

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 mayo y hasta el 30 de junio de 2022, 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*
SITAGLIPTINA. TABLETAS		
Contiene una cantidad de fosfato de sitagliptina (C ₁₆ H ₁₅ F ₆ N ₅ O·H ₃ PO ₄ ·H ₂ O) equivalente a no menos de 95.0 % y no más de 105.0% de la cantidad etiquetada de sitagliptina (C ₁₆ H ₁₅ F ₆ N ₅ O).		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Fosfato de sitagliptina. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351.		
Preparación de la muestra. Triturar una tableta hasta polvo fino, tomar una cantidad adecuada del polvo de tableta y mezclar con bromuro de potasio.		
Procedimiento. Examinar los espectros en el intervalo de 1800 cm ⁻¹ a 650. El espectro IR de la dispersión de la muestra en bromuro de potasio, muestra bandas a aproximadamente 1669, 1513, 1425, 1207, 880, y 844 cm ⁻¹ que corresponden a		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
las de una preparación similar de la SRef de fosfato de sitagliptina, tratada de la misma forma.		
Nota: las posiciones de los picos pueden variar ligeramente dependiendo del instrumento (dentro de ± 10 cm ⁻¹). Pueden estar presentes otros picos.		
B. MGA 0241, CLAR.		
Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra corresponde al de la preparación de referencia.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DESINTEGRACIÓN. MGA 0261. Tiempo máximo 5 min.		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. Ninguna impureza es mayor que el 0.2% y las impurezas totales no son mayores que el 6.0%		
Solución amortiguadora, Fase móvil, Ácido fosfórico diluido, Diluyente Preparación de la muestra y Condiciones del equipo. Proceder conforme se indica en la <i>Valoración</i> .		
Nota: emplear la Solución de resolución 1 para tabletas que contengan estearilfumarato de sodio como excipiente y la Solución de resolución 2 para los demás productos.		
Solución de Resolución 1. Colocar una tableta en un vial, agregar 1 mL de agua y sellar el vial herméticamente. Calentar a 80 °C durante aproximadamente 30 h para generar un aducto de fumarato de sitagliptina. Transferir el contenido del vial a un matraz volumétrico de 100 mL usando		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>una pequeña cantidad de diluyente y posteriormente llevar a volumen con el diluyente. Mezclar por agitación durante 1 h. Si es necesario, diluir adicionalmente con diluyente hasta obtener una solución con una concentración de 0.08 mg/mL de sitagliptina, basándose en la cantidad etiquetada en las tabletas. Centrifugar una porción de la solución durante 10 min o hasta que la solución se torne transparente y usar el sobrenadante.</p>		
<p>Solución de Resolución 2. Colocar 10 mg de la SRef de fosfato de sitagliptina y 1 mg de estearil fumarato de sodio en un vial, agregar 1 mL de agua y sellar herméticamente. Calentar a 80 °C durante aproximadamente 30 h para generar un aducto de fumarato de sitagliptina. Transferir el contenido del vial a un matraz volumétrico de 100 mL usando una pequeña cantidad de diluyente y posteriormente llevar a volumen con el diluyente. Mezclar por agitación durante 1 h. Centrifugar una porción de la solución durante 10 min o hasta que la solución se torne transparente y usar el sobrenadante.</p>		
<p>Preparación referencia. Preparar una solución de la SRef de Fosfato de Sitagliptina en el diluyente, a una concentración de 0.0002 mg/mL.</p>		
<p>Solución de sensibilidad. A partir de la preparación de referencia, diluir con diluyente para tener una solución a una concentración de 0.0001 mg/mL de Fosfato de Sitagliptina.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales de (20 µL) de la Solución de resolución correspondiente y de la Solución de sensibilidad, ver tabla 1 para los tiempos de retención relativos. La resolución, R, entre el pico debido a la sitagliptina y el pico debido al aducto de fumarato no es menor de 1.5 en la solución de resolución. La relación señal-ruido no es menor de 10, obtenida con la solución de sensibilidad. Una vez cumplidos los parámetros de operación inyectar por separado volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de tabletas tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right) \left(\frac{1}{F}\right) \left(\frac{M_1}{M_2}\right) 100$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m= Respuesta del pico de cada impureza en la preparación muestra.</p>		
<p>A_{ref}= Respuesta del pico de sitagliptina de la preparación de referencia.</p>		
<p>C_{ref}= Concentración de la SRef de fosfato de sitagliptina en la preparación de referencia.</p>		
<p>C_m= Concentración nominal de sitagliptina en la preparación de la muestra, en miligramos por mililitro.</p>		
<p>F= Factor de respuesta relativa (véase <i>tabla 1</i>).</p>		
<p>M_1= Masa molecular de sitagliptina 407.32.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir			Justificación*
M_{r2} = Masa molecular de fosfato de sitagliptina anhídrido 505.31.				
Tabla 1. Identificación y especificación de impurezas.				
	Nombre	Tiempo de retención relativa	Factor de respuesta relativo	Criterios de aceptación No más de (%)
	Sitagliptina ácida ^a	0.55	0.65	0.2
	Sitagliptina	1.0	---	---
	Aducto de fumarato (si estuviera presente) ^{b,c}	1.2	1.0	0.2
	Análogo de triazecina de sitagliptina ^d	1.8	1.0	0.2
	Análogo de estirilacetil de sitagliptina ^e	4.1	1.0	0.2
	Análogo de fenilcrotonil de sitagliptina ^f	4.7	2.1	0.2
	Cualquier otra impureza individual	---	1.0	0.2
	Impurezas totales	---	---	0.6
^a Ácido (R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico				

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>^b Ácido 2-[[<i>(R)</i>-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-3-il]amino]succínico.</p>		
<p>^c Este producto de degradación puede estar presente únicamente para tabletas que contienen estearil fumarato de sodio como excipiente en su formulación.</p>		
<p>^d 10-(2,4,5-trifluorobencil)-3-(trifluorometil)-6,7,10,11-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[3,4-<i>c</i>][1,4,7]triazecina-8,12(5H,9H)-diona.</p>		
<p>^e (<i>E</i>)- 1-(3-trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-7(8H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-3-en-1-ona.</p>		
<p>^f (<i>E</i>)- 1-(3-trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-<i>a</i>]pirazin-7(8H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-2-en-1-ona.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Solución amortiguadora. Solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 1.36 g/L. Ajustar con ácido fosfórico a pH 2.0.</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo:solución amortiguadora (15:85).</p>		
<p>Ácido fosfórico diluido. Transferir 1 mL de ácido fosfórico a un matraz volumétrico de 1000 mL y llevar a volumen con agua, mezclar.</p>		
<p>Diluyente. Mezcla de acetonitrilo:ácido fosfórico diluido (5:95).</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución de la SRef de Fosfato de sitagliptina en diluyente, a una concentración de 0.08 mg/mL de sitagliptina.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra 1. Colocar 10 tabletas en un matraz volumétrico adecuado y diluir con el diluyente a volumen. Agregar una barra agitadora y mezclar vigorosamente durante 1 h, asegurar que se alcance un vórtice durante el mezclado. Esta solución tiene una concentración de 1.0 mg/mL de sitagliptina.</p>		
<p>Preparación de la muestra 2. Transferir 8.0 mL de la preparación de la muestra 1 a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con el diluyente. Centrifugar una porción de la solución durante 10 min o hasta que la solución se torne transparente y usar el sobrenadante. Esta solución tiene una concentración de 0.08 mg/mL.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector UV a la longitud de onda máxima de 205 nm, columna de 4.6 mm × 15 cm; empacada con L10 con tamaño de partícula de 5 µm, temperatura de la columna 30 °C, velocidad de flujo de 1.0 mL/min.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar repetidas veces (20 µL) de la preparación de referencia. El coeficiente de variación relativa no es mayor de 2.0 %. Inyectar (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Calcular la cantidad de C₁₆H₁₅F₆N₅O, en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_m= Área del pico de sitagliptina obtenido con la preparación muestra.</p>		

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>A_{ref}</i> = Área del pico de sitagliptina obtenido con la preparación de referencia.		
<i>C</i> = Cantidad sitagliptina por mililitro en la preparación de referencia.		
<i>D</i> = Factor de dilución de la muestra.		

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

CONSULTA