

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de febrero y hasta el 31 de marzo de 2021, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

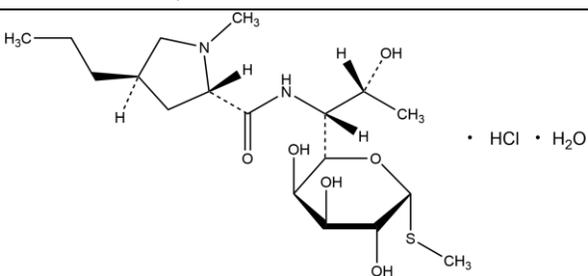
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|---|----------------|
| <p>LINCOMICINA, CLORHIDRATO DE</p>  <p>$C_{18}H_{34}N_2O_6S \cdot HCl \cdot H_2O$</p> | | |
| <p>Clorhidrato de metil 6,8-dideoxi-6-[[[(2S,4R)-1-metil-4-propilpirrolidin-2-il]carbonil]amino]-1-tio-D-eritro-a-D- galacto-octopiranosida, monohidratado</p> <p>Anhidro</p> | <p>MM 461.01 [7179-49-9] MM 443.01 [859-18-7]</p> | |
| <p>El clorhidrato de lincomicina tiene una potencia equivalente a no menos de 790 µg de lincomicina por miligramo, calculada con referencia a la sustancia anhidra.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| SUSTANCIA DE REFERENCIA. SRef. de Clorhidrato de lincomicina. SRef. de Clorhidrato de lincomicina para aptitud del sistema. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso. | | |
| DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco. | | |
| SOLUBILIDAD. Muy soluble en el agua; poco soluble en alcohol; muy poco soluble en la acetona. | | |
| ENSAYOS DE IDENTIDAD | | |
| A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de clorhidrato de lincomicina. | | |
| B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia. | | |
| C. MGA 0511. Una solución de la muestra al 5.0% (m/v), da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros. | | |
| ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 2.0 g de muestra en 20 mL de agua libre de dióxido de carbono. La solución es clara. | | |
| COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> no excede al de la solución de comparación Y6. | | |
| CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A. Cumple los requisitos. | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>pH. MGA 0701. Entre 3.5 y 5.5. Determinar en una solución de la muestra al 10 % en agua.</p> | | |
| <p>ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre + 135 y + 150°, calculado con referencia a la sustancia anhidra. Determinar en una solución que contenga 20 mg/mL en agua.</p> | | |
| <p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Criterios de aceptación, véase <i>tabla 1</i>.</p> | | |
| <p>Solución amortiguadora pH 6.1. Disolver 34 g de ácido fosfórico en 900 mL de agua, ajustar a un pH de 6.1 con amoníaco concentrado y diluir a 1 L con agua.</p> | | |
| <p>Fase móvil. Mezcla filtrada y desgasificada de solución amortiguadora pH 6.1:acetonitrilo:metanol (75:17:8). Hacer los ajustes necesarios para cumplir con los requisitos para la aptitud del sistema.</p> | | |
| <p>Fase móvil. Metanol: Acetonitrilo: solución amortiguadora pH 6.1 en proporción (8:17:75)</p> | | |
| <p>Preparación de muestra. Pasar 25 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL disolver y llevar a volumen con fase móvil.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 2.5 mg/mL de la muestra de Clorhidrato de Lincomicina en fase móvil.</p> | | |
| <p>Preparación de referencia (a). Pasar 25 mg de la SRef de clorhidrato de lincomicina a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al volumen con fase móvil.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| Preparación de referencia (a): Preparar una solución que contenga 2.5 mg/mL de la SRef de Clorhidrato de Lincomicina en fase móvil. | | |
| Preparación de referencia (b): Disolver 5 mg de la SRef de clorhidrato de lincomicina para aptitud del sistema (contiene impurezas A, B y C) en 2.0 mL de fase móvil. | | |
| Preparación de referencia (b): Preparar una solución que contenga 2.5 mg/mL de la SRef de Clorhidrato de lincomicina en fase móvil. | | |
| Preparación de referencia (c): Diluir 2.0 mL de la preparación de referencia (a) a 100 mL con fase móvil, para obtener una solución de concentración de 50.0 µg/mL. | | |
| Preparación de referencia (d): Diluir 1.0 mL de la preparación de referencia (c) a 20 mL con fase móvil, para obtener una solución de concentración de 2.5 µg/mL. | | |
| Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 210 nm. Columna L7 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm. Mantener la temperatura a 50 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. la velocidad de flujo es de 1.0 mL/minuto, temperatura de la columna 50°C. | | |
| Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia (b) y registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución R_s entre la lincomicina y la impureza B no es menor de 1.8. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia (b), desarrollar el | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p> cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de resolución entre la Lincomicina y la impureza B no es menor de 1.8. El tiempo de corrida es 5.5 veces el tiempo de retención de la Lincomicina.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL de las preparaciones de referencia (b), (c) y (d), desarrollar el cromatograma 5.5 veces el tiempo de retención de la lincomicina. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el porcentaje de cada impureza usando la concentración de la preparación de referencia (d) y (c).</p> | | |
| <p>Impureza A: No más de cinco veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) equivalente al 0.5 %.</p> | | |
| <p>La suma de las áreas de los picos debidos a la impureza B: No más de cinco veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) equivalente al 0.5 %.</p> | | |
| <p>Impureza C: No más de dos veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) equivalente al 0.2 %.</p> | | |
| <p>Impurezas inespecíficas: por cada impureza, no más del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) equivalente al 0.1 %.</p> | | |
| <p>Total de impurezas: no más del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (c) equivalente al 2.0 %.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|----------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|--------------------------|---------|-----|--------------------------|-----|-----|-------------------|-----|-----|--------------------|-----|------|--|--|
| Límite de descarte: 0.5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) equivalente al 0.05 % . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><i>Tabla 1. Perfil de sustancias relacionadas y criterios de aceptación</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 548 380 703">Impurezas</th> <th data-bbox="380 548 548 703">Tiempo de retención relativo</th> <th data-bbox="548 548 709 703">Criterio de aceptación no más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="113 703 380 748">Lincomicina</td> <td data-bbox="380 703 548 748">1.0</td> <td data-bbox="548 703 709 748">---</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 748 380 794">Impurezas C³</td> <td data-bbox="380 748 548 794">0.4</td> <td data-bbox="548 748 709 794">0.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 794 380 839">Lincomicina B*</td> <td data-bbox="380 794 548 839">0.5</td> <td data-bbox="548 794 709 839">5.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 839 380 885">Impurezas A¹</td> <td data-bbox="380 839 548 885">0.7</td> <td data-bbox="548 839 709 885">0.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 885 380 930">Impurezas B²</td> <td data-bbox="380 885 548 930">1.2-1.3</td> <td data-bbox="548 885 709 930">0.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 930 380 1008">Cualquiera otra impureza</td> <td data-bbox="380 930 548 1008">---</td> <td data-bbox="548 930 709 1008">0.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1008 380 1053">Impurezas totales</td> <td data-bbox="380 1008 548 1053">---</td> <td data-bbox="548 1008 709 1053">2.0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 1053 380 1099">Límite de descarte</td> <td data-bbox="380 1053 548 1099">---</td> <td data-bbox="548 1053 709 1099">0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Metil 6.8-dideoxi-6-[[[(2R,4R)-1-metil-4-propilpirrolidin-2il]carbonil]amino]-1-tio-D-eritro-α-D-galacto-octopiranosida (α-amida epimer)</p> <p>² Metil 6.8-dideoxi-6-[[[(2S,4EZ)-1-metil-4-propilidenopirrolidin-2il]carbonil]amino]-1-tio-D-eritro-α-D-galacto-octopiranosida (análogos del propilideno)</p> <p>³ Metil 6.8-dideoxi-6-[[[(2R,4R)-4-propilpirrolidin-2il]carbonil]amino]-1-tio-D-eritro-α-D-galacto-octopiranosida (N-desmetil lincomicina)</p> <p>* Véase Lincomicina B.</p> | Impurezas | Tiempo de retención relativo | Criterio de aceptación no más de (%) | Lincomicina | 1.0 | --- | Impurezas C ³ | 0.4 | 0.2 | Lincomicina B* | 0.5 | 5.0 | Impurezas A ¹ | 0.7 | 0.5 | Impurezas B ² | 1.2-1.3 | 0.5 | Cualquiera otra impureza | --- | 0.1 | Impurezas totales | --- | 2.0 | Límite de descarte | --- | 0.05 | | |
| Impurezas | Tiempo de retención relativo | Criterio de aceptación no más de (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lincomicina | 1.0 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas C ³ | 0.4 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lincomicina B* | 0.5 | 5.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas A ¹ | 0.7 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas B ² | 1.2-1.3 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cualquiera otra impureza | --- | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas totales | --- | 2.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Límite de descarte | --- | 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LINCOMICINA B. MGA 0241, CLAR. No más de 5.0 %. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Examinar el cromatograma obtenido de la preparación de la muestra en la <i>Valoración</i> . El área del pico de lincomicina B, no es más del 5.0 % de | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| la suma de las áreas correspondientes al pico de la lincomicina B y del pico debido al lincomicina. | | |
| AGUA. MGA 0041, <i>Titulación directa.</i> Entre 3.0 y 6.0 %. | | |
| CRISTALINIDAD. MGA 0231, <i>Método I-A.</i> Cumple los requisitos. | | |
| RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.5 %. | | |
| METALES PESADOS. MGA 0561, <i>Método II.</i> No más de 5 ppm. | | |
| VALORACIÓN. MGA 0241, <i>CLAR.</i> | | |
| Solución de ácido fosfórico. Disolver 13.5 mL de ácido fosfórico en 1 000 mL de agua, ajustar a un pH de 6.0 con solución de hidróxido de amonio. | | |
| Fase móvil. Mezcla filtrada y desgasificada de Solución de ácido fosfórico: acetonitrilo: metanol en proporción (780:150:150). Hacer los ajustes necesarios para cumplir con los requisitos para la aptitud del sistema. | | |
| Preparación de referencia. Pasar 12 mg de SRef de clorhidrato de lincomicina a un matraz volumétrico de 10 mL disolver, llevar a volumen con fase móvil y mezclar. Usando sonicación si es necesario para efectuar la solución. Se obtiene una solución con una concentración de 1.2 mg/mL. | | |
| Preparación de muestra. Pasar 12 mg de la muestra de clorhidrato de lincomicina a un matraz volumétrico de 10 ml disolver y llevar a volumen con fase móvil. Mezclar y disolver por medios mecánicos , usando sonicación en caso necesario. | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector a 210 nm. Columna L7 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm, Mantener temperatura de 46 °C. La velocidad de flujo de 1.0 mL/min. la velocidad de flujo es de 1.0 mL/minuto, temperatura de la columna 46 °C.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento. El factor de coleo para el pico principal no es mayor a 1.3, la eficiencia de la columna para la lincomicina no es menor de 4000 platos teóricos y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia no es mayor de 2.0 %.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Los tiempos de retención relativos son de 0.5 para lincomicina B y de 1.0 para lincomicina. La eficacia de la columna determinada con la respuesta del pico "de la sustancia analizada" no es menor de 4000 platos teóricos, el factor de coleo para el pico de Lincomicina no es mayor de 1.3 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas de la preparación de referencia no es mayor de 2.0 por ciento.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado 20 µL de la preparación referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>bajo los picos principales. El tiempo de retención relativo para la lincomicina B es 0.5 y 1.0 para la lincomicina. Calcular la cantidad de lincomicina en microgramos por cada miligramo de la muestra, por medio de la siguiente fórmula:</p> | | |
| $10 \left(\frac{C_{ref} P}{M} \right) \left(\frac{A_m}{R_{ref}} \right)$ | | |
| $10 \left(\frac{P \cdot C_{ref}}{M} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$ | | |
| <p>Donde:</p> | | |
| <p>C_{ref} = Concentración en miligramo por mililitro (mg/mL) de SRef de clorhidrato de lincomicina en la preparación referencia.</p> | | |
| <p>P = Potencia de lincomicina en microgramos por mililitro (µg/mg) de la SRef clorhidrato de lincomicina.</p> | | |
| <p>M = Peso en mg de la porción de la muestra de la preparación de la muestra. Peso en mg de porción tomada de la preparación de la muestra.</p> | | |
| <p>A_m = Área bajo el pico de lincomicina y lincomicina B en obtenido el cromatograma con la preparación de muestra.</p> | | |
| <p>A_{ref} = Área bajo el pico de lincomicina y lincomicina B en obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>Nota: si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de Esterilidad y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de Endotoxinas bacterianas.</p> | | |
| <p>ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración por membrana. Cumple los requisitos.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.50 UI de endotoxina por miligramo de clorhidrato de lincomicina. | | |
| CONSERVACIÓN. En envases herméticos a una temperatura no mayor de 30 °C. | | |

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

CONSULTA