decir			Justificación*
<i>Tabla 0692.3. Continuación. Concentraciones permitidas de impurezas elementales para la opción de componente individual</i>					
Elemento	Clase	Concentración oral (µg/g)	Concentración parenteral (µg/g)	Concentración inhalatoria (µg/g)	
Pt	2B	10	1.0	0.10	
Li	3	55	25	2.5	
Sb	3	120	9.0	2.0	
Ba	3	140	70	30	
Mo	3	300	150	1.0	
Cu	3	300	30	3.0	
Sn	3	600	60	6.0	
Cr	3	1100	110	0.30	

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