

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

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 2020, 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

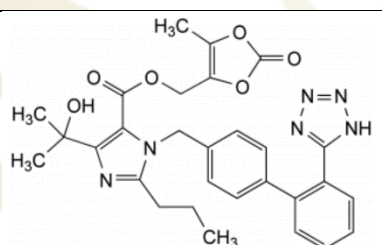
Correo electrónico: consultas@farmacoepa.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>OLMESARTAN MEDOXOMILO</p> 		
<p>$C_{29}H_{30}N_6O_6$ MM 558.59 (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-imidazole-5-carboxylate [144689-63-4]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.5 por ciento y no más de 101.5 por ciento de olmesartán medoxomilo, calculado con referencia a la sustancia anhidra y libre se solventes.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*						
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Olmesartán medoxomilo. Sustancia relacionada A del olmesartán medoxomilo. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.								
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo.								
SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en metanol, poco soluble en etanol y casi insoluble en agua.								
ENSAYO DE IDENTIDAD								
A. MGA 0351. El espectro IR de la muestra en ATR, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de olmesartán medoxomilo.								
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 retención obtenido con la preparación de referencia								
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Criterios de aceptación, véase <i>tabla 2</i> .								
Solución amortiguadora. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .								
Solución A: Acetonitrilo: solución amortiguadora (1:4)								
Solución B: Acetonitrilo: solución amortiguadora (4:1)								
Fase móvil: Véase <i>Tabla 1</i> .								
<i>Tabla 1. Fase móvil.</i>								
<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>75</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	75	25		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)						
0	75	25						

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice			Debe decir	Justificación*
10	75	25		
35	0	100		
45	0	100		
<p>Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.01 mg/mL cada una de la SRef de olmesartán medoxomilo y de la SRef del Compuesto relacionado A de olmesartán medoxomilo en acetonitrilo.</p>				
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de olmesartán medoxomilo que contenga 0.01 mg/mL en acetonitrilo.</p>				
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra que contenga 1.0 mg/mL en acetonitrilo.</p>				
<p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de resolución R entre el olmesartán medoxomilo y el compuesto relacionado A del olmesartán medoxomilo no es menor de 5 y el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 2.0 %.</p>				
<p>Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:</p>				
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{1}{F} \right)$				

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice				Debe decir	Justificación*
Donde:					
A_m = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.					
A_{ref} = Área bajo el pico del olmesartán medoxomilo en la preparación de referencia.					
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de olmesartán medoxomilo en la preparación de referencia 2.					
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de olmesartán medoxomilo en la preparación de la muestra.					
F = Factor de respuesta relativo para cada impureza individual. Véase <i>tabla 2</i> .					
Descarte cualquier pico(s) de impureza menores al 0.05 %.					
<i>Tabla 2. Perfil de sustancias relacionadas y criterios de aceptación</i>					
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)		
Olmesartán	0.2	1.0	0.5		
Compuesto relacionado A del olmesartán medoxomilo	0.7	1.6	0.1		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice				Debe decir	Justificación*
Olmesartán medoxomilo	1.0	1.0	---		
Impureza olefinica ^c	1.6	1.0	0.6		
Impureza N-alquilo ^d	3.4	0.7	0.1		
Cualquier impureza individual no identificada	---	1.0	0.1		
^a 1-[[2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylic ácido.					
^b 1-[[2'-(1H-Tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-4,4-dimethyl-2-propyl-1H-furo[3,4-d]imidazol-6(4H)-one.					
^c (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl-1-((2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl)-4-(prop-1-en-2-yl)-2-propyl-1H-imidazole-5-carboxylate.					
^d (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-propyl-1-((2'-(2-trityl-2H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-1H-imidazole-5-carboxylate.					
LIMITE DE ACETONA. MGA 0241, CG. No más de 0.6 %					
Preparación de referencia interna. Preparar una solución al 1.0 % de 1-butanol en dimetil sulfóxido. Esta solución es estable por un mes a temperatura ambiente.					

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice				Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.37 µL/mL de acetona y 2.0 µL/mL de 1-butanol (a partir de la preparación de referencia interna) en dimetil sulfóxido. Esta solución es estable 8 h a temperatura ambiente.</p>					
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 25 mg/mL de la muestra y 2 µL/mL de 1-butanol (a partir de la preparación de referencia interna) en dimetil sulfóxido. Esta solución es estable 8 h a temperatura ambiente.</p>					
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de llama. Columna de 30 m × 0.53 mm con una fase estacionaria G 14 de 1-µm. Programa de temperatura de la columna, véase <i>Tabla 3</i>.</p>					
<p><i>Tabla 3.</i> Programa de temperatura de columna</p>					
Temperatura inicial (°C)	Temperatura de rampa (°C/min)	Temperatura final (°C)	Tiempo de sostenimiento a la temperatura final (min)		
50	0	50	5		
50	10	180	5		
<p>Temperatura del puerto de inyección: 200 ° C. Temperatura del detector: 200 ° C. Temperatura del automuestreador: 80 ° C. Gas de arrastre: Helio. Velocidad de flujo 4 mL/min. Nota. Ajustar la velocidad de flujo para un tiempo de retención de la acetona de 2.5 min. Volumen de inyección:</p>					

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
1 mL. Inyector con proporción de división de flujo (split-ratio) 5:1		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 1.0 mL de la preparación de referencia.</p> <p>Nota: Permitir que las muestras se mantengan por 30 min en el automuestreador a 80 ° C. La resolución no es menor de 60 entre el pico de la acetona y el 1-butanol. El coeficiente de variación no es mayor de 5.0 % para el cociente de la relación entre el área del pico de acetona y 1-butanol.</p>		
<p>Procedimiento: Inyectar por separado 1.0 mL de la Preparación de referencia y 1.0 mL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de acetona en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.</p>		
$100 \left(\frac{R_m}{R_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>R_m = Cociente de la respuesta de los picos de debidos a la acetona y al 1-butanol en la preparación de la muestra.</p>		
<p>R_{ref} = Cociente de la respuesta de los picos de debidos a la acetona y al 1-butanol en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración de la acetona en la preparación de referencia en mg/mL.</p>		
<p>C_m = Concentración del olmesartán medoxomilo en la preparación de la muestra en mg/mL.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>LIMITÉ DE NITROSAMINAS. Las impurezas, -N-nitrosodimetilamina (NDMA) y -N-nitrosodietilamina (NDEA), son potencialmente carcinogénicas por lo que debe asegurarse que durante su proceso de fabricación no se generen y no deberán exceder los límites especificados para cada una de las impurezas. Utilizar el método más adecuado para su cuantificación, el cual deberá estar validado. Contiene no más de 2.400 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA); y no más de 0.663 ppm -N-nitrosodietilamina (NDEA).</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, <i>Titulación directa.</i> No más de 0.5%. Utilizar 500 mg de muestra.</p>		
<p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1%. El rango de temperatura para la ignición es entre 450° a 550 ° C.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, <i>CLAR.</i></p>		
<p>Nota. La preparación de referencia y la preparación de la muestra son estables 24 h a 5 ° C</p>		
<p>Solución amortiguadora. Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio 0.015 M y ajustar a un pH de 3.4 con solución de ácido fosfórico al 0.2 %.</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo: solución amortiguadora (17:33).</p>		
<p>Diluyente 1. Acetonitrilo: agua (4:1).</p>		
<p>Diluyente 2. Acetonitrilo: agua (2:3).</p>		
<p>Preparación de referencia interna. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de 4-hydroxibenzoato de isobutilo en el diluyente 2.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Nota: Esta solución es estable por un mes a temperatura ambiente.		
Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef de Olmesartán Medoxomilo en diluyente 1.		
Preparación de referencia. Preparar una solución en diluyente 2 que contenga 0.05 mg/mL de Olmesartán Medoxomilo y 0.025 mg/mL de 4-hydroxibenzoato de isobutilo a partir de la preparación de referencia concentrada y de la preparación de referencia interna respectivamente.		
Preparación de la muestra concentrada. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra en el diluyente 1.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución en diluyente 2 que contenga 0.05 mg/mL de la muestra y 0.025 mg/mL de 4-hydroxibenzoato de isobutilo a partir de la preparación de referencia concentrada y de la preparación de referencia interna respectivamente.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 250 nm. Columna L1 (3 µm) de 4.6 mm x 15 cm la velocidad de flujo es de 1.0 mL/min, temperatura de la columna 40 °C.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de resolución entre el olmesartán medoxomilo y el 4-hydroxibenzoato de isobutilo no es menor de 4.0,		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 5.0 % para el cociente de la respuesta de los picos de olmesartán medoxomilo y de la 4-hydroxibenzoato de isobutilo.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia, y 10 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir la respuesta de los picos principales. Calcular el porcentaje de olmesartán medoxomilo en la porción de la muestra tomada a través de la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left(\frac{R_m}{R_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m = Cociente de la respuesta de los picos de olmesartán medoxomilo y de la 4-hydroxibenzoato de isobutilo en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Cociente de la respuesta de los picos de olmesartán medoxomilo y de la 4-hydroxibenzoato de isobutilo en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de olmesartán medoxomilo en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de olmesartán medoxomilo en la preparación de la muestra.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. En envases herméticos a temperatura ambiente controlada.</p>		

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