

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

### COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de febrero y hasta el 31 de marzo de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

#### DATOS DEL PROMOVENTE

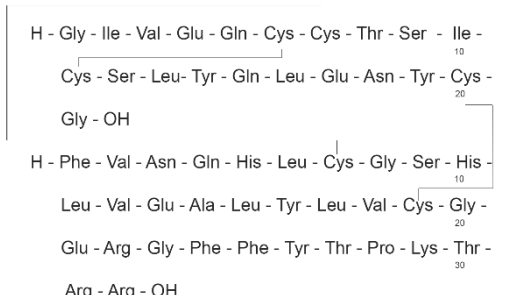
Nombre: \_\_\_\_\_  
Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>INSULINA GLARGINA</b></p> <p>La insulina glargina es un péptido bicatenario formado por 53 aminoácidos, la cadena A está compuesta por 21 aminoácidos mientras que la cadena B contiene 32. Su estructura primaria es idéntica a la de la insulina humana, excepto que en la secuencia de aminoácidos en la posición 21 de la cadena A tiene Gly en lugar de Asn como en la insulina humana y dos aminoácidos adicionales en la región terminal C de la cadena B, Arg(B31) y Arg(B32).</p> <p>La insulina glargina presenta la siguiente secuencia de aminoácidos:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Figura 1.</b> Secuencia de aminoácidos de insulina glargina.</p>  <p>H - Gly - Ile - Val - Glu - Gln - Cys - Cys - Thr - Ser - Ile -  <small>10</small>  Cys - Ser - Leu - Tyr - Gln - Leu - Glu - Asn - Tyr - Cys -  <small>20</small>  Gly - OH  H - Phe - Val - Asn - Gln - His - Leu - Cys - Gly - Ser - His -  <small>10</small>  Leu - Val - Glu - Ala - Leu - Tyr - Leu - Val - Cys - Gly -  <small>20</small>  Glu - Arg - Gly - Phe - Phe - Tyr - Thr - Pro - Lys - Thr -  <small>30</small>  Arg - Arg - OH</p>		
<p><b>Nota:</b> Las líneas representan puentes disulfuro.</p>		
<p>C<sub>267</sub>H<sub>404</sub>N<sub>72</sub>O<sub>78</sub>S<sub>6</sub> 6062.89  21<sup>A</sup>-Glicina-30<sup>Ba</sup>-L-arginina-30<sup>Bb</sup>-L- [160337-95-  arginina-insulina (humana) 1]</p> <p>Contiene no menos de 95 % y no más de 105 % de insulina glargina calculada con respecto a la sustancia anhidra.</p>		
<p><b>Nota:</b> por convención, 0.0364 mg de insulina glargina pura equivale a 1.0 UI de insulina glargina.</p>		
<p>La insulina glargina es producida por un método basado en la tecnología del ADN recombinante (ADNr) bajo condiciones diseñadas para minimizar el grado de contaminación microbiana.</p>		
<p><b>BIOFÁRMACO</b></p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo higroscópico, blanco o casi blanco.</p>		
<p><b>SOLUBILIDAD.</b> Prácticamente insoluble en agua y en etanol anhidro; soluble en ácidos minerales diluidos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>														
<b>A. MGA 0241, CLAR.</b> Examinar los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico principal de la solución de la muestra, corresponde al tiempo de retención del pico principal de la solución de referencia.														
<b>B. Mapeo de péptidos. <del>MGA 0241, CLAR. MGA 0536, MAPEO PEPTÍDICO.</del></b> El perfil cromatográfico de la preparación de la muestra corresponde al de la preparación de referencia. Los cuatro fragmentos I, II, III y IV deben estar presentes. <b>Solución amortiguadora.</b> Disolver 11.6 g de ácido fosfórico y 42.1 g de perclorato de sodio en 1 600 mL de agua para cromatografía, ajustar el pH a 2.3 con trietilamina y llevar al volumen de 2 000 mL con el mismo disolvente. <b>Fase móvil A.</b> Acetonitrilo:solución amortiguadora (7:93 v/v). <b>Fase móvil B.</b> Acetonitrilo:solución amortiguadora (57:43 v/v).														
<i>Tabla 1. Condiciones cromatográficas</i>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% V/V)</th> <th>Fase móvil B (% V/V)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-30</td> <td>90→20</td> <td>10→80</td> </tr> <tr> <td>30-35</td> <td>20</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>35-36</td> <td>90</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% V/V)	Fase móvil B (% V/V)	0-30	90→20	10→80	30-35	20	80	35-36	90	10		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% V/V)	Fase móvil B (% V/V)												
0-30	90→20	10→80												
30-35	20	80												
35-36	90	10												
<b>Solución amortiguadora Tris.</b> Disolver 12.11 g de tris(hidroximetil)aminometano en 90 mL de agua. Ajustar el pH a 7.5 con ácido clorhídrico y diluir con														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>agua a 100 mL.</p> <p><b>Solución enzimática.</b> Preparar una solución de proteasa V8 de <i>Staphylococcus aureus</i> en solución amortiguadora de tris con una actividad de 20 unidades por mililitro.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Disolver el contenido de un vial de SRef de insulina glargina en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con agua. De esta solución transferir 35 µL a un vial y agregar 1.0 mL de solución amortiguadora de tris y 100 µL de solución enzimática e incubar a 45 °C durante 2 a 3 h. Detener la digestión agregando 2 µL de ácido fosfórico.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 15 mg de la muestra en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con agua. De esta solución transferir 35 µL a un vial y agregar 1.0 mL de solución amortiguadora de tris y 100 µL de solución enzimática e incubar a 45 °C durante 2 a 3 h. Detener la digestión agregando 2 µL de ácido fosfórico.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 214 nm. Columna L1 (4 µm) de 3.0 mm × 12.5 cm. Temperatura de 35 °C, velocidad de flujo de 0.6 mL/min, volumen de inyección de 50 µL.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Identificar los picos debidos a los fragmentos del digerido I, II, III y IV en el cromatograma obtenido con la preparación de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>referencia. El cromatograma de la preparación de referencia corresponde al cromatograma típico provisto con la SRef de insulina glargina. La resolución: es no menos de 3.4 entre los picos indicados de los fragmentos II y III. El factor de asimetría: es no más de 1.5 entre los picos indicados de los fragmentos II y III.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo la preparación de la muestra y la preparación de referencia, correr un blanco. Registrar y comparar los cromatogramas. El perfil cromatográfico de la preparación de la muestra corresponde al de la preparación de referencia. Los cuatro fragmentos I, II, III y IV deben estar presentes.</p>		
<p><b>IMPUREZAS CON MASAS MOLECULARES MAYORES QUE LA INSULINA GLARGINA. MGA 0241, CLAR.</b> Cromatografía de exclusión molecular. Usar el método de normalización de áreas.</p> <p>El total de impurezas con un tiempo de retención inferior al de la insulina glargina no es mayor del 0.3 % del área total de los picos. Descartar cualquier pico con un tiempo de retención mayor que el pico de la insulina glargina.</p> <p><b>Fase móvil.</b> Mezclar 200 mL de ácido acético anhidro, 300 mL de acetonitrilo para cromatografía y 400 mL de agua para cromatografía, ajustar el pH a 3.0 con hidróxido de amonio concentrado y llevar a un volumen de 1 000 mL de agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 15.0 mg de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la muestra en 1.5 mL de una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L y diluir a 10 mL con agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de referencia 1.</b> Secar 200 mg de la muestra a 100 °C de 1.5 a 3 h. Disolver 15.0 mg de la muestra previamente seca en 1.5 mL de una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L y diluir hasta 10 mL con agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de referencia 2.</b> Llevar 1.0 mL de la solución de la muestra a 100 mL de agua para cromatografía. Diluir 3.0 mL de esta solución a 20 mL con el mismo disolvente.</p> <p><b>Condiciones de equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 276 nm.</p> <p>Columna. Utilizar dos columnas acopladas en serie, el volumen de acoplado entre las dos columnas debe mantenerse al mínimo posible. El tamaño de cada columna es de 0.3 m × 8 mm de diámetro. Fase estacionaria: gel de sílice hidrofílico para cromatografía (5 µm) con un tamaño de poro de 15 nm, de un grado apropiado para el fraccionamiento de proteínas globulares en un tamaño molecular relativo de entre 2 000 a 80 000.</p> <p>Velocidad de flujo de 0.5 mL/min, volumen de inyección de 100 µL. Si se observa una división del pico principal, ajustar el volumen de inyección. El tiempo de retención de la insulina glargina es aproximadamente de 35 min. Tiempo de corrida 1.5 veces el tiempo de retención de la insulina glargina.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Aptitud del sistema.</b> La proporción señal-ruido es mínimo de 10 para el pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 2. El factor de simetría es máximo 2.0 para el pico de la insulina glargina en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 1. La relación pico-valle no es menor de 2.0, donde: Ap es la altura por encima de la línea base del pico de las proteínas de alto peso molecular y Av es la altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del de la insulina glargina en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia 1.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS RELACIONADAS.</b> MGA 241, CLAR. Usar el método de normalización de áreas. Mantener las soluciones entre 2 y 8 °C.</p>		
<p>Cualquier impureza, no debe ser mayor a 0.4 %. El total de impurezas no debe ser mayor del 1 %.</p> <p><b>Fase móvil A.</b> Disolver 18.4 g de cloruro de sodio en 250 mL de la solución amortiguadora, añadir 250 mL de acetonitrilo y mezclar; llevar a un volumen final de 1 000 mL con agua para cromatografía.</p> <p><b>Fase móvil B.</b> Disolver 3.2 g de cloruro de sodio en 250 mL de solución amortiguadora, añadir 650 mL de acetonitrilo y mezclar; llevar a un volumen final de 1 000 mL con agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 15.0 mg de la muestra en 1.5 mL de una solución de ácido</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*						
<p>clorhídrico de 1.0 g/L y diluir a 10 mL con agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina en 1.5 mL de una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L, transferir la solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con agua para cromatografía.</p> <p><b>Preparación de resolución.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina para la identificación de picos, que contenga OA-Arg-insulina glargina, en 0.3 mL de una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L y añadir 1.7 mL de agua para cromatografía.</p> <p><b>Solución amortiguadora.</b> Disolver 20.7 de fosfato monobásico de sodio anhidro en 900 mL de agua para cromatografía, ajustar el pH a 2.5 con ácido fosfórico y llevar a 1 L con agua para cromatografía.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 214 nm y columna L2 (4 µm) de 3.0 mm × 25 cm. Temperatura de 35 °C, velocidad de flujo de 0.6 mL/min, volumen de inyección de 5 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de resolución. Condiciones cromatográficas, véase <i>Tabla 2</i>.</p>								
<i>Tabla 2. Condiciones cromatográficas.</i>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% v/v)</th> <th>Fase móvil B (% v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)					
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)						

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

Dice			Debe decir	Justificación*
0 a 20	96→83	4→17		
20 a 30	83→63	17→37		
30 a 33	63→96	37→4		
33 a 40	96	4		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Con la preparación de resolución, la relación pico- valle no es menor a 2, donde; Ap es la altura sobre la línea base del pico de la 0A-Arg-insulina glargina y Av es la altura sobre la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del de la insulina glargina.</p>				
<p><b>ZINC. MGA 0331.</b> No más de 0.80 %.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 45.0 mg de la muestra en una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L y llevar a 50 mL con la misma solución. Transferir 10 mL de la solución a un matraz de 100 mL y llevar a volumen con una solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L.</p> <p><b>Preparaciones de referencia.</b> Preparar soluciones de referencia a las siguientes concentraciones: 0.2, 0.4 y 0.6 µg/mL de zinc, a partir de una solución de referencia concentrada de 10 ppm de zinc, diluyendo con solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L.</p> <p><b>Blanco.</b> Solución de ácido clorhídrico de 1.0 g/L.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Espectrofotómetro de absorción atómica. Lámpara de cátodo hueco de zinc. Longitud de onda a 213.9 nm. Flama de aire-acetileno en una proporción de 1:2 por minuto.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Con las preparaciones de referencia y el blanco construir la curva de calibración graficando las absorbancias contra las</p>				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>concentraciones y trazar una línea recta que incluya los tres puntos. El coeficiente de correlación no es menor de 0.999.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Determinar la concentración C en microgramos por mililitro de zinc en la preparación de la muestra, utilizando la curva de calibración. Calcular el porcentaje de zinc en la porción de insulina glargina analizada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
<p><i>Resultado</i> = <math>[C \times F_1 \times V \times (F_2/P)] \times 100</math></p>		
<p>Donde:</p> <p>C = Concentración de zinc en la preparación de la muestra en microgramos por mililitro.</p> <p>F<sub>1</sub> = Factor de conversión de microgramos por mililitro a miligramos por mililitro, 0.001.</p> <p>V = Volumen de la preparación de la muestra, 100 mL.</p> <p>F<sub>2</sub> = Factor de muestreo, 5.</p> <p>P = Peso de insulina glargina en miligramos.</p>		
<p><b>AGUA.</b> MGA 0041, <i>Titulación Coulométrica</i>. No más del 8.0 %. Determinar en 30 mg de muestra.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316, <i>Método cromogénico</i>. No más de 10 UI de endotoxina por miligramo, en preparaciones parenterales sin un procedimiento apropiado para la eliminación de endotoxinas.</p>		
<p><b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, <i>CLAR</i>. Se realiza como se describe para el método de <i>Proteínas relacionadas</i> con la siguiente modificación: volumen de inyección de 5 µL de la preparación de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
la muestra y 5 µL de la preparación de referencia. Calcular el contenido de		
Insulina Glargina (C <sub>267</sub> H <sub>404</sub> N <sub>72</sub> O <sub>78</sub> S <sub>6</sub> ), considerando el contenido de la SRef de Insulina Glargina.		
<b>ALMACENAMIENTO.</b> En un envase hermético protegido de la luz a una temperatura de - 20 ± 5 °C.		
<b>MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO (SOLUCIÓN INYECTABLE)</b>		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> La inyección de insulina glargina es una solución estéril de insulina glargina en agua para inyección. Tiene una potencia no menos de 95.0 y no más de 105.0 UI de insulina glargina por mililitro.		
<b>ENSAYO DE IDENTIDAD.</b> <del>MGA 0241, CLAR.</del> <del>MGA 0536, MAPEO PEPTÍDICO.</del> El tiempo de retención del pico principal en la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención del pico principal de la preparación de referencia, obtenidos como en la <i>Valoración</i> .		
<b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR. No menos de 95.0 y no más de 105.0 UI de insulina glargina por mililitro. <b>Solución amortiguadora.</b> Disolver 20.7 g de fosfato monobásico de sodio anhidro en 900 mL de agua. Ajustar el pH a 2.5 con ácido fosfórico y diluir con agua hasta un volumen de 1 L. <b>Fase móvil A.</b> Disolver 18.4 g de cloruro de sodio en 250 mL de solución amortiguadora, adicionar 250 mL de acetonitrilo y mezclar. Diluir la solución con agua hasta un volumen final de 1 L.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Fase móvil B.</b> Disolver 3.2 g de cloruro de sodio en 250 mL de solución amortiguadora, agregar 650 mL de acetonitrilo y mezclar. Diluir la solución con agua hasta un volumen de 1 L.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Diluir cuantitativamente una porción de inyección con agua hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 40 UI de insulina glargina por mililitro.</p> <p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina para identificación de picos en 0.3 mL de ácido</p>		
<p>clorhídrico 0.01 N y adicionar 1.7 mL de agua.</p> <p><b>Preparación de referencia 1.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N, transferir la solución a un matraz volumétrico de 5 mL y llevar a volumen con agua. Transferir 4 mL de esta solución a un matraz volumétrico 10 mL y llevar a volumen con agua.</p> <p><b>Preparación de referencia 2.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N, transferir la solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con agua.</p> <p><b>Preparación de referencia 3.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina glargina en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N. Transferir la solución a un matraz volumétrico de 5 mL y llevar a volumen con agua. Transferir 3 mL de esta</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*															
solución a un matraz volumétrico de 5 mL y llevar a volumen con agua. <b>Fase móvil.</b> Véase <i>Tabla 3</i> .																	
<i>Tabla 3</i>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% v/v)</th> <th>Fase móvil B (% v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>96</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>83</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>63</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>96</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	0	96	4	20	83	17	30	63	37	40	96	4		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)															
0	96	4															
20	83	17															
30	63	37															
40	96	4															
<p><b>Nota:</b> Ajustar la composición de la fase móvil y el gradiente mediante un desplazamiento paralelo para obtener un tiempo de retención de 18 a 23 min para el pico principal de la insulina glargina.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos con detector de UV a 214 nm. Columna L1 (4 µm) de 3.0 mm × 25.0 cm. Temperatura del horno a 35 °C. Velocidad de flujo de 0.55 mL/min.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 5 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 5 µL de las preparaciones de referencia.</p> <p>La resolución es no menor de 2.0 para la relación de la altura del pico de insulina glargina-0A-Arg y la altura del valle entre el pico de insulina glargina-0A-Arg y el pico de insulina glargina, en la preparación para la aptitud del sistema.</p> <p>El factor de simetría es no mayor de 1.8 para el pico de insulina glargina en la preparación para la aptitud del sistema. La desiación estándar relativa es no mayor de 2.0 % calculado a partir de seis</p>																	

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>factores de respuesta en dos inyecciones repetidas de cada una de las tres preparaciones de referencia 1,2 y 3.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar 5 µL de cada una de las preparaciones de referencia y 5 µL de la preparación de la muestra. Medir las respuestas de los picos principales. Preparar una curva de calibración basada en la respuestas de los picos de las preparaciones de referencia en función de las concentraciones (UI de insulina glargina por mililitro) usando regresión lineal.</p> <p>Calcular la potencia en UI de insulina glargina por mililitro, de la porción de inyección tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
<p><math>Resultado = [(r_i - b)/m] \times D</math></p>		
<p><b>ZINC. MGA 0331.</b> Entre 20.0 y 40.0 µg/mL.</p> <p><b>Preparación concentrada de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 10 µg/mL de zinc en ácido clorhídrico 0.01 N a partir de una solución de referencia de zinc para absorción atómica.</p> <p><b>Preparaciones de referencia.</b> A partir de la preparación concentrada de referencia, preparar soluciones a las siguientes concentraciones: 0.2, 0.4 y 0.6 µg/mL diluyendo con ácido clorhídrico 0.01 N.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Tomar 1 mL de muestra y llevar al volumen de 100 mL con ácido clorhídrico 0.01 N.</p> <p><b>Blanco.</b> Solución de ácido clorhídrico 0.01 N.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Espectrofotómetro de absorción atómica. Lámpara de cátodo hueco o de descarga de electrones de zinc. Longitud de onda a 213.9 nm. Flama de aire-acetileno en una proporción de 11:2 por minuto.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Con las preparaciones de referencia y el blanco construir la curva de calibración graficando las absorbancias contra las concentraciones y trazar una línea recta que incluya los tres puntos. El coeficiente de correlación no es menor de 0.999.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Determinar la concentración C en microgramos por mililitro de zinc en la preparación de la muestra, utilizando la curva de calibración. Calcular la cantidad de zinc en la porción de insulina glargina analizada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
<p><i>Resultado = C × D</i></p>		
<p>Donde: C = Concentración de zinc en la preparación de la muestra en microgramos por mililitro. D = Factor de dilución, 100.</p>		
<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS E IMPUREZAS.</b> MGA 0241, CLAR. No más de 0.5 % de cualquier sustancia relacionada individual de insulina glargina. No más de 2.0 % del total de sustancias relacionadas de insulina glargina.</p> <p><b>Fase móvil, preparación para la aptitud del sistema, preparación de referencia, preparación de la muestra, condiciones del equipo y aptitud del sistema.</b> Proceder como se indica en la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Valoración.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar 5 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada individual de insulina glargina (%Sr<sub>i</sub>), mediante la siguiente fórmula:</p>		
<p><i>Resultado = (r<sub>i</sub>/r<sub>T</sub>) × 100</i></p>		
<p>Donde:</p> <p>r<sub>i</sub> = Respuesta del pico de la sustancia relacionada de insulina glargina en la preparación de la muestra.</p> <p>r<sub>T</sub> = Suma de las respuestas de todos los picos en la preparación de la muestra.</p>		
<p>Calcular el porcentaje total de sustancias relacionadas de insulina glargina, mediante la siguiente fórmula:</p>		
<p><i>Resultado = Σ%Sr<sub>i</sub></i></p>		
<p>Donde:</p> <p>Σ%Sr<sub>i</sub> = Porcentaje total de las sustancias relacionadas de insulina glargina en la preparación de la muestra.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS DE ALTO PESO MOLECULAR.</b> MGA 0241, CLAR. No más de 0.5 %.</p> <p><b>Fase móvil.</b> Preparar una mezcla de acetonitrilo, agua y ácido acético glacial (300:400:200). Ajustar con hidróxido de amonio concentrado (al 25 -30 %) a un pH de 3.0 y diluir con agua a un volumen final de 1 L.</p> <p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Disolver 15 mg de insulina glargina que contenga más de 0.4 % de proteínas de alto peso molecular en 1.5 mL de ácido clorhídrico 0.01 N, llevar a un</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>volumen de 10 mL con agua. <b>Nota:</b> La insulina glargina que contiene el porcentaje indicado de proteínas de alto peso molecular puede prepararse incubando la insulina glargina a 100 °C por 1.5 a 3 h. <b>Preparación de la muestra.</b> Diluir cuantitativamente una porción de la muestra con agua, hasta obtener una solución que contenga aproximadamente 40 UI de insulina glargina por mililitro. <b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 276 nm. Dos columnas en serie L20 (5 µm), de 8.0 mm × 30 cm. Velocidad de flujo de 0.5 mL/min. <b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 100 µL de la preparación para la aptitud del sistema.</p>		
<p><b>Nota:</b> El tiempo de retención del monómero de insulina es aproximadamente de 35 min y las proteínas de alto peso molecular eluyen antes.</p>		
<p>La resolución es no menor de 2.0 para el cociente entre la altura del pico de las proteínas de alto peso molecular y la altura del valle entre el pico de las proteínas de alto peso molecular y el pico de insulina glargina.</p>		
<p>El factor de simetría es no mayor de 2.0 para el pico de insulina glargina.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar 100 µL de la preparación de la muestra y medir las áreas de las respuestas de los picos, sin tomar en cuenta los picos con tiempo de retención mayores que el del monómero de insulina.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular el porcentaje de proteínas de alto peso molecular en la porción de la muestra, mediante la siguiente fórmula:		
Resultado= $[\sum r_p / (\sum r_p + r_m)] \times 100$		
Donde:		
$\sum r_p$ = Suma de las respuestas de todos los picos con tiempos de retención menores que el de insulina glargina.		
$r_m$ = Respuesta del pico de insulina glargina.		
<b>pH.</b> MGA 0701. Entre 3.5 y 4.5.		
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316. No más de 80 UI de endotoxina por cada 100 UI de insulina glargina.		
<b>ESTERILIDAD.</b> MGA 0381, Método de filtración por membrana. Cumple con los requisitos.		
<b>PARTICULAS EN INYECTABLES.</b> MGA 0651. Cumple los requisitos para soluciones inyectables de pequeño volumen.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Conservar en el envase multidosis sin abrir, provisto por el fabricante. No debe volver a empacarse. Almacenar en un refrigerador. Proteger de la luz solar. Evitar la congelación.		
<b>ETIQUETADO.</b> Etiquetar indicando que se preparó con insulina glargina producida mediante métodos basados en tecnología ADN recombinante. Indicar que se debe de almacenar en un refrigerador y que se debe evitar la congelación. La etiqueta debe indicar la potencia en UI de insulina glargina por mililitro.		

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