

"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

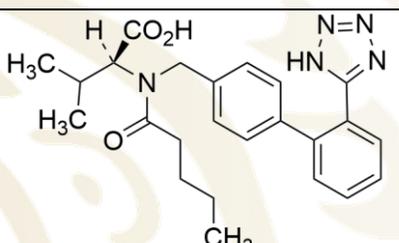
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

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>VALSARTÁN</p> 		
<p>C₂₄H₂₉N₅O₃ MM 435.5 Ácido (2S)-3-metil-2-[pentanoil[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]amino]butanoico [137862-53-4]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y o más de 102. 0 % de valsartán, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Valsartán, Compuesto relacionado A de valsartán, compuesto relacionado B de valsartán, compuesto relacionado</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
C de valsartán. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso. SRef de valsartán, compuesto relacionado A de valsartán, compuesto relacionado B de valsartán, compuesto relacionado C de valsartán. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco, higroscópico.		
SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en cloruro de metileno y metanol, fácilmente soluble en etanol, casi insoluble en agua.		
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 valsartán.		
B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -64.0° a -69.0°, calculada con referencia a la sustancia anhidra. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra al 1.0 % en metanol.		
PUREZA ENANTIOMÉRICA. MGA 0241, CLAR. No más de 1.0 % de compuesto relacionado A de valsartán (<i>N</i> -Valeril- <i>N</i> -{[2'-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil}- <i>d</i> -valina).		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Fase móvil. Mezcla de ácido trifluoroacético:2-propanol: n-hexano (0.1:15:85).		
Preparación de referencia. Disolver 5 mg de SRef de compuesto relacionado A de valsartán, en fase móvil y diluir hasta 5.0 mL con el mismo disolvente. Diluir 1.0 mL de la solución obtenida hasta 100 mL con fase móvil. (0.01 mg/mL). Preparar una solución que contenga 0.01 mg/mL de la SRef del Compuesto relacionado A de valsartán en fase móvil.		
Preparación de la muestra. Pasar 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 40 mL de fase móvil y sonicar durante 5 min, diluir a volumen con fase móvil.		
Preparar una solución que contenga 1.0 mg /mL de la muestra de valsartán en fase móvil. En caso de ser necesario la solución puede ser sonicada.		
Preparación de aptitud del sistema. Disolver una cantidad exactamente pesada de SRef de valsartán y SRef de compuesto relacionado A de valsartán diluir cuantitativamente con fase móvil para obtener una solución que contenga aproximadamente 0.04 mg/mL de SRef de valsartán y de compuesto relacionado A de valsartán.		
Preparación de aptitud del sistema. Preparar una solución de SRef de compuesto relacionado A de valsartán y de SRef de valsartán que contenga 0.04 mg/mL en fase móvil.		
Condiciones del sistema. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 230 nm.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Columna de 4.6 mm x 25 cm, empacada con L40. Velocidad de flujo de 0.8 mL/min.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo equipado con un detector UV a 230 nm y una columna L 40 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm; la velocidad de flujo es de 0.8 mL/minuto.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Registrar el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. La resolución R entre los picos de valsartán y del compuesto relacionado A de valsartán, no es menor de 2.0. El coeficiente de variación determinado para el pico del compuesto relacionado A para la réplica de inyecciones no es mayor de 5 %.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL 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 entre valsartán y compuesto relacionado A de valsartán no es menor de 2.0. El coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 5.0 por ciento.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Desarrollar y registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado A de valsartán en la porción de muestra a través de la siguiente fórmula:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
Donde:		
C _{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de compuesto relacionado A de valsartán en la preparación de referencia.		
C _m = Concentración en miligramo por mililitro de la preparación de la muestra.		
A _m = Área bajo el pico del compuesto relacionado A de valsartán obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A _{ref} = Área bajo el pico del compuesto relacionado A de la SRef de valsartán obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Límites véase tabla 1. Compuesto relacionado B de Valsartán: no más de 0.2 %; compuesto relacionado C de Valsartán: no más de 0.1 %; cualquier otra impureza individual excluyendo el compuesto relacionado A de valsartán: no más de 0.1 % y no más de 0.3 % para el de total de impurezas.		
Fase móvil y preparación de la muestra y condiciones del sistema, excepto del uso de un detector de 225 nm , proceder como se indica en la Valoración.		
Preparación de referencia. Disolver una cantidad exactamente pesadas de SRef de valsartán, SRef de compuesto relacionado B de valsartán, SRef de compuesto relacionado C de valsartán y diluir cuantitativamente con fase móvil para obtener una		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
solución que contenga aproximadamente 0.001 mg/mL de cada uno.		
Preparar una solución que contenga 1.0 µg de cada una de las SRef de Compuesto relacionado B de valsartán y SRef compuesto relacionado C de valsartán en fase móvil.		
Preparación de la muestra. Pasar 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver y diluir a volumen con fase móvil.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra de valsartán en fase móvil.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 225 nm y una columna L 40 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 0.8 mL/minuto.		
Aptitud del sistema. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el <i>procedimiento</i> . El factor de La resolución R entre los picos del compuesto relacionado B de valsartán y valsartán no es menor de 1.8. El coeficiente de variación determinado para el pico del compuesto relacionado B de valsartán para la réplica de inyecciones no es mayor de 10 % y el coeficiente de variación determinado para el pico del valsartán para la réplica de inyecciones no es mayor de 2.0 % para valsartán.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y preparación de la		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>muestra, registrar los cromatogramas. Medir las áreas de los picos principales respuesta. Calcular el porcentaje del compuesto relacionado B de valsartán y el compuesto relacionado C de valsartán en la porción de muestra de valsartán con la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef del compuesto relacionado B de valsartán o de la SRef del compuesto relacionado C de valsartán correspondiente de valsartán en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de valsartán en la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_m = Área bajo el pico obtenido de la SRef del compuesto relacionado B de valsartán o de la SRef del compuesto relacionado C de valsartán compuesto relacionado correspondiente de valsartán, en el cromatograma con la preparación de la muestra.</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico de la SRef del compuesto relacionado B de valsartán o de la SRef del compuesto relacionado C de valsartán compuesto relacionado correspondiente de valsartán, obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de la muestra por la misma con la siguiente fórmula.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*										
$100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right)$												
Donde:												
A_i = Área bajo el pico de cualquier otra impureza observada en la preparación de la muestra.												
A_{ref} = Área bajo el pico de valsartán en la preparación de referencia.												
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de SRef valsartán en la preparación de referencia.												
A_{ref} = Área bajo el pico del valsartán, obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.												
Tabla 1. Límite de impurezas												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado B de valsartán ¹</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Compuesto relacionado C de valsartán ²</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Impurezas individuales no especificadas</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Impurezas totales</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	No más de (%)	Compuesto relacionado B de valsartán ¹	0.2	Compuesto relacionado C de valsartán ²	0.1	Impurezas individuales no especificadas	0.1	Impurezas totales	0.3		
Nombre	No más de (%)											
Compuesto relacionado B de valsartán ¹	0.2											
Compuesto relacionado C de valsartán ²	0.1											
Impurezas individuales no especificadas	0.1											
Impurezas totales	0.3											
Nota: Excluir el compuesto relacionado A de valsartán, de las impurezas totales, en caso de observarla.												
¹ N-Butiril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]metil]-l-valina.												
² N-Valeril-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il) bifenil-4-il]metil]-l-valinato de bencilo.												
LÍMITE DE NITROSAMINAS. Las impurezas, -N-nitrosodimetilamina (NDMA) y -N-nitrosodietilamina (NDEA), son potencialmente carcinogénicas por lo												

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>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 0.300 ppm de <i>-N-nitrosodimetilamina (NDMA)</i>; y no más de 0.083 ppm <i>-N-nitrosodietilamina (NDEA)</i>.</p>		
<p>METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más del 2.0 %.</p>		
<p>RESIDUO A LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Fase móvil. Agua: acetonitrilo: ácido acético glacial (500:500:1).</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de valsartán en fase móvil.</p>		
<p>Disolver 5.0 mg de SRef de valsartán en fase móvil y diluir a 10 mL con el mismo disolvente (0.5 mg/mL).</p>		
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra de valsartán en fase móvil.</p>		
<p>Pasar 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL. Disolver y diluir a volumen con fase móvil.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 273 nm y</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
una columna L 1 (5 µm) de 3.0 mm × 12.5 cm; la velocidad de flujo es de 0.4 mL/minuto.		
Aptitud del sistema. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y de la preparación de referencia, registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 2.0 %.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra, desarrollar y registrar los cromatogramas. Calcular la cantidad en miligramos de valsartán en la porción de muestra con la siguiente fórmula: Calcular el porcentaje de valsartán en la porción de muestra con la siguiente formula:		
$100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
C = Concentración en miligramo por mililitro de SRef de valsartán en la preparación de referencia.		
Am = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
Aref = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
Donde:		
C _{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de SRef de valsartán en la preparación de referencia.		
C _m = Concentración en miligramos por mililitro de la preparación de la muestra.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
A_m = Área bajo el pico de valsartán obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de valsartán obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos, en ambiente controlada. Proteger de la humedad y el calor.		

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