

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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.

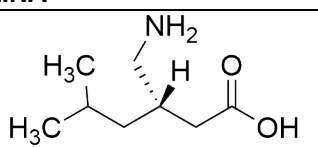
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
PREGABALINA		
		
C ₈ H ₁₇ NO ₂ MM 159.23		
Ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico [148553-50-8]		
Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de pregabalina, calculado con referencia a la sustancia anhidra seca .		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Pregabalina, SRef de ácido mandélico, SRef de compuesto relacionado A de pregabalina: (4S)-4-(2-Metilpropil)pirrolidin-2-ona. , Compuesto relacionado B de pregabalina: Ácido (3R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico (enantiómero de pregabalina). , SRef de compuesto relacionado C de pregabalina: Ácido (2RS)-2-hidroxi-2-		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>fenilacético (ácido mandélico)- Compuesto relacionado D: 1-Metiletil (2RS)-2- hidroxi-2-fenilacetato. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en agua; muy poco soluble en acetoniitrilo y en metanol; casi insoluble en heptano.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. MGA 0351. El espectro de IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de pregabalina.</p>		
<p>B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la prueba de Pureza enantiomérica <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.</p>		
<p>TEMPERATURA DE FUSIÓN. MGA 0471. Entre 186 y 188 °C.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Total de impurezas polares y no polares no más de 0.5 %. Impurezas polares Para cada impureza no más de 0.10 %. Límite de descarte: 0.05 %. Fase móvil. Metanol:fosfato monobásico de potasio 3.4g/L ajustado a pH 6.3 con amoníaco (15:85). Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL,</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>disolver y llevar al volumen con la fase móvil. Preparación de referencia A. Pasar 100 mg de la SRef de pregabalina a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al volumen con la fase móvil. Preparación de referencia B. Pasar 1.0 mL de la preparación de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al volumen con la fase móvil. Pasar 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al volumen con la fase móvil. Preparación de referencia C. Pasar 5 mg de la SRef del compuesto relacionado C de pregabalina a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al volumen con la fase móvil. Diluir 0.5 mL de esta solución a un volumen de 5 mL con la preparación de la muestra. Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con espectrofotómetro UV a 210 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm, con grupos silanoles libres protegidos y compatible con 100 % de fase móvil acuosa. Velocidad de flujo 1.0 mL/min. La temperatura de la columna se mantiene a 30 °C. El tiempo de corrida es de 1.3 veces el tiempo de retención de la pregabalina. Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de referencia C. La resolución obtenida de los picos en el cromatograma es no menos de 5.0 entre los picos producidos por el compuesto relacionado C y el pico de la pregabalina. El tiempo de retención para la impureza C es 0.6, relativo a la referencia de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>pregabalina de 10 min. Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación de referencia B, preparación de referencia C y la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada una de las impurezas usando la concentración de la pregabalina en la preparación de referencia B. Impurezas no polares. Impureza A no más de 0.15 %. Impurezas inespecíficas no más del 0.10 % de cada impureza. Límite de descarte 0.05 %. Fase móvil. Metanol:fosfato monobásico de potasio 3.4 g/L ajustado a pH 6.3 con amoníaco concentrado (55:45). Preparación de la muestra. Pasar 100 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver y llevar al volumen con la fase móvil. Preparación de referencia A. Pasar 1.0 mL de la preparación de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al volumen con la fase móvil. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar a volumen con fase móvil. Preparación de referencia B. Pasar 2.5 mg de la SRef del compuesto relacionado A de pregabalina y 2.5 mg de la SRef compuesto relacionado D de pregabalina a un matraz aforado de 10 mL, disolver y llevar al volumen con la fase móvil. Pasar 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>llevar a volumen con fase móvil. Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con espectrofotómetro UV a 210 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm, con grupos silanoles libres protegidos y compatible con 100 % de fase móvil acuosa. Velocidad de flujo 1.0 mL/min. La temperatura de la columna se mantiene a 30 °C. El tiempo de corrida es de 4 veces el tiempo de retención de la pregabalina. Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de referencia B. La resolución obtenida de los picos en el cromatograma es no menos de 3.5 entre los picos producidos por la impureza A y la impureza D. Los tiempos de retención relativos con referencia a la pregabalina (tiempo de retención 4 min), para la impureza A es 2.4 y para la impureza D es de 3.0. Procedimiento. Inyectar por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación de referencia A, preparación de referencia B y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje para las impurezas A y D, usando la concentración de cada impureza en la referencia de la preparación de referencia B; para otras impurezas, usar la concentración de la pregabalina en la preparación de referencia A.</p>		
<p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Criterios de aceptación véase <i>Tabla 2</i>. Solución amortiguadora de fosfato de amonio: Fosfato dibásico de amonio 0.04 M, ajustar con ácido fosfórico a un pH de 6.5</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																					
<p>Solución A: Metanol:solución amortiguadora de fosfato de amonio (20:80) Solución B: Metanol:acetonitrilo (10:90) Fase móvil. Véase <i>Tabla 1</i>.</p>																							
<p style="text-align: center;"><i>Tabla 1.</i></p> <table border="1" data-bbox="128 483 722 748"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>98</td><td>2</td></tr> <tr><td>5</td><td>98</td><td>2</td></tr> <tr><td>16</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>33</td><td>80</td><td>20</td></tr> <tr><td>34</td><td>98</td><td>2</td></tr> <tr><td>45</td><td>98</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	98	2	5	98	2	16	80	20	33	80	20	34	98	2	45	98	2		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	98	2																					
5	98	2																					
16	80	20																					
33	80	20																					
34	98	2																					
45	98	2																					
<p>Preparación de sensibilidad: Preparar una solución que contenga 0.005 mg/mL de SRef de pregabalina en agua.</p> <p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.01 mg/mL de SRef de ácido mandélico, 0.05 mg/mL de SRef de pregabalina y de SRef de compuesto relacionado C de pregabalina en agua.</p> <p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra en agua.</p> <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 210 nm. Columna de acero inoxidable de 4.6 mm × 25 cm empacada con L1 (5 µm). Temperatura de columna 35 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de sensibilidad y 20 µL de la preparación de referencia, obtener los cromatogramas como se indica en el procedimiento. En la preparación de</p>																							

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>referencia: el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 5.0 %; para el ácido mandélico, pregabalina y compuesto relacionado C de pregabalina; en la preparación de sensibilidad la relación señal/ruido no es menor de 10.</p> <p>Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra. Desarrollar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje del ácido mandélico, y del compuesto relacionado C de pregabalina en la preparación de la muestra empleando la siguiente fórmula:</p>		
$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
<p>Donde:</p> <p>A_i = Área bajo el pico del ácido mandélico o del compuesto relacionado C de pregabalina en la preparación de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico del ácido mandélico o del compuesto relacionado C de pregabalina en la preparación de referencia.</p> <p>C_{ref} = Concentración de la SRef del ácido mandélico o del compuesto relacionado C de pregabalina en la preparación de referencia (mg/mL).</p> <p>C_m = Concentración de pregabalina en la preparación de la muestra (mg/mL).</p>		
<p>Calcular el porcentaje cualquier impureza individual no especificada en la preparación de la muestra empleando la siguiente fórmula:</p>		
$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(1/F)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde:</p> <p>A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico de pregabalina en la preparación de referencia</p> <p>C_{ref} = Concentración de la SRef de pregabalina en la preparación de referencia (mg/mL)</p> <p>C_m = Concentración de pregabalina en la preparación de la muestra (mg/mL)</p> <p>F = Factor de respuesta relativa de la impureza (véase Tabla 2)</p>		
<p>Nota: Véase Tabla 2 para los tiempos relativos. No tomar en cuenta los picos menores de 0.05 %.</p>		

Tabla 2.

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterios de aceptación No mayor de (%)
Ácido mandélico	0.66	--	0.10
Ácido isobutilglutárico ^a	0.85	2.1	0.15
Pregabalina	1.0	1.0	--
Isobutilglutarmonoamida ^b	1.52	3.3	0.15
Compuesto relacionado C de pregabalina ^c	3.95	--	0.15
Cualquier impureza no especificada	--	1.0	0.10
Impurezas totales	--	--	0.8

^a Ácido 3-isobutilpentanoico.

^b Ácido 3-(2-amino-2-oxoetil)-5-metilhexanoico

^c 4-Isobutilpirrolidin-2-ona



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>PUREZA ENANTIOMÉRICA. MGA 0241, CLAR. Impureza B A no más del 0.15 %.</p> <p>Fase móvil. Acetonitrilo:solución de trietilamina al 1 %, previamente ajustada a pH 3.0 con ácido fosfórico (38:62).</p> <p>Preparación de la muestra. Pasar 20 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver con agua y llevar al volumen. Derivar la solución de acuerdo con el <i>Procedimiento de derivación</i>.</p> <p>Preparación de referencia. Pasar 2 mg de la SRef de compuesto relacionado B de pregabalina a un matraz volumétrico de 20 mL, disolver con agua y llevar al volumen. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al volumen con agua. Pasar 20 mg de la SRef de pregabalina a un matraz volumétrico de 10 mL, añadir 1.0 mL de esta solución y llevar al volumen con agua. Derivar esta solución de acuerdo con el <i>Procedimiento de derivación</i>.</p> <p>Procedimiento de derivación. Pasar 500 µL de la solución a un vial de reacción. Adicionar 500 µL de una solución que contenga 5 g/L de amida 1-fluoro-2,4-dinitrofenil-5-L-alanina en acetonitrilo. Agregar 50 µL de una solución que contenga 84 g/L de carbonato monobásico de sodio. Sellar el vial, mezclar y derivar manteniendo el vial a 40° C durante una hora en un módulo de calentamiento/agitación. Detener la reacción agregando 50 µL de una solución que contenga 103 g/L de ácido clorhídrico, mezclar bien. A 200 µL de la solución derivada añadir 800 µL de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>fase móvil.</p> <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con espectrofotómetro UV a 340 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm, con grupos silanoles libres protegidos y base desactivada. Velocidad de flujo 2.0 mL/min. La temperatura de la columna se mantiene a 30 °C. El tiempo de corrida es de 2.5 veces el tiempo de retención del derivado de pregabalina.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de referencia, registrar los picos de respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i>. La resolución es no menos de 4.4 entre los picos de la pregabalina y del derivado de la impureza B. El tiempo de retención es de 10 min para el derivado de pregabalina y de 1.3 min para el derivado de la impureza B.</p> <p>Procedimiento. Inyectar 20 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos. Calcular el porcentaje para la impureza enantiomérica (impureza B).</p> <p>Solución amortiguadora de trietilamina. Solución de trietilamina en agua (7.2:1000), ajustar con ácido fosfórico al 50 % a un pH de 3.0.</p> <p>Fase móvil. Acetonitrilo:solución amortiguadora de trietilamina (38:62).</p> <p>Preparación de reactivo de derivación: Preparar una solución que contenga 3 mg/mL de reactivo de Marfey en acetona.</p> <p>Preparación concentrada de sensibilidad: Preparar una solución que contenga 0.5 µg/mL de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SRef de pregabalina. Preparar de la siguiente manera; transferir la cantidad adecuada de SRef de pregabalina a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de agua equivalente al 50 % del volumen final del matraz, disolver y llevar a volumen con acetona.</p> <p>Preparación de sensibilidad: Transferir 1.0 mL de la preparación concentrada de sensibilidad a un matraz volumétrico de 10 mL, agregar 0.6 mL de preparación reactivo de derivación y 100 µL de solución de bicarbonato de sodio 1 M, calentar a 55 °C durante aproximadamente 1 h. Dejar enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a volumen.</p> <p>Preparación concentrada de referencia: Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de SRef de pregabalina y 0.05 µg/mL de SRef de compuesto relacionado A de pregabalina. Preparar de la siguiente manera; transferir la cantidad adecuada de SRef de pregabalina y de SRef de compuesto relacionado A de pregabalina a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de agua equivalente al 50 % del volumen final del matraz, disolver y llevar a volumen con acetona.</p> <p>Preparación de referencia. Transferir 0.5 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz volumétrico de 5.0 mL, agregar 0.3 mL de preparación reactivo de derivación y 50 µL de solución de bicarbonato de sodio 1 M, calentar a 55 °C durante aproximadamente 1 h. Dejar enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a volumen.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación concentrada de muestra: Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de pregabalina. Preparar de la siguiente manera; transferir la cantidad adecuada de la muestra a un matraz volumétrico adecuado y agregar un volumen de agua equivalente al 50 % del volumen final del matraz, disolver y llevar a volumen con acetona.</p> <p>Preparación de la muestra. Transferir 0.5 mL de la preparación concentrada de la muestra a un matraz volumétrico de 5.0 mL, agregar 0.3 mL de preparación reactivo de derivación y 50 µL de solución de bicarbonato de sodio 1 M, calentar a 55 °C durante aproximadamente 1 h. Dejar enfriar a temperatura ambiente y diluir con agua a volumen.</p> <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 340 nm. Columna de acero inoxidable de 4.6 mm × 25 cm empacada con L1 (5 µm). Temperatura de muestreador automático 10 °C y de columna 25 °C. Velocidad de flujo de 2.0 mL/min. Tiempo de corrida No menor de 3.8 veces el tiempo de retención de pregabalina.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de sensibilidad y 20 µL de la preparación de referencia, obtener los cromatogramas como se indica en el procedimiento. En la preparación de referencia: La resolución R no es menor de 3.0 entre pregabalina y compuesto relacionado A de pregabalina; el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 5.0 % para el compuesto relacionado A de pregabalina; en la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>preparación de sensibilidad: Relación señal/ruido no es menor de 10.</p> <p>Nota: Los tiempos de retención relativos para pregabalina y compuesto relacionado A de pregabalina son 1.0 y 1.2, respectivamente</p> <p>Procedimiento. Inyectar 20 µL de la preparación de la muestra, Desarrollar el cromatograma y medir las áreas bajo los picos.</p> <p>Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A de pregabalina en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$(A_i/A_t)100$		
<p>Donde:</p> <p>A_i = Área bajo el pico del compuesto relacionado A de pregabalina en la preparación de la muestra.</p> <p>A_t = Suma de las áreas bajo el pico de pregabalina y compuesto relacionado A de pregabalina en la preparación de la muestra.</p>		
<p>CLORUROS. MGA 0161. No más de 0.1 %.</p> <p>Preparación de la referencia. Preparar usando 1.4 mL de solución de ácido clorhídrico 0.02 N.</p> <p>Preparación de la muestra. Preparar utilizando 1.0 g de muestra.</p> <p>La turbidez producida en la preparación de la muestra no es mayor que la producida en la preparación de la referencia.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, Valoración directa. No más de 0.5 %.</p>		
<p>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 0.5 %. Secar a 105 °C durante 3 h.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Llevar a cabo como se describe en <i>Sustancias relacionadas polares</i>, inyectando la preparación de la muestra y la preparación de referencia A. Calcular el porcentaje del contenido de pregabalina tomando en consideración el contenido de la SRef de pregabalina</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Fase móvil. Acetonitrilo:agua (5:95) Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.0 mg/mL de SRef de pregabalina en fase móvil. Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 2.0 mg/mL de la muestra en fase móvil. Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 205 nm. Columna de acero inoxidable de 4.6 mm × 25 cm empacada con L1 (5 µm). Temperatura de muestreador automático 10 °C y de columna 25 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Aptitud del sistema. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 0.73 %; el factor de coe no es mayor de 1.5. Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la Preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, desarrollar los cromatogramas y medir las áreas bajo los picos. Calcular el porcentaje</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de pregabalina en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
<p>Donde:</p> <p>A_m = Área bajo el pico de pregabalina en la preparación de la muestra</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico de pregabalina en la preparación de referencia</p> <p>C_{ref} = Concentración de la SRef de pregabalina en la preparación de referencia (mg/mL)</p> <p>C_m = Concentración de pregabalina en la preparación de la muestra (mg/mL)</p>		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos y protegidos de la luz.		

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