

"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: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| OLMESARTÁN MEDOXOMILO. TABLETAS | | |
| Contienen no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de olmesartán medoxomilo (C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₆), indicada en el marbete. | | |
| SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Olmesartán medoxomilo. SRef de Compuesto relacionado A de Olmesartán medoxomilo. | | |
| ENSAYOS DE IDENTIDAD | | |
| A. MGA 0361. 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. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al tiempo | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. | | |
| UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos. | | |
| <p>DISOLUCIÓN. MGA 0291. Aparato 2, Q = 75%. Medio de disolución. Solución amortiguadora de fosfatos de pH 6.8. Para tabletas de 5 mg utilizar 500 mL. Para Tabletillas de 20 y 40 mg utilizar 1 000 mL. Diluyente. Mezcla de acetonitrilo:agua (60:40). Preparación de referencia concentrada. Preparar una solución de la SRef de Olmesartán medoxomilo en el diluyente a una concentración de 2 mg/mL. Preparación de referencia. Preparar en el medio de disolución, una solución a una concentración esperada en la muestra a partir de la solución de referencia concentrada. Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con el volumen adecuado del medio de disolución, accionarlo a 50 rpm durante 30 min, filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio con tamaño de poro de 1.2 µm. Obtener la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorción de 258 nm, utilizando celdas de 1 cm para tabletas de 5 y 20 mg y de 0.5 cm para tabletas de 40 mg y el medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular la cantidad disuelta de C₂₉H₃₀N₆O₆, como porcentaje de la cantidad declarada, por medio de la siguiente fórmula:</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| $100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) / M$ | | |
| <p>Donde: A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra. A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia. C = Cantidad en mg por mililitro de olmesartán medoxomilo en la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. M = Cantidad de principio activo por tableta, declarada en el marbete.</p> | | |
| <p>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. Ver los criterios de aceptación en la tabla. Solución amortiguadora. Fosfato monobásico de potasio 0.015 M. Ajustar a pH 3.5 con ácido fosfórico. Solución A. Acetonitrilo: Solución amortiguadora (20:80). Solución B. Acetonitrilo: solución amortiguadora (79:21). Fase móvil. Preparar de acuerdo con la siguiente tabla</p> | | |

Tabla

| Tiempo (min) | Solución A (%) | Solución B (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 75 | 25 |
| 10 | 75 | 25 |
| 35 | 0 | 100 |

"2021, Año de la Independencia"

| | | |
|----|---|-----|
| 45 | 0 | 100 |
|----|---|-----|

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Diluyente. Acetronilo:agua (90:10). Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Olmesaltrán medoxomilo en diluyente a una concentración de 0.01 mg/mL. Preparación de la muestra. Disolver un número adecuado de tabletas en el diluyente, para tener una concentración de 1 mg/mL de Olmesartrán medoxomilo. Someter a la acción de ultrasonido o agitar hasta que las tabletas se hayan desintegrado completamente. Centrifugar y pasar el sobrenadante a través de un filtro de tamaño de poro de 0.45 µm. Solución de resolución. Preparar una solución de la SRef de Olmesaltrán medoxomilo y de la SRef de compuesto relacionado A de Olmesaltrán medoxomilo en diluyente, para tener una concentración de 0.01 mg/mL de cada una. Preparación de sensibilidad. A partir de la preparación de referencia, diluir con diluyente para tener una solución de la SRef de Olmesaltrán medoxomilo, a una concentración de 0.002 mg/mL. Condiciones del equipo. Columna de 4.6 mm x 10 cm, empacada con L7 de 3.5 µm. Temperatura de la columna de 40 °C, detector UV a 250 nm. Velocidad de flujo de 1 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la solución de resolución: La resolución R, entre Olmesaltrán medoxomilo y el compuesto relacionado A de Olmesaltrán medoxomilo no es</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>menor de 5 y el coeficiente de variación relativa no es mayor que 2.0 % para ambos picos. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de sensibilidad: La relación señal -ruido es no menor de 30. Una vez obtenida la aptitud del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 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> | | |
| $\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \left(\frac{1}{F}\right) \times 100$ | | |
| <p><i>Donde:</i> A_m = Área del pico individual de cada impureza en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área del pico de Olmesaltrán medoxomilo obtenida con la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración de la SRef de Olmesaltrán medoxomilo en la preparación de referencia, en miligramos por mililitro. C_m = Concentración nominal de Olmesaltrán medoxomilo en la preparación de la muestra, en miligramos por mililitro. F = Factor de respuesta relativa. Ver en la tabla.</p> | | |
| <p>Criterios de aceptación. Descartar cualquier pico menor de 0.1 %. Ver la siguiente tabla. Tabla</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Nombre | Tiempo de retención relativo | Factor de respuesta relativa | Criterios de aceptación. No más de (%) |
|--|------------------------------|------------------------------|--|
| Olmesartán ^a | 0.2 | 1.0 | 2.5 |
| Compuesto relacionado A de Olmesartán medoxomilo ^b | 0.7 | 1.6 | – |
| Olmesartán medoxomilo | 1.0 | – | – |
| Dímero de olmesartán ^c | 1.2 | 0.8 | 0.5 |
| Impureza olefínica ^d | 1.5 | 1.0 | 0.6 |
| Cualquier producto de degradación no especificado | – | 1.0 | 0.2 |
| Productos de degradación totales | – | – | 4.1 |
| ^a Ácido 1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il}metil}-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxílico. | | | |
| ^b Esta es una impureza relacionada con el proceso que se controla en el fármaco. | | | |
| ^c Ácido 1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il}metil}-4-(2-{{1-{{2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il}metil}-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-propil-1H-imidazol-5-carbonil}propan-2-il)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxílico. | | | |
| ^d 1-((2'-(1H-Tetrazol-5-il)bifenil-4-il)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo. | | | |

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| LÍMITE DE NITROSAMINAS. MGA 0612. Contiene no más de 2.4 ppm de -N-nitrosodimetilamina (NDMA), no más de 0.66 ppm de -N-nitrosodietilamina (NDEA) y no más de 2.4 ppm de nitrosometilaminobutírica (NMBA). | | |
| VALORACIÓN. MGA 0241.CLAR. Solución A. Solución de ácido fórmico 3.1 g/L. | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Solución B. Acetonitrilo:solución A (10:90). Solución C. Acetonitrilo:solución A (90:10). Fase móvil. Preparar de acuerdo con la siguiente tabla Tabla</p> | | |

| Tiempo (min) | Solución B (%) | Solución C (%) |
|--------------|----------------|----------------|
| 0 | 68.8 | 31.2 |
| 1.5 | 37.5 | 62.5 |
| 1.6 | 68.8 | 31.2 |
| 3.0 | 68.8 | 31.2 |

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Diluyente. Acetonitrilo: agua (60:40). Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Olmesartán medoxomilo en el diluyente a una concentración 40 µg/mL. Preparación de la muestra concentrada. Preparar soluciones con concentraciones nominales de Olmesartán medoxomilo en diluyente de la manera siguiente: Colocar no menos de 10 tabletas de las dosis de 5, 10 y 20 mg o no menos de 5 tabletas de 40 mg en un matraz volumétrico de 200 mL, Llevar a volumen con diluyente y someter a baño de ultrasonido, agitando ocasionalmente hasta que las tabletas se hayan desintegrado completamente, centrifugar la suspensión y usar el sobrenadante.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Preparación de la muestra. Diluir la muestra concentrada con diluyente hasta obtener una concentración de 40 µg/mL.</p> <p>Condiciones del equipo. Columna de 2.1 mm x 5 cm, empacada con L1 de 1.7 µm. Temperatura de la columna de 35 °C. Detector UV a 249 nm; para el ensayo de identidad B usar un detector de arreglo de diodos en el intervalo de 200 a 400 nm. Velocidad de flujo de 0.6 mL/min.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces volúmenes iguales de 1 µL de la preparación de referencia. El factor de coileo no es mayor que 2.0. La desviación estándar no es mayor que 1.0 %. Una vez ajustados los parámetros del sistema, inyectar al cromatógrafo por separado, volúmenes iguales de 1 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular la cantidad de C₂₉H₃₀N₆O₆ en la porción de tabletas tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p> | | |
| $CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$ | | |
| <p>Donde: <i>A_m</i> = Área del pico de Olmesaltrán medoxomilo en la preparación de la muestra. <i>A_{ref}</i> = Área del pico de Olmesaltrán medoxomilo obtenida con la preparación de referencia. <i>C</i> = Cantidad de SRef de Olmesaltrán medoxomilo en la preparación de referencia en microgramos por mililitro. <i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.</p> | | |

"2021, Año de la Independencia"

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

CONSULTA