

"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](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Institución o empresa:** \_\_\_\_\_  
**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Cargo:** \_\_\_\_\_  
**Dirección:** \_\_\_\_\_  
**Correo electrónico:** \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>CANDESARTÁN CILEXETILO. TABLETAS</b>		
Contienen no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de candesartán cilexetilo (C <sub>33</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> ), indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> Candesartán cilexetilo, Compuesto relacionado A de Candesartán cilexetilo, Compuesto relacionado B de Candesartán cilexetilo, compuesto relacionado D de Candesartán cilexetilo, compuesto relacionado F de Candesartán cilexetilo y compuesto relacionado G de Candesartán cilexetilo.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b> <b>A.</b> MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la Valoración. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
<b>B. MGA 0361.</b> Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El espectro de absorción UV del pico principal de la preparación de la muestra presentan máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que los del pico correspondiente a la preparación de la referencia.		
<b>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299.</b> Cumple los requisitos.		
<p><b>DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2, Q = 80 %.</b>  <b>Para tabletas de 4, 8 y 16 mg el medio de disolución:</b> Polisorbato 20 al 0.35 % en SA de fosfato al 0.05 M de pH 6.5. 900 mL.  <b>Para tabletas de 32 mg el medio de disolución:</b> Polisorbato 20 al 0.70% en SA de fosfatos 0.05 M de pH 6.5. 900 mL.  <b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo:ácido trifluoroacético:agua (550:1:450).  <b>Preparación de referencia concentrada.</b>  Preparar una solución de la SRef de Candesartán cilexetilo en acetonitrilo a una concentración de 450 mcg/mL. Someter a la acción del ultrasonido si es necesario.  <b>Preparación de referencia.</b> Preparar en el medio de disolución, las siguientes soluciones a partir de la preparación de referencia concentrada.</p>		

<b>Contenido por tableta</b>	<b>Concentración</b>
------------------------------	----------------------

"2021, Año de la Independencia"

(mg)	(mcg/mL)
4	4.5
8	9
16	18
32	36

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL del medio de disolución, accionar a 50 rpm durante 45 min, filtrar a través de un filtro con tamaño de poro de 0.45 µm.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector UV a longitud de máxima absorción de 254 nm, columna de 4.6 mm x 15 cm, empacada con L7 de 5 µm. Temperatura de la columna de 30 °C y velocidad de flujo de 1.5 mL/min.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales de 50 µL de la preparación de referencia. El tiempo de corrida es no menos de 1.8 veces el tiempo de retención de candesartán cilexetilo. El factor de coe no es mayor que 2.0. El coeficiente de variación no más de 2.0 %. Una vez obtenidos los parámetros de aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 50 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular la cantidad de C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, como porcentaje de la cantidad declarada en el marberte, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$100 C D \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{1}{M} \right)$		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*																					
<p>Donde: C = Concentración de candesartán cilexetilo en la preparación de referencia en miligramos por mililitro. D = Factor de dilución de la muestra. <math>A_m</math> = Área del pico obtenida con la preparación de la muestra. <math>A_{ref}</math> = Área del pico obtenida con la preparación de referencia. M = Cantidad declarada en la etiqueta en miligramos.</p>																							
<p><b>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.</b> <b>Solución A.</b> Acetonitrilo: ácido trifluoroacético:agua (10:0.1:90). <b>Solución B.</b> Acetonitrilo: ácido trifluoroacético:agua (90:0.1:10). <b>Fase móvil.</b> Preparar de acuerdo con la siguiente tabla:</p>																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo</th> <th>Solución A</th> <th>Solución B</th> </tr> <tr> <th>(min)</th> <th>(%)</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>5</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>5</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>55</td> <td>65</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo	Solución A	Solución B	(min)	(%)	(%)	0	65	35	30	5	95	45	5	95	50	65	35	55	65	35	
Tiempo	Solución A	Solución B																					
(min)	(%)	(%)																					
0	65	35																					
30	5	95																					
45	5	95																					
50	65	35																					
55	65	35																					
Dice	Debe decir	Justificación*																					
<p><b>Preparación de la aptitud del sistema concentrada 1.</b> Preparar una solución de SRef de Compuesto relacionado A de candesartán</p>																							

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cilexetilo, SRef de Compuesto relacionado B de candersartán cilexetilo, SRef de Compuesto relacionado D de candersartán cilexetilo y de SRef de Compuesto relacionado F de candersartán cilexetilo en acetonitrilo, a una concentración de 50 mcg/mL cada una.</p> <p><b>Preparación de la aptitud del sistema concentrada 2.</b> Preparar una solución de SRef de Candersartán Cilexetilo en acetonitrilo, a una concentración de 100 mcg/mL.</p> <p><b>Preparación de la aptitud del sistema concentrada 3.</b> Preparar una solución de SRef de compuesto relacionado G de candersartán cilexetilo en metanol, a una concentración de 500 mcg/mL.</p> <p><b>Preparación de la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución de SRef de Compuesto relacionado A de candersartán cilexetilo, SRef de Compuesto relacionado B de candersartán cilexetilo, SRef de Compuesto relacionado D de candersartán cilexetilo y de SRef de Compuesto relacionado F de candersartán cilexetilo a una concentración de 1.5 mcg/mL, 1 mcg/mL SRef de Candersartán Cilexetilo y 5 mcg/mL SRef de Compuesto relacionado G de candersartán cilexetilo a partir de las preparaciones de la aptitud del sistema concentradas 1, 2 y 3 en acetonitrilo.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de SRef de Candersartán cilexetilo en acetonitrilo, a una concentración de 1 mcg/mL, a partir de la preparación de la aptitud del sistema 2.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Pesar no menos de 20 tabletas y calcular su peso promedio, transferir a un matraz volumétrico adecuado para obtener una concentración nominal de 1 mg/mL. Adicionar acetonitrilo hasta el 60% del volumen total y someter a la acción del ultrasonido durante 15 min, agitar intermitentemente en agua fría. Diluir a volumen y pasar a través de un filtro adecuado tamaño de poro de 0.45 µm.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector UV a una longitud de onda de máxima absorción de 254 nm. Columna de 4.6 mm x 10 cm, empacada con L1 de 3.5 µm., temperatura del inyector de las muestras 10 °C y flujo de 1 mL/min.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema: La resolución entre el compuesto relacionado B de candersartán cilexetilo y el candersantán cilexetilo no es menor que 5.0. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces 10 µL de la preparación de referencia: El factor de coleo no es menor de 2.0 para el pico de candesartán cilexetilo, el coeficiente de variación relativa no es mayor que 10.0 %. Una vez cumplidos los parámetros de aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de tabletas tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$ <p>Donde:  <math>A_m</math> = Área del pico individual de cada impureza en la preparación de la muestra.  <math>A_{ref}</math> = Área del pico de candersartán cilexetilo obtenida con la preparación de referencia.  <math>C_{ref}</math> = Concentración de SRef de candersartán cilexetilo en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.  <math>C_m</math> = Concentración nominal de candersartán cilexetilo en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.  <math>F</math> = Factor de respuesta relativa para cada impureza de acuerdo con la siguiente tabla.  <b>Criterios de aceptación.</b></p>		

Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterios de aceptación no es mayor que (%)
Compuesto relacionado G de candersartán cilexetilo <sup>a</sup>	0.17	1.30	1.0
Compuesto relacionado A de candersartán cilexetilo <sup>b,c</sup>	0.46	1.16	—
Compuesto relacionado B de candersartán cilexetilo <sup>d</sup>	0.77	1.00	1.5
Candersartán cilexetilo	1.0	—	—
Compuesto relacionado D de candersartán cilexetilo <sup>e</sup>	1.15	1.00	0.5

"2021, Año de la Independencia"

Compuesto relacionado F de candersartán cilexetilo <sup>f</sup>	1.47	0.88	1.5
Cualquier impureza no especificada	–	1.00	0.2
Productos de degradación totales	–	–	4.0
<sup>a</sup> Ácido 1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il}metil}-2-etoxibencimidazol-7-carboxílico.			
<sup>b</sup> 1-{{2'-(1H-Tetrazol-5-il)bifenil-4-il}metil}-2-etoxibencimidazol-7-carboxilato de etilo.			
<sup>c</sup> Impureza relacionada con el proceso que no se incluye en las impurezas totales.			
<sup>d</sup> 1-{{2'-(1H-Tetrazol-5-il)bifenil-4-il}metil}-2-hidroxi-bencimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo.			
<sup>e</sup> 3-{{2'-(2-Etil-1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il}metil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-carboxilato de 1-{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}etilo.			
<sup>f</sup> 2-Etoxi-1-{{2'-(2-etiltetrazol-5-il)bifenil-4-il}metil}bencimidazol-7-carboxilato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo.			

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612.</b> Contiene no más de 3.0 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA), no más de 0.83 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA) y no más de 3.0 ppm de nitrosometilaminobutírica (NMBA).		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241.CLAR.</b> <b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo:ácido trifluoroacético:agua(550:1:450). <b>Diluyente.</b> Acetonitrilo:agua (70:30). <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de la SRef de Candersartán cilexetilo en el diluyente a una concentración 800 mcg/mL. Si es necesario someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver completamente. Filtrar a		



"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45 <math>\mu\text{m}</math>.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Colocar el número de tabletas indicado en la tabla en un matraz volumétrico adecuado, agregar diluyente hasta completar aproximadamente el 70 % del volumen total y someter a baño de ultrasonido durante 25 min, agitando intermitentemente. Dejar que se enfríe y diluir con diluyente a volumen. Pasar a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45 <math>\mu\text{m}</math>. Llevar a una concentración aproximada de 800 mcg/mL.</p>		

Contenido por Tableta (mg)	Número de tabletas (No menos de)
4	10
8	10
16	5
32	5

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector UV a una longitud de máxima onda de absorción 282 nm; Columna de 4.6 mm x 15 cm, empacada con L7 de 5 <math>\mu\text{m}</math>. Temperatura de la columna de 30 °C. Para el ensayo de identidad B usar un detector de arreglo de diodos. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales de 10 µL de la preparación de referencia. El factor de coleo no es mayor que 2.0. El coeficiente de variación relativa no mayor que 2.0 %. Una vez obtenidos los parámetros de aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales (10 µL) de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular la cantidad de candesartán cilexetilo (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>) en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) C D$		
<p>Donde:  <i>A<sub>m</sub></i> = Área del pico de candesartán cilexetilo en la preparación de la muestra.  <i>A<sub>ref</sub></i> = Área del pico de candesartán cilexetilo obtenida con la preparación de referencia.  <i>C</i> = Cantidad de SRef de Candersartán cilexetilo por mililitro, en la preparación de referencia.  <i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.</p>		

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