

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
 Institución o empresa: _____
 Teléfono: _____

Cargo: _____
 Dirección: _____
 Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
VINCRISTINA, SULFATO DE. POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE		
Preparado estéril, de sulfato de vincristina mezclado con lactosa en una proporción de 1 parte en peso de sulfato de vincristina y 10 partes en peso de lactosa, para disolver en su diluyente.		
Preparado estéril de sulfato de vincristina mezclado con diluyentes apropiados. Contiene no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$, indicada en el marbete.		
Precauciones: manejarlo con cuidado ya que es un agente citotóxico muy potente. Evitar el contacto con la piel, ojos y mucosas. Al utilizar pipetas las soluciones no succionar con la boca. Efectuar el análisis en campana de extracción. Manejar el producto usando guantes, lentes y		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p> mascarilla de seguridad. Evitar derrames de las soluciones de producto.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Sulfato de vincristina y manejar de acuerdo a las instrucciones de uso, determinar la pérdida de peso hasta el punto antes de la degradación, utilizando análisis termogravimétrico. Después de abrir el envase (ampolleta), dejar que el contenido se equilibre con la humedad ambiental durante 30 min. Transcurrido este tiempo, pesar con precisión fracciones de la SRef de 10 mg y pasarlas a matraces volumétricos, limpios y secos. A una de estas porciones, determinar la pérdida de peso acumulada entre la temperatura ambiente y el punto antes de la degradación, aumentando la temperatura de 5 °C/min, desde la temperatura ambiente hasta alcanzar 200 °C, bajo corriente de nitrógeno a un flujo de 40 mL por minuto, la temperatura más cercana al punto de descomposición es alrededor de 160 °C. Mantener los matraces que contienen la SRef, bien cerrados, protegidos contra la acción de la luz a una temperatura que no exceda de 8 °C y utilizarlos para preparar soluciones acuosas en el momento de su uso. Las soluciones para ensayo se almacenan a una temperatura entre 2 y 8 °C por no más de 15 días. El valor obtenido por la pérdida de peso hasta antes del punto de degradación se utiliza en la prueba de Uniformidad de dosis y en la Valoración, para las correcciones necesarias. sulfato de vinblastina, manejar de acuerdo a las</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
instrucciones de uso. Proceder en la misma forma que para el sulfato de vincristina. Las soluciones para ensayo se almacenan a una temperatura entre 2 y 8 °C por no más de 7 días. El valor obtenido por la pérdida de peso hasta antes del punto de degradación se utiliza en la Valoración para las correcciones necesarias.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra, corresponde al obtenido con la preparación de referencia, según se indica en la Valoración.		
B. MGA 0511, Sulfatos. La muestra da reacción positiva a las pruebas de identidad para sulfatos.		
B. MGA 00241, Capa delgada.		
Soporte. Gel de sílice 60.		
Fase móvil. Mezcla recién preparada de éter, metanol y solución de metilamina (2 en 5) (19:2:1).		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 10 mg/mL de la SRef de sulfato de vincristina en una mezcla de cloruro de metileno y metanol (3:1)		
Preparación de la muestra concentrada. Disolver una porción de sulfato de vincristina polvo para solución inyectable para obtener una solución nominal de 25 mg/mL de sulfato de vincristina en agua		
Preparación de la muestra. Diluir una porción de la preparación de la muestra concentrada en		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>metanol para obtener una concentración nominal de 10 mg/mL de sulfato de vincristina.</p>		
<p>Reactivo de rocío. Disolver 2 g de sulfato de amonio cérico en 100 mL de agua con ayuda de calentamiento y agitación, agregar lentamente 100 mL de ácido fosfórico. Filtrar si fuese necesario.</p>		
<p>Procedimiento. Dejar Desarrollar la cromatoplaca con metanol y dejar secar por lo menos dos horas. Aplicar a la cromatoplaca, en carriles separados, 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra y dejar secar completamente las manchas con ayuda de aire frío. Desarrollar el cromatograma, en una cámara cromatográfica sin saturar y con papel en las paredes, dejando correr la fase móvil hasta ¾ partes arriba de la línea de aplicación. Retirar la cromatoplaca de la cámara, marcar el frente de la fase móvil. Secar la cromatoplaca en una campana de extracción a temperatura ambiente, calentar la cromatoplaca sobre una plancha de metal sobre un baño de vapor durante 15 minutos y rociar la cromatoplaca cuando aún esté caliente con el reactivo de rocío. Continuar el calentamiento de la cromatoplaca durante 15 minutos adicionales para estabilizar las manchas. La mancha principal obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde en tamaño, color y R_f a la mancha obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
ASPECTO DEL POLVO. La muestra es un polvo homogéneo, de color blanco o ligeramente amarillo y libre de partículas extrañas.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. Disolver 10 frascos ampula acorde a las instrucciones del medicamento, agitar hasta disolución completa y observar bajo condiciones adecuadas de visibilidad. La solubilidad es completa y la solución tan transparente como el diluyente y libre de partículas visibles.		
PARTÍCULAS. MGA 0651. Cumple los requisitos.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos. Analizar individualmente cada frasco ampula como se indica en la Valoración, hacer las diluciones necesarias para obtener la concentración final requerida.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos. Analizar individualmente cada frasco ampula como se indica a continuación:		
Solución amortiguadora. Disolver 6.3 g de formiato de amonio en aproximadamente 900 mL de agua. Ajustar con ácido fórmico a un pH de 5.0 mientras se agita y diluir con agua a 1000 mL.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de concentración conocida de entre 40 – 50 µg/mL de la SRef de sulfato de vincristina en solución amortiguadora.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución a una concentración nominal conocida de entre 40 – 50 µg/mL de sulfato de vincristina proveniente de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
un solo contenedor de sulfato de vincristina para solución inyectable en solución amortiguadora.		
<p>Procedimiento. Determinar la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 262 nm. Usar celdas de 1 cm y solución amortiguadora como blanco de ajuste. Calcular la cantidad en mg de sulfato de vincristina ($C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$) en el envase de sulfato de vincristina polvo para solución inyectable por medio de la fórmula siguiente:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_r}\right) (C_r)(D)$		
Donde:		
C_r = Concentración en mg/mL de sulfato de vincristina en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		
A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADA. IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. La respuesta de cada sustancia relacionada impureza no excede del 2.0 % y el total de respuestas debidas a las sustancias relacionadas impurezas no excede del 5.0 %.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																		
Disolvente A. Agua:dietilamina (985:15), determinar el pH (MGA 0701) y ajustar a pH 7.5 con ácido fosfórico, filtrar y desgasificar.																				
Disolvente B. Metanol filtrado y desgasificado.																				
Fase móvil. Mezcla de Disolvente A y Disolvente B de acuerdo con la siguiente tabla:																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>38</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>38</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>27</td> <td>8</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>29</td> <td>38</td> <td>62</td> </tr> <tr> <td>34</td> <td>38</td> <td>62</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	38	62	12	38	62	27	8	92	29	38	62	34	38	62		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																		
0	38	62																		
12	38	62																		
27	8	92																		
29	38	62																		
34	38	62																		
Preparación de la muestra.																				
Solución concentrada. Equilibrar una porción de la muestra a la humedad ambiental, durante 30 min, pesar una cantidad equivalente a 10 mg de sulfato de vincristina, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. A otra porción de la muestra equilibrada determinar pérdida de peso por análisis termogravimétrico como se indica para la SRef de sulfato de vincristina, en esta monografía, y hacer las correcciones necesarias.																				
Solución concentrada. Preparar una solución a partir del sulfato de vincristina, polvo para solución inyectable en agua que contenga 1 mg/mL de sulfato de vincristina.																				
Solución diluida. Transferir una alícuota de 1 mL de la solución concentrada a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar al aforo con agua y mezclar.																				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Concentración de 0.04 mg/mL de sulfato de vincristina.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda 297 nm; una precolumna empacada con L3; una guardacolumna de 2 a 5 cm, empacada con L1 de 3 a 10 µm de diámetro; columna de 25 cm × 4.6 mm empacada con L7; velocidad de flujo de 2 mL/min con un gradiente inicial de 62.0 % del disolvente B y 38.0 % del disolvente A durante 12 min, cambiar el incremento del disolvente B a una velocidad de flujo de 2.0 % por minuto, después de 15 min se tendrá una mezcla de 92.0 %, cambiar para reducir el disolvente B a un flujo de 15.0 % por minuto, después de 2 min se tendrá otra vez una mezcla de 62.0 %, mantener esta proporción por 5 min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (200 µL) de la solución concentrada y de la solución diluida. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas de los picos para cualquier sustancia relacionada impureza que aparezca después del pico del disolvente en el cromatograma obtenido con la solución concentrada de la preparación de la muestra.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de cada sustancia relacionada impureza de C₄₆H₅₆N₄O₁₀·H₂SO₄ en la porción de muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{100 A_i}{A_t + 25 A_v} \right) \left(\frac{100 A_t}{A_t + 25 A_v} \right)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
A_i = Área bajo el pico de cualquier sustancia relacionada que aparezca después del pico del disolvente en el cromatograma obtenido con la solución concentrada de la preparación de la muestra.		
A_t = Suma de las áreas bajo los picos A_i .		
A_v = Área bajo el pico correspondiente a vincristina, obtenido con el cromatograma, con la solución diluida de la preparación de la muestra.		
$\left[\frac{A_i}{(\sum A_i + 25A_v)} \right] 100$		
Donde:		
A_i = Área del pico de cualquier sustancia relacionada que aparezca después del pico del disolvente en el cromatograma obtenido con la solución concentrada de la preparación de la muestra.		
A_v = Área del pico correspondiente a vincristina, obtenido con el cromatograma, con la solución diluida de la preparación de la muestra.		
Calcular el porcentaje del total de impurezas por medio de la siguiente fórmula:		
$\left[\frac{\sum A_i}{(\sum A_i + 25A_v)} \right] 100$		
Donde:		
A_i = Área del pico de cualquier sustancia relacionada que aparezca después del pico del disolvente en el cromatograma obtenido con la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
solución concentrada de la preparación de la muestra.		
A_v = Área del pico correspondiente a vincristina, obtenido con el cromatograma, con la solución diluida de la preparación de la muestra.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. La muestra no contiene más de 100.0 UI/mg de sulfato de vincristina.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil. Dietilamina:agua (5:295), mezclar, determinar el pH, ajustar a pH 7.5 empleando ácido fosfórico, mezclar 30 volúmenes de esta solución con 70 volúmenes de metanol, filtrar y desgasificar. Hacer los ajustes necesarios para obtener el sistema cromatográfico deseado.		
Preparación de referencia. Pesar una cantidad de la SRef equivalente a 10 mg de sulfato de vincristina corregido por pérdida de peso, pasar a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar. Esta solución contiene 1 mg/mL de sulfato de vincristina.		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de sulfato de vincristina en agua a una concentración conocida de 1.2 mg/mL.		
Solución de aptitud del sistema. Pesar una cantidad de las SRef equivalentes a 5 mg de sulfato de vincristina y 5 mg de sulfato de vinblastina, respectivamente, pasarlos a un matraz		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
volumétrico de 5 mL, disolver y llevar al aforo con agua, mezclar.		
Solución de aptitud del sistema. Preparar una solución de sulfato de vinblastina en la preparación de referencia que contenga una concentración de 1 mg/mL.		
Preparación de la muestra. Pasar cuantitativamente una cantidad de la muestra equivalente a 10 mg de sulfato de vincristina, a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al aforo con agua y mezclar. Preparar una solución de sulfato de vincristina en agua a una concentración nominal de 1.2 mg/mL.		
Condiciones del equipo. Detector de luz UV a una longitud de onda 297 nm; flujo 1.5 mL/min; precolumna empacada con L3; guarda columna de 2 a 5 cm, empacada con L1; columna de 25 cm × 4.5 mm empacada con L7.		
Procedimiento. Inyectar, repetidas veces, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de referencia, obtener sus cromatogramas y calcular el coeficiente de variación de los picos, el cual no es mayor del 2.0 %. En la misma forma inyectar 10 µL de la solución de aptitud del sistema, obtener su cromatograma, calcular el factor de resolución entre los picos de sulfato de vincristina y sulfato de vinblastina, el cual no es menor de 4. Para algunas columnas, la resolución puede incrementarse aumentando la proporción de agua en la fase móvil. Una vez cumplida la aptitud del sistema, inyectar por separado, volúmenes iguales		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(10 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas. Calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad de $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ en la porción de muestra tomada, por medio de la fórmula siguiente:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C = Cantidad por mililitro de sulfato de vincristina en la preparación de referencia.</p>		
<p>D = Factor de dilución de la muestra.</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico correspondiente a sulfato de vincristina obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico correspondiente a sulfato de vincristina obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>DILUYENTE PARA VINCRISTINA SULFATO DE, POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. Solución acuosa estéril, contiene no más del 0.9% de alcohol bencílico y no menos del 0.855% y no más del 0.945% de cloruro de sodio.</p>		
<p>DETERMINACIÓN DE ALCOHOL BENCÍLICO. MGA-0061.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Pasar una alícuota del diluyente equivalente a 450 mg de alcohol bencílico, a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con metanol y mezclar. Pasar una alícuota de 50 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al aforo con el patrón</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>interno, preparado como se indica en MGA 0061, mezclar.</p>		
<p>VALORACIÓN DE CLORURO DE SODIO. Pasar una alícuota del diluyente equivalente a 90 mg de cloruro de sodio a un recipiente adecuado, agregar 140 mL de agua y 1 mL de SR de diclorofluoresceína, titular con SV de nitrato de plata 0.1 N hasta que el cloruro de plata flocule y tome un color rosa tenue. El punto final de la titulación también puede determinarse potenciométricamente (MGA 0991), utilizar electrodos de plata/calomel con puente salino de nitrato de potasio. Calcular el contenido de cloruro de sodio en el volumen de muestra tomado considerando que cada mililitro de la SV de nitrato de plata 0.1 N equivale a 5.844 mg de cloruro de sodio.</p>		

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