

"2021, Año de la Independencia"

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 2021, 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.

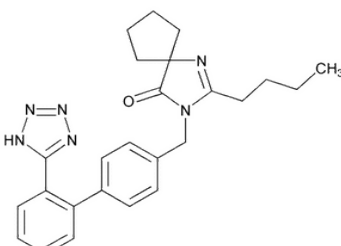
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*						
IRBESARTÁN								
								
<table><tr><td>C₂₅H₂₈N₆O</td><td>MM 428.53</td></tr><tr><td>2-Butil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)(1,1'-bifenil)-4-il]metil]-</td><td></td></tr><tr><td>1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona</td><td>[138402-11-6]</td></tr></table>	C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O	MM 428.53	2-Butil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)(1,1'-bifenil)-4-il]metil]-		1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona	[138402-11-6]		
C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O	MM 428.53							
2-Butil-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)(1,1'-bifenil)-4-il]metil]-								
1,3-diazaespiro[4.4]non-1-en-4-ona	[138402-11-6]							
Contiene no menos de 99.0 % y no más de 101.0 % de irbesartán calculado con referencia a la sustancia anhidra.								
Nota: Véase introducción del capítulo de fármacos, para nitrosaminas .								
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Irbesartán. Irbesartán impureza A (1-								

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
(pentanoilamino)-N-[[2-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il) difenil-4-il]-metil]ciclopentanocarboxamida). Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino, blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Casi insoluble en agua, poco soluble en metanol, ligeramente soluble en cloruro de metileno ligeramente soluble en metanol, poco soluble en cloruro de metileno.		
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 irbesartán.		
Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef de irbesartán en metanol, evaporar a sequedad en baño de agua a 60°C y repetir la prueba utilizando los residuos.		
B. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de Valoración. El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra corresponde con la preparación de referencia obtenido en la valoración.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 0.5 g en una mezcla de hidróxido de sodio 2 M: metanol (1:9) y llevar a un volumen final de 10 mL con la misma mezcla.		
Preparar una solución al 5 % en una mezcla de hidróxido de sodio 2 M: metanol (1:9). La solución es clara.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> , no debe exceder al de la solución de referencia B7.		
LÍMITE DE AZIDA (IMPUREZA B). MGA 0241, CLAR. No más de 10 ppm.		
Preparar las soluciones inmediatamente antes de usarse		
Fase móvil: Solución que contenga 4.2 g/L de hidróxido de sodio 0.1 N en agua libre de dióxido de carbono.		
Preparación de la referencia. Preparar una solución de la SRef de irbesartán que contenga 0.5 mg/mL en metanol.		
Preparación de la referencia de azida. Disolver 25 mg de azida de sodio (sal sódica de la impureza B) en la fase móvil y diluir a 100 mL con la fase móvil. Diluir 0.35 0.25 mL de esta solución a 200 mL con la fase móvil.		
Preparación de la muestra. Disolver 100 mg de la muestra en fase móvil y llevar a volumen de 5.0 mL con la fase móvil.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de conductividad con una sensibilidad de 3µS, usar supresor de aniones autorregenerante. Usar pre-columna de 5 cm x 4 mm 4 mm x 5 cm para evitar la saturación de la columna con el irbesartán. Columna L 31 de 4 mm x 25 cm de resina de intercambio aniónico fuertemente básica (8.5 µm). Velocidad de flujo de 10.0 mL/min.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Neutralización del eluyente por método químico o electroquímico.		
Método químico: por una circulación continua en contracorriente en una micromembrana de neutralizado optimizada realizada antes de la detección.		
Solvente de neutralizado: ácido sulfúrico 0.025 M. Velocidad de flujo: 10 mL/min presión: aproximadamente en 100 kPa.		
Método electroquímico: 300 mA.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 200 µL de la preparación de referencia. Desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Tiempo de corrida 25 min. El tiempo de retención impureza B cerca de 14 min es de aproximadamente 14 min para el pico correspondiente azida de sodio. Razón Relación señal-ruido, mínimo no menos de 10 para el pico de azida para el pico debido a la impureza B.		
Procedimiento. Inyectar por separado 200 µL de la preparación de la muestra y 200 µL de la preparación de referencia después de cada inyección de la preparación de la muestra enjuagar la precolumna con una mezcla de fase móvil: metanol (40:60 v/v) por 10 min., equilibrar a las condiciones iniciales en caso de ser necesario. Calcular la cantidad de azida en ppm, por la fórmula:		
$1000 (A_m/A_{ref}) (C_m/C_{ref}) (42.02/65.01)$		
$1000 (A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m) (42.02/65.01)$		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en microgramos por mililitro de azida de sodio en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en microgramos por mililitro de irbesartán en la preparación de la muestra.		
LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612. Contiene no más de 0.320 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA); y no más de 0.088 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA).		
De acuerdo con la aplicabilidad del método seleccionar el procedimiento apropiado para su cuantificación.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Véase tabla 1.		
Solución amortiguadora de fosfatos pH 3.2. Solución de 5.5 mL de ácido fosfórico y 950 mL de agua, ajustar el pH a 3.2 con trietanolamina.		
Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo: solución buffer pH 3.2, (33:67).		
Preparación de referencia A. Diluir 1.0 mL de la preparación de la muestra en 20 mL de metanol. Transferir 1.0 mL de esta solución y llevar a volumen de 50 mL con metanol.		
Preparación de referencia B. Disolver 0.1 mg/mL de la Sref de irbesartán y 0.1 mg/mL del compuesto relacionado A en metanol.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Preparación de la muestra. Disolver 50 mg de la muestra en metanol y diluir a 50 mL con el mismo disolvente.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 220 nm. Columna L1 con grupos silanol libres protegidos (<i>end-capped</i>) de 4.0 mm x 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia B, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Tiempo de corrida 1.4 veces el tiempo de retención de la muestra. Resolución no menor a 3 entre el pico de la impureza A y el irbesartán.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la referencia A y 10 µL de la preparación de referencia B.		
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra por comparación de áreas, mediante la siguiente fórmula:		
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de la sustancia relacionada A de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de la sustancia relacionada A en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la sustancia relacionada A en la preparación de referencia.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la sustancia relacionada A.		
Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza contenida en la muestra, mediante la siguiente fórmula:		
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de cualquier otra impureza en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de cualquier otra impureza en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de irbesartán en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de la muestra.		
Solución amortiguadora, Fase móvil, Preparación de aptitud del sistema y aptitud del sistema. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de referencia. Utilizar la solución de aptitud, preparada en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra en metanol.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 220 nm y una columna L1 con grupos silanoles libres protegidos <i>end-capped</i> (5 µm) de 4.0 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 mL/min.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Procedimiento. El tiempo de corrida es 1.4 veces el tiempo de retención del Irbesartán. Inyectar por separado 10 µL de la Preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos.		
Calcular el porcentaje del Irbesartán impureza A en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de la impureza A de irbesartán en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de la impureza A de irbesartán en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de impureza A de irbesartán en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de irbesartán en la preparación de la muestra.		
Calcular el porcentaje de cualquier otra impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de cualquier impureza observada en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico de irbesartán en la preparación de referencia.		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de irbesartán en la preparación de referencia.																							
C_m = Concentración en mg/mL de irbesartán en la preparación de la muestra.																							
Tabla 1. Perfil de sustancias relacionadas y criterios de aceptación <table> <tr> <th>Impureza</th><th>Tiempo de retención relativo (min.)</th><th>Criterio de aceptación No más de (%)</th></tr> <tr> <td>Irbesartán</td><td>Aprox. 23 1.0</td><td>0.2</td></tr> <tr> <td>Irbesartán impureza A ¹</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sustancia relacionada A¹</td><td>0.8</td><td>0.15 0.2</td></tr> <tr> <td>Sustancias relacionadas Impurezas inespecíficas</td><td>---</td><td>0.10</td></tr> <tr> <td>Sustancias relacionadas Impurezas totales</td><td>---</td><td>0.2 0.5</td></tr> <tr> <td>Límite de descarte</td><td></td><td>0.05</td></tr> </table> ¹ 1-(Pentanoilamino)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il]metil] ciclopentano-carboxamida.	Impureza	Tiempo de retención relativo (min.)	Criterio de aceptación No más de (%)	Irbesartán	Aprox. 23 1.0	0.2	Irbesartán impureza A ¹			Sustancia relacionada A ¹	0.8	0.15 0.2	Sustancias relacionadas Impurezas inespecíficas	---	0.10	Sustancias relacionadas Impurezas totales	---	0.2 0.5	Límite de descarte		0.05		
Impureza	Tiempo de retención relativo (min.)	Criterio de aceptación No más de (%)																					
Irbesartán	Aprox. 23 1.0	0.2																					
Irbesartán impureza A ¹																							
Sustancia relacionada A ¹	0.8	0.15 0.2																					
Sustancias relacionadas Impurezas inespecíficas	---	0.10																					
Sustancias relacionadas Impurezas totales	---	0.2 0.5																					
Límite de descarte		0.05																					
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.																							
AGUA. MGA 0041, Valoración directa. No más de 0.5 %. determinado en 1.0 g de muestra.																							
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %. determinado en 1.0 g de muestra.																							
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.																							
Solución amortiguadora de fosfatos pH 3.2. Solución de 5.5 mL de ácido fosfórico y 950 mL de agua; Ácido fosfórico: agua en proporción (5.5:950) ajustar el pH a 3.2 con trietanolamina.																							

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfatos pH 3.2 , (330:670).		
Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Irbesartán que contenga 0.5 mg/mL en metanol.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra que contenga 0.5 mg/mL en metanol.		
Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.05 mg/mL de la SRef de Irbesartán y 0.05 mg/mL de la SRef impureza A de Irbesartán en metanol.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 220 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.0 mm x 25 cm. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL por separado de la preparación de referencia y de la preparación para la de aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativos son de 0.8 para Irbesartán impureza A y de 1.0 para Irbesartán; el factor de resolución entre ambas preparaciones no es menor de 2.0. y el coeficiente de variación no es mayor de 1.0 por ciento para las inyecciones repetidas de la preparación de referencia.		
Nota: El tiempo relativo de retención para impureza A e Irbesartán es de 0.8 y 1.0 respectivamente. Resolución no menor a 2.0 entre el pico de la impureza A y el Irbesartán, coeficiente		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
de variación no mayor a 1.0 % en la preparación de referencia.		
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de la referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos principales. Calcular el porcentaje de Irbesartán en la muestra mediante la fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m)$		
Donde:		
A_{ref} = Área bajo el pico obtenido para Irbesartán en el cromatograma de la preparación de referencia.		
A_m = Área bajo el pico obtenido para Irbesartán en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de Irbesartán en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Irbesartán en la preparación de la muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos a una temperatura no mayor de 30 °C.		

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