

"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

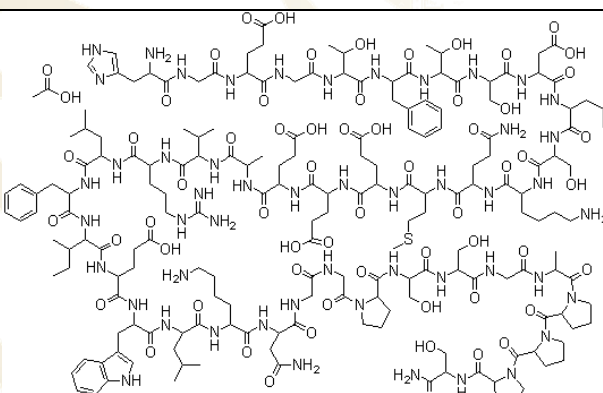
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>EXENATIDA</p>  <p>His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂</p>		
<p>C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀ S MM 4186.57</p> <p>L-Histidilglicil-L-glutamilglicil-L-treonil-L-fenilalanil-L-treonil-L-seril-L-aspartil-L-leucil-L-seril-L-lisil-L-glutaminil-L-metionil-Lglutamil-</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>L-glutamil-L-glutamil-L-alanil-L-valil-L-arginil-L-leucil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-glutamil-L-triptofil-L-leucil-L-lisil-L-asparaginilglicilglicil-L-prolil-L-seril-L-serilglicil-L-alanil-L-prolil-L-prolil-L-prolil-L-serinamida</p> <p>[141758-74-9]</p>		
<p>DEFINICIÓN</p>		
<p>Exenatida es un péptido sintético de 39 aminoácidos. Contiene no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de exenatida, calculado con referencia a la sustancia anhidra y libre de ácido acético.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. [N-Acetil-His1]-Exenatida, Exenatida, [Glu13]-Exenatida, [Met(O)14]-Exenatida.</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco, higroscópico.</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Ligeramente soluble en agua; muy soluble en etanol anhidro y en heptano.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de Valoración. El tiempo de retención del pico principal en la preparación de la muestra corresponde con el pico principal de la preparación de referencia.</p>		
<p>B. Análisis de aminoácidos.</p>		
<p>NOTA: Utilice un procedimiento de hidrólisis, separación y cálculo adecuado y validado que incluya los aminoácidos utilizados en el cálculo. Verificar el instrumento con una mezcla que</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>contenga cantidades molares iguales por volumen (excepto L-cistina, que es la mitad de la cantidad molar) de glicina y la forma L de los siguientes aminoácidos: alanina, arginina, ácido aspártico, cistina, ácido glutámico, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, norleucina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina, triptófano y valina.</p>		
<p>Solución de hidrólisis. Ácido clorhídrico 6 N que contenga 4 % de fenol.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Colocar entre 0.4 y 0.1 mg de la muestra en un tubo ampula de vidrio, adicionar un mínimo de 1.0 mL de solución de hidrólisis, congelar la muestra y sellar a la flama al vacío. Hidrolizar a 110°C por 22 h. Después de la hidrólisis, secar la muestra al vacío para remover ácido residual. Al tubo ampula adicionar 2 mL de una solución amortiguadora adecuada para el analizador de aminoácidos y pasar a través de un filtro de poro de 0.45 µm.</p>		
<p>Procedimiento. Prepare una coinyección de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Inyecte un volumen adecuado en el analizador de aminoácidos, y registre y mida la respuesta para cada pico de aminoácido en la preparación de referencia. Expresar el contenido de cada aminoácido en nanomoles.</p>		
<p>Calcule el nanomol medio de los aminoácidos de acuerdo a:</p>		

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

Dice		Debe decir	Justificación*
Resultado = (nmol encontrado en el Análisis para Ala, Arg, Asx, Glx, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Trp, Val) / 30			
Divida el nanomol de cada aminoácido por el resultado para determinar la razón de aminoácidos que deben cumplir con los criterios de aceptación. Criterios de aceptación ver Tabla 1.			
Tabla 1			
Nombre	Criterio de aceptación (razón de aminoácidos)		
Ácido aspártico, treonina, fenilalanina, lisina y alanina	1.5-2.5		
Serina	4.2-5.5		
Ácido glutámico	5.2-6.8		
Prolina	3.5-4.5		
Glicina	4.5-5.5		
Valina	0.5-1.5		
Metionina, isoleucina, histidina, arginina	0.5-1.5		
Leucina	2.5-3.5		
Triptófano	0.5-1.5		
C. La masa promedio por Espectrometría de Masas es 4186.6 ± 1.0 unidades de masa.			
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.			
Procedimiento 1. Sustancias relacionadas e impurezas de exenatida. Criterios de aceptación véase Tabla 2.			

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

Dice	Debe decir	Justificación*																		
<p>Nota. Los fabricantes deben determinar la aptitud de su método de sustancias relacionadas para sus impurezas relacionadas con el proceso y la degradación. Para cualquier pico de impureza por encima del límite para picos de impureza no especificados, se requiere identificación y calificación adecuada.</p>																				
<p>Fase móvil, Preparación para la aptitud del sistema, Preparación de referencia, Preparación de la muestra y Condiciones del equipo proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>																				
<p>Tabla 2. Criterios de aceptación</p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="121 756 407 938">Nombre</th> <th data-bbox="407 756 533 938">Tiempo relativo de retención</th> <th data-bbox="533 756 728 938">Criterio de aceptación No mayor de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="121 938 407 1013">[Glu¹³]-exenatida</td> <td data-bbox="407 938 533 1013">0.65–0.68</td> <td data-bbox="533 938 728 1013">0.50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1013 407 1127">Suma de [Asp²⁰]-exenatida y [Met(O)¹⁴]-exenatida</td> <td data-bbox="407 1013 533 1127">0.68–0.76</td> <td data-bbox="533 1013 728 1127">0.50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1127 407 1175">Exenatida</td> <td data-bbox="407 1127 533 1175">1.00</td> <td data-bbox="533 1127 728 1175">---</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1175 407 1240">Impurezas inespecíficas</td> <td data-bbox="407 1175 533 1240">---</td> <td data-bbox="533 1175 728 1240">0.50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="121 1240 407 1284">Impurezas totales</td> <td data-bbox="407 1240 533 1284">---</td> <td data-bbox="533 1240 728 1284">3.0</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo relativo de retención	Criterio de aceptación No mayor de (%)	[Glu ¹³]-exenatida	0.65–0.68	0.50	Suma de [Asp ²⁰]-exenatida y [Met(O) ¹⁴]-exenatida	0.68–0.76	0.50	Exenatida	1.00	---	Impurezas inespecíficas	---	0.50	Impurezas totales	---	3.0		
Nombre	Tiempo relativo de retención	Criterio de aceptación No mayor de (%)																		
[Glu ¹³]-exenatida	0.65–0.68	0.50																		
Suma de [Asp ²⁰]-exenatida y [Met(O) ¹⁴]-exenatida	0.68–0.76	0.50																		
Exenatida	1.00	---																		
Impurezas inespecíficas	---	0.50																		
Impurezas totales	---	3.0																		
<p>Descarte cualquier pico(s) de impureza menores al 0.05 %.</p>																				
<p>Procedimiento 2: N-acetil His¹-exenatida</p>																				
<p>NOTA. Los fabricantes deben determinar la idoneidad de su método de sustancias</p>																				

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
relacionadas para sus impurezas relacionadas con el proceso y la degradación. Para cualquier pico de impureza por encima del límite de los picos de impureza no especificados, se requiere identificación y calificación adecuada.														
Solución A. Perclorato de sodio 0.1 M a pH 2.7														
Solución B. Acetonitrilo														
Fase móvil. Ver Tabla 3														
<i>Tabla 3. 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>63</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>59</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>39</td> <td>61</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	63	37	40	59	41	60	39	61		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)												
0	63	37												
40	59	41												
60	39	61												
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef. de Exenatida en agua. Preparar por duplicado.														
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra en agua. Preparar por duplicado.														
Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef de exenatida y 0.005 mg/mL de la SRef de [N-Acetyl-His ¹]- Exenatida.														
Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 210 nm; columna de 3.0 mm x 15 cm; empaque L1 de 3µm. Temperatura en la columna 55 °C, temperatura en el automuestreador 10 °C. Velocidad de flujo de 0.6 mL/min y volumen de inyección de 15 µL.														
Aptitud del sistema. Inyectar por separado 15 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 15														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>μL de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución entre el pico de la SRef de exenatida y [N-acetyl-His¹]-exenatida no es menor de 1.0 en la preparación para la aptitud del sistema. La variación del tiempo de retención para el pico de exenatida en la preparación de referencia no es mayor de $\pm 5\%$. El coeficiente de variación para el pico de exenatida en la preparación de referencia no es mayor de 2.0 % para tres réplicas.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 15μl de la preparación de referencia y 15 μl de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula. Descartar cualquier pico con un área menor al 0.05% respecto al pico principal.</p>		
<p>100 (r_i/r_T)</p>		
<p>Donde:</p>		
<p>r_i = área del pico de cada impureza individual en la preparación de la muestra, diferente al pico del disolvente y el pico de acetato de exenatida.</p>		
<p>r_T = suma de las áreas de todos los picos en la preparación de la muestra. Excluir el pico del disolvente.</p>		
<p>Criterios de aceptación y tiempos relativos de retención, véase Tabla 4.</p>		
<p>Tabla 4.</p>		

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Nombre	Tiempo relativo de retención	Criterio de aceptación No mayor de (%)		
Exenatida	1.00	---		
N-Acetil-His ¹]-exenatida	1.10-1.13	1.0		
Impurezas inespecíficas	---	0.50		
Impurezas totales	---	3.0		
Procedimiento 3. Límite de D-His¹-Exenatida. No más de 1.0%.				
Preparación para la aptitud del sistema. Solución A: 100 mg de L-amino ácidos y 0.5 mg de los correspondientes enantiómeros D se disuelven en 500 mL de agua. Una alícuota de 700 µL se seca al vacío y se derivatiza como se describe en la preparación de la muestra.				
Preparación de la muestra. Hidrolizar 1.0 mg de la muestra en 350 µL ácido deuteroclorhídrico 6 N (DCI) en agua deuterada (D ₂ O) a 110 °C por 8 h. Eliminar el exceso de reactivos con una corriente de nitrógeno. La muestra es esterificada con 250 µL ácido deuteroclorhídrico 4M en alcohol etílico a 110° por 20 min, enfriar a 40°, abrir el vial y evaporar los reactivos con una corriente suave de nitrógeno a temperatura moderada. Disolver el residuo en 250 µL de anhídrido trifluoroacético en trifluoroacetato de etilo (1:2). Cerrar bien los viales				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>y calentar a 130 ° durante 10 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, eliminar el exceso de reactivo con una corriente de nitrógeno. Agregar 50 µl de cloroformiato de isobutilo a la muestra y calentar el vial cerrado a 110 ° durante 10 min. Después de eliminar el exceso de reactivo bajo una corriente de nitrógeno, disolver el residuo en 250 µl de diclorometano.</p>		
<p>Preparación para la aptitud del sistema. Solución B. 100 µg de cada D- y L-amino ácido es derivatizado como se describe en la preparación de la muestra.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases-masas equipado con detector de masas; columna de 20m×0.28mm; empaque G49 de 0.28-µm. Programa de temperatura en el horno 155°, 3 min isoterma, 4°/min hasta 190°, 5 min. Temperatura del inyector 220°. Hidrógeno como gas de arrastre a una velocidad de flujo de 26mL/min. Volumen de inyección 1.0 µL.</p>		
<p>Aptitud del sistema.</p>		
<p>Inyectar por separado 1.0 µL de la Preparación para la aptitud del sistema solución A y 1.0 µL de la Preparación para la aptitud del sistema solución B, registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución para enantiómeros del analito y para algún pico adicional próximo al analito no es menor de 1.0 en la Preparación para la aptitud del sistema solución B.</p>		
<p>El factor de coleo no es mayor de 2.0 para los enantiómeros representativos en la Preparación</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
para la aptitud del sistema solución B. El coeficiente de variación no es mayor de 0.1% en el contenido calculado de D-Ala, D-Pro, D-Asp, D-Glu, D-Lys, and D-Arg en la Preparación para la aptitud del sistema solución A.														
Procedimiento. Inyectar 1.0 µL de la preparación de la muestra. Registrar y medir las respuestas de los picos. Para la detección se toma el fragmento de masa de 379 Da. Calcular el porcentaje de la impureza D-His ¹ -exenatida en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.														
$[A_D / (A_D + A_L)] \times 100$														
Donde:														
A_D = Respuesta de pico de D-His en la preparación de la muestra														
A_L = Respuesta de pico de L-His en la preparación de la muestra														
Impurezas relacionadas al proceso														
Procedimiento 4. Límite de fosfato.														
Cromatografía iónica IC. No más de 0.1%														
Nota. Se debe realizar esta prueba si se usa fosfato en la fabricación.														
Solución A. Preparar una solución de hidróxido de potasio 50 mM en agua.														
Solución B. Agua														
Fase móvil. Véase Tabla 5.														
<i>Tabla 5. Fase móvil</i>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>2</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2</td> <td>98</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Time (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	2	98	3	2	98	20	50	50		
Time (min)	Solución A (%)	Solución B (%)												
0	2	98												
3	2	98												
20	50	50												

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

Dice			Debe decir	Justificación*
21	100	0		
Diluyente. Preparar una solución de hidróxido de sodio 1mM en agua.				
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2 µg/mL de fosfato en diluyente.				
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de la muestra en diluyente.				
Preparación para la aptitud del sistema. Preparación de referencia y preparación de la muestra en proporción (1:1)				
Condiciones del equipo. Cromatógrafo iónico, equipado con detector de conductividad; columna de 2 mm × 25 cm; empaque L83 de 10.5µm. Temperatura de la columna 30°C, temperatura de la muestra 15°C.				
Supresor: Auto supresión. Supresor auto regenerador de aniones, velocidad de flujo 0.25 mL/min. Volumen de inyección 25 µL.				
Aptitud del sistema. Inyectar por separado 25 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 25 µL de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el procedimiento. En la preparación de referencia el factor de coe no es mayor de 3% y el coeficiente de variación no es mayor de 10%.				
Procedimiento. Inyectar por separado 25 µL de la Preparaciones de referencia y 25 µL de la Preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. El área del pico para el ion fosfato en los cromatogramas obtenidos con la preparación de				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>referencia muestra un pico correspondiente al ion fosfato a tiempo de retención de 15–21 min. La identidad del pico de fosfato en la muestra de exenatida está confirmada en la preparación para la aptitud del sistema que muestra un solo pico. El contenido de fosfato en la exenatida es > 0.1%, si el área del pico promedio de la solución de la muestra es mayor que el área del pico promedio de la solución estándar. El contenido de fosfato en exenatida es ≤0.1%, si el área del pico promedio de la preparación de la muestra es igual o menor que el área del pico promedio para la preparación de referencia.</p>		
<p>Procedimiento 5. Ácido trifluoroacético (TFA) en péptidos. No más de 0.25%.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041. No más de 7.0%.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Solución A. Preparar una solución 10mM de hidrogeno carbonato de amonio, ajustar a pH de 9.5 con una solución de amonio al 0.0375%.</p>		
<p>Solución B. Acetonitrilo: solución A (90:10)</p>		
<p>Fase móvil. De acuerdo a la Tabla 2.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef de exenatida en agua, preparar por duplicado.</p>		
<p>NOTA: El tiempo de retención para la exenatida es aproximadamente de 14 a 20 min.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de muestra en agua, preparar por duplicado.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la SRef de exenatida y 0.005 mg/mL de cada una de las SRef de [Glu¹³]-exenatida y de la SRef [Met(O)¹⁴]-exenatida.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 220 nm; columna de 4.6 mm x 15 cm, empaque L1 de 3.5 µm, una temperatura en la columna de 60°C; temperatura en el automuestreador de 10°C. Velocidad de flujo de 0.8 mL/min y volumen de inyección de 10 µL</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 10 µL de cada una de la preparación de referencia, registrar los picos como se indica en el procedimiento, respectivamente. La diferencia máxima entre el área de pico promedio de las dos preparaciones de referencia es de ± 2%. La Resolución No es menor a 1.0 entre los picos de [Glu¹³]-exenatida y [Met(O)¹⁴]-exenatida, en la preparación de aptitud del sistema. El coeficiente de variación para tres réplicas de cada una de las preparaciones de referencia, no es mayor de 1.0 %.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de cada una de las dos Preparaciones de referencia y 10 µL de cada una de las dos Preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir los picos respuesta. Calcular el porcentaje de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
exenatida en la porción de la muestra tomada, a través de la siguiente fórmula.		
$100(A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Respuesta de pico de exenatida en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Respuesta del pico de exenatida en la preparación de referencia		
C_{ref} = Concentración de la SRef de exenatida en la preparación de referencia (mg/mL)		
C_m = Concentración de exenatida en la preparación de la muestra (mg/mL)		
<i>Nota:</i> si la materia prima es estéril, deberá de cumplir, además		
con la prueba de <i>Esterilidad</i> y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de <i>Endotoxinas bacterianas</i>		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más		
de 10 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envase hermético y protegido de la luz, a una temperatura de $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$.		

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