

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, 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. Fax: 5207 6890

Correo electrónico: consultas@farmacoepa.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*
ISOFLURANO. LÍQUIDO		
Contiene no menos del 99.0 % de $C_3H_2ClF_5O$. y no más del 101.0 % de $C_3H_2ClF_5O$, calculado con base a la sustancia seca.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Isoflurano. Compuesto relacionado de isoflurano A: 1-Cloro-2,2,2-trifluoroetilcloro-difluorometiléter. Compuesto relacionado de isoflurano B: 2,2,2-Trifluoroetildifluorometiléter. Fluoruro de sodio. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ASPECTO. Vaciar, por separado, el contenido de 10 envases de la muestra a probetas, limpias y secas, observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad. La muestra es un líquido transparente, incoloro y libre de partículas visibles.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
ACIDEZ O ALCALINIDAD. A 20 mL de la muestra agregar 20 mL de agua libre de dióxido de carbono, agitar durante 3 min y dejar reposar. Colectar la capa superior y agregar 0.2 mL de SR de púrpura de bromocresol. No se requiere más de 0.1 mL de SV de		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
hidróxido de sodio 0.01 M o 0.6 mL de SV de ácido clorhídrico 0.01 M para cambiar el color de la solución.		
En un embudo de separación, agitar durante 30 s una alícuota de 5 mL de la muestra con 2 mL de agua fría hervida recientemente y dejar separar las capas. Sumergir papel tornasol en la capa acuosa y observar. La capa acuosa da reacción neutra al papel tornasol.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. Para muestras en forma líquida. El espectro de absorción infrarroja obtenido con la muestra presenta máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la SRef de isoflurano.		
B. MGA 0241, CG. El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma con la muestra, corresponde al obtenido en el cromatograma con la SRef, según se indica en la <i>Valoración</i> .		
ÍNDICE DE REFRACCIÓN. MGA 0741. Entre 1.2990 y 1.3005 determinado a 20 °C.		
INTERVALO DE EBULLICIÓN. MGA 0281. Entre 48.0 y 48.5 °C. Usar un aparato similar al indicado en MGA 0281. Colocar en el matraz de destilación una alícuota de 25 mL de la muestra, adicionar 2 ó 3 perlas de vidrio. Encender la fuente de calor y ajustarla de modo que esté centrada bajo el matraz, llevar lentamente a ebullición, continuar por 10 min y registrar la temperatura.		
RESIDUO NO VOLÁTIL. No más de 0.02 % (m/v). En una cápsula de porcelana de 50 mL, previamente puesta a peso constante, evaporar a temperatura ambiente y con ayuda de corriente de aire seco, una alícuota de 10 mL de la muestra, secar el residuo a 50 °C durante 2 h y pesar.		
CLORUROS. MGA 0991, Titulación en disolventes no acuosos. Titulación directa. No más del 0.001 %. Colocar 10 mL de la muestra en un matraz Erlenmeyer que contenga 60 mL de isopropanol exactamente		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>medidos alcohol isopropílico y cuatro gotas de una mezcla de solución de ácido nítrico al 50 % (v/v) ácido nítrico:agua (1:1), agitar hasta disolver. Titular potenciométricamente con SV de nitrato de plata 0.0020 N empleando electrodos de plata/calomel con puente salino de nitrato de potasio. No requiere más de 2.11 mL de la SV de nitrato de plata 0.002 N. No se consumen más de 2.11 mL de esta solución para alcanzar el punto final. Realizar un blanco y hacer los ajustes necesarios.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más del 0.14 % 0.1 %. Usar 10 mL de la muestra.</p>		
<p>FLUORUROS. No más de 10 ppm. Utilizar material resistente al flúor, durante toda la prueba. Preparaciones de referencia. Una vez preparadas las soluciones, pasarlas a recipientes resistentes al flúor. Solución concentrada. Pesar una cantidad de fluoruro de sodio equivalente a 2.20 g de fluoruro de sodio, pasar a un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. Esta solución contiene 1 000 ppm de ion fluoruro y desechar después de una semana de preparada. Solución 1. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución concentrada a un matraz volumétrico de 1000 mL, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 10 ppm de ion fluoruro. Preparar el día de su uso. Solución 2. Pasar una alícuota de 10 mL de la solución 1 a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con agua y mezclar. Esta solución contiene 1 ppm de ion fluoruro. Preparar el día de su uso. Soluciones de trabajo. Pasar, por separado, a matraces volumétricos de 50 mL cada uno, alícuotas de 10 mL de las soluciones 1 y 2, llevar al aforo con solución de hidróxido de amonio al 5 % (v/v), mezclar. Preparación de la muestra. Pasar a un embudo de separación de 50 mL, una alícuota de 10 mL de la</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>muestra, agregar 10 mL de solución de hidróxido de amonio al 5 % (v/v), agitar durante 1 min, dejar separar las capas y pasar la capa acuosa amoniaca a un matraz volumétrico de 50 mL, extraer la muestra con dos porciones más de 10 mL cada una del mismo disolvente y reunir los extractos acuosos amoniacaes en el matraz volumétrico, llevar al aforo con la solución de hidróxido de amonio al 5 % (v/v) y mezclar.</p> <p>SA de acetato de sodio:ácido acético 4 M. En un vaso de precipitados mezclar 375 mL de agua con 125 mL de ácido acético glacial, colocar el vaso en baño de agua fría, determinar el pH de esta mezcla (<i>MGA-0701</i>) y ajustar a pH 5.0 con adición de solución de hidróxido de sodio al 50 % (m/v), con agitación constante.</p> <p>Procedimientos. Utilizar un electrodo para ion fluoruro y proceder de la siguiente manera: Pasar, por separado, a matraces volumétricos de 50 mL, alícuotas de 5 mL de las soluciones de trabajo y de la preparación de la muestra, llevar al aforo con la SA de acetato de sodio:ácido acético 4 M y mezclar. Pasar euantitativamente y por separado estas soluciones a vasos de precipitados de 100 mL, colocar un agitador magnético en cada vaso y sumergir el electrodo en cada una de las soluciones, con agitación constante. Después de 5 min (para dejar estabilizar la lectura) registrar la lectura, en milivolts, de cada una de las soluciones. Graficar en papel logarítmico de 1 ciclo, las lecturas en milivolts de las soluciones de trabajo en el eje de las ordenadas y las concentraciones en el eje de las abscisas. Interpolar la lectura de la preparación de la muestra.</p>		
<p>FLUORUROS. No más de 5 µg/mL.</p> <p>Nota: usar únicamente material de plástico en el desarrollo de esta prueba.</p> <p>Solución amortiguadora pH 5.25. Disolver 110 g de cloruro de sodio y 1.0 g de citrato de sodio en 700 mL de agua en un matraz volumétrico de 2 000 mL.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Agregar cuidadosamente 150 g de hidróxido de sodio y disolver con agitación. Enfriar a temperatura ambiente y continuar con la agitación. Adicionar con cuidado 450 mL de ácido acético glacial a la solución fría. Enfriar y agregar 600 mL de alcohol isopropílico, llevar al volumen con agua y mezclar. El pH de esta solución está entre 5.0 y 5.5. Esta solución puede ser usada durante seis semanas si se conserva a temperatura ambiente.</p> <p>Preparación de referencia concentrada. Pasar 55 mg de la SRef de fluoruro de sodio, previamente seco a 150 °C durante 4 h, a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 5 mL de agua, agitar y disolver. Adicionar 1.0 mL de una solución de hidróxido de sodio 0.0025 N (1 en 10.000), llevar a volumen con agua y mezclar. Cada mililitro de esta solución contiene 1.0 mg de iones fluoruro. Guardar en contenedores de plástico bien cerrados. Esta solución puede ser utilizada durante dos semanas si se conserva en refrigeración.</p> <p>Preparaciones de referencia. Diluir cuantitativamente a 100 mL con agua, las cantidades necesarias de la preparación de referencia concentrada para obtener soluciones de fluoruro a concentraciones de 1.0, 2.0, 6.0, 10.0 y 20.0 µg/mL. Colocar 25.0 mL de cada una de estas preparaciones en matraces volumétricos de 50 mL, llevar al volumen con la solución amortiguadora de pH 5.25 y mezclar.</p> <p>Preparación de la muestra. Agitar 50.0 mL de la muestra con 50.0 mL de agua durante 5 min y dejar que los líquidos se separen completamente. Colocar 25 mL de la capa de agua en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al volumen con la solución amortiguadora de pH 5.25 y mezclar.</p> <p>Procedimiento. Medir paralelamente los voltajes, en mV, de las preparaciones de referencia y de la preparación de la muestra, con un instrumento que mida una reproducibilidad mínima de ± 0.2 mV, equipado</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con un electrodo de ion fluoruro y un electrodo de referencia de calomel con funda de vidrio. Nota: cuando se determinen las lecturas, sumergir los electrodos en la solución a examinar, la cual tiene que ser colocada en un matraz de 150 mL que contenga un agitador de barra con cubierta de teflón. Agitar durante 1 y 2 min para alcanzar el equilibrio. Registrar el voltaje. Enjuagar y secar los electrodos entre cada determinación, teniendo cuidado de no dañar el cristal del electrodo del ión fluoruro. Se tiene una respuesta positiva si la diferencia entre los voltajes obtenidos con las preparaciones de referencia que contienen concentraciones de fluoruro de 1.0 y 10.0 µg está en el intervalo de 50 a 60 mV. Graficar el logaritmo de las concentraciones de iones fluoruro, en microgramos por mililitro, de las preparaciones de referencia contra voltajes, en milivolts. De la determinación de voltaje en la preparación de la muestra y considerando la línea de respuesta de las preparaciones de referencia, determinar la concentración, en microgramos por mililitro de fluoruro en la preparación de la muestra.</p>		
<p>PERÓXIDOS COMO PERÓXIDO DE HIDRÓGENO. Efectuar esta prueba protegiendo contra la acción de la luz. Procedimiento. Pasar una alícuota de 10 mL de la muestra a una probeta de 25 mL provista de tapón, que contenga 1 mL de solución de yoduro de potasio al 10 % (m/v) (preparada el día de su uso), tapar, mezclar y dejar en reposo durante una hora, agitando ocasionalmente, observar en sentido transversal y contra un fondo blanco. No se observa color en ninguna de las fases.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CG. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i>. En el cromatograma obtenido con la muestra, no aparecen picos adicionales al del isoflurano.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CG. No más de 0.01 % de acetona, no más de 0.01 % del compuesto relacionado de isoflurano A. No más de 0.007 % del compuesto relacionado de isoflurano B. No más de 0.003 % de cualquier otra impureza individual. Nota: la preparación de referencia interna y la preparación de referencia se preparan con el mismo isoflurano bajo prueba. Si lotes o muestras múltiples de isoflurano están bajo prueba, puede seleccionarse una sola muestra como preparación de referencia interna y preparación de referencia. Realizar los ajustes necesarios utilizando un blanco, cuando se determine el porcentaje de impurezas en otras muestras o lotes. Gas acarreador. Helio. Preparación de referencia interna. Colocar 1.0 g de acetato de butilo en un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con isoflurano y mezclar. Preparación de referencia. Colocar 95 mL de la muestra en un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 10.0 µL de la SRef del compuesto relacionado de isoflurano A, 7.0 µL de la SRef del compuesto relacionado de isoflurano B, 10.0 µL de acetona y 250 µL de la preparación de referencia interna, llevar al volumen con isoflurano y mezclar. Esta preparación contiene 0.01 % del compuesto relacionado de isoflurano A, 0.007 % del compuesto relacionado de isoflurano B y 0.01 % de acetona. Preparación de la muestra. A 20.0 mL de la muestra agregar 50.0 µL de la preparación de referencia interna y mezclar. Esta solución contiene aproximadamente 0.0025 % (m/v) de acetato de butilo. Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de flama. Columna de acero inoxidable o níquel de 2.4 mm × 3.7 m empacada con fase G31 al 10 % y fase G18 al 15 % en malla de 60 a 80 y con un soporte S1C lavado con hidróxido de sodio. Velocidad de flujo de 25 mL/min.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La temperatura de la columna se programa por 7 min a 65 °C, luego se incrementa la temperatura a 110 °C a una velocidad de 4 °C/min. La temperatura del puerto de inyección se mantiene a 150 °C y la temperatura del detector se mantiene a 200 °C.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar 3 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. El factor de coileo para el pico del acetato de butilo no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación del cociente de la respuesta del pico de acetona con respecto a la respuesta del pico del acetato de butilo para inyecciones por duplicado no es mayor de 2.0 %.</p> <p>Procedimiento. Inyectar por separado 3 µL de la preparación de referencia y 3 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas durante 40 min y medir la respuesta para todos los picos. Calcular por separado los porcentajes de acetona, del compuesto relacionado de isoflurano A y del compuesto relacionado de isoflurano B en la porción de la muestra con la siguiente fórmula:</p>		
$C \left[\frac{A_m}{(A_{ref} - A_m)} \right]$		
<p>Donde:</p> <p>C = Porcentaje del analito relevante en la preparación de referencia.</p> <p>A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p> <p>Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza individual en la porción de la muestra con la siguiente fórmula:</p>		
$C \left[\frac{A_m}{(A_{ref} - A_m)} \right]$		
<p>Donde:</p> <p>C = Porcentaje del compuesto relacionado de isoflurano B en la preparación de referencia.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A_m = Área bajo el pico obtenido de cualquier impureza individual con la preparación de referencia interna en el cromatograma de la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenido del compuesto relacionado de isofluorano B con la preparación de referencia interna en el cromatograma de la preparación de referencia.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CG.</p> <p>Condiciones del equipo. Gas de arrastre helio; detector de ionización de flama; temperatura del inyector 200 °C; temperatura del detector 210 °C; temperatura de la columna 80 °C; columna de acero inoxidable de 3.66 m × 6.35 mm; empacada con 10 % de nonoxinol 30 y 15 % U con 50 LB 550 X, sobre carbón triturado entre 100 y 120 mallas ligado con arcilla y calcinado o quemado a 900 °C y subsecuentemente lavado con ácido o columna de acero inoxidable de 3.00 m × 3.175 mm, empacada con S3 y velocidad de flujo de 60 mL/min.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (3 µL) de la SRef y registrar los picos respuesta. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (3 µL) de la SRef y de la muestra sin diluir. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos.</p> <p>Calcular el porcentaje de pureza del $C_3H_2ClF_5O$, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p> <p>A_m = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la SRef.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
VALORACIÓN. MGA 0241, CG. Utilizando los resultados de la prueba de <i>Sustancias relacionadas</i> , calcular el porcentaje de isoflurano en la muestra restando el porcentaje total de todas las impurezas del 100 %.		

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

CONSULTA