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

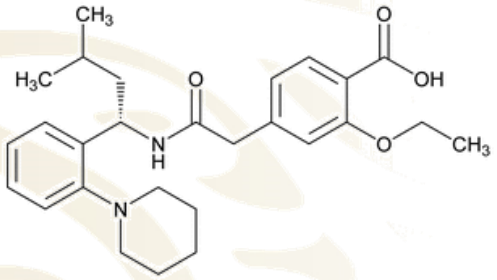
COMENTARIOS

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 mayo y hasta el 30 de junio 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:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
REPAGLINIDA		
		
$C_{27}H_{36}F_2N_2O_4$ MM 452.59 Ácido 2-etoxi-4-[2-[[(1S)-3-metil-1-[2-(piperidin-1-il)fenil]butil]amino]-2-oxoetil]benzoico. [135062-02-1]		
Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de Repaglinida, calculado con referencia a la sustancia seca.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Repaglinida, Repaglinida compuestos relacionado A, Repaglinida compuesto relacionado B, Repaglinida compuesto relacionado C y Repaglinida compuesto relacionado E. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso.		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en metanol y diclorometano y casi insoluble en agua. Presenta polimorfismo.		
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 Repaglinida. Si los espectros obtenidos muestran diferencias, disolver la muestra a analizar y la sustancia de referencia SR por separado en etanol anhidro GR evaporar el etanol a sequedad y registrar los nuevos espectros utilizando los residuos obtenidos.		
B. *MGA 0241, CLAR*. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la *Valoración*. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia		
ROTACIÓN ÓPTICA. *MGA 0771, Específica.*		
Entre + 6.3 ° y + 7.7 °. disolver 1.0 g de la muestra en metanol y diluir a 20 mL con el mismo disolvente.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. *MGA 0241, CLAR.* Impurezas individuales: No más del 0.1%. Total de impurezas: No más del 0.5%.		
Solución A: Preparar una solución que contenga 3 g/L de fosfato monobásico de potasio y ajustar el pH a 7.0 con SR de hidróxido de sodio 1 N.		
Solución B: Metanol		
Fase móvil: *Véase* tabla 1 de gradiente de fase móvil.		
Tabla 1. Fase móvil		
Tiempo min. / Solución A (%) / Solución B (%) 0 / 50 / 50 2 / 30 / 70 8 / 30 / 70		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
12 | 5 | 95 15 | 5 | 95		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 6 mg/mL de muestra de Repaglinida en metanol.		
Preparación de referencia diluida. Preparar una solución a partir de la solución de la muestra que contenga 0.06 mg/mL de Repaglinida en metanol.		
Preparación de identidad. Prepara una solución que contenga 6 mg/mL de SRef de Repaglinida, 60 µg/mL de SRef de Repaglinida compuesto relacionado A, 60 µg/mL de Repaglinida compuesto relacionado B, y 60 µg/mL de Repaglinida compuesto relacionado C, en metanol.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 240 nm. Columna L1(5 µm) de 4.6 mm × 12.5 cm, temperatura de la columna 45 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min,		
Aptitud del sistema. Inyectar 5 µL al cromatógrafo la preparación de referencia diluida, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El coeficiente de variación para las inyecciones repetidas no es mayor de 10 %.		
Procedimiento. Inyectar por separado 5 µL de la preparación de referencia diluida, de la preparación de la muestra y de la preparación de identidad, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Identificar los picos correspondientes a cada uno de los componentes de acuerdo a los tiempos de retención relativo indicados en la tabla 2.		
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula.		
$100\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)\left(\frac{1}{F}\right)$		
Donde:		

CONSULTA

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

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>A_m = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>A_{ref} = Área bajo el pico de Repaglinida en la preparación de referencia diluida</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de Repaglinida en la preparación de referencia diluida</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Repaglinida en la preparación de la muestra</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>F = Factor de respuesta relativo. Véase tabla 2.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tabla 2. Tiempos de retención relativo</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>Nombre</th><th>Tiempo de retención relativo</th><th>Factor de respuesta relativo</th></tr>
<tr><td>ácido 4-(carboximetil)-2-etoxibenzoico</td><td>0.15</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>Repaglinida compuesto relacionado B</td><td>0.31</td><td>1.7</td></tr>
<tr><td>Repaglinida compuesto relacionado C</td><td>0.96</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>Repaglinida</td><td>1.0</td><td>--</td></tr>
<tr><td>Repaglinida compuesto relacionado A</td><td>1.6</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>Repaglinida etil éster [a]</td><td>1.9</td><td>1.3</td></tr>
</table>
</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>[a] 2-etoxi-4-[2-[[(1S)-3-metil-1-[2-(piperidin-1-il)fenil]butil]amino]-2-oxoetil]benzoato de etilo.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>PUREZA ENANTIMÉRICA MGA 0241, CLAR. No más</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>de 0.2 % de compuesto relacionado E de Repaglinida.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>NOTA: Proteger de la luz las soluciones conteniendo repaglinida</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Solución amortiguadora: Preparar una solución de 1 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustar el pH a 4.7 con hidróxido de sodio 2 N o con ácido fosfórico diluido.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Solución A: Solución amortiguadora</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Solución B: Acetonitrilo</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Fase móvil. Véase tabla 3.</td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

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

CONSULTA

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>Una vez colocada la columna equilibrarla de la siguiente manera: Pasar agua incrementando lentamente la velocidad de flujo de 0.2 mL/min hasta 0.5 mL/min, mantener el flujo de 0.5 mL/min durante 5 min., lavar la columna con agua durante 1 hora a una velocidad de flujo de 1 mL/min, y posteriormente acondicionarla durante 1 hora a la misma velocidad de flujo, con la composición inicial de la fase móvil, antes de iniciar el análisis.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Tabla 3. Fase móvil</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>Tiempo min.</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>80</td><td>20</td></tr>
<tr><td>4</td><td>60</td><td>40</td></tr>
<tr><td>6</td><td>60</td><td>40</td></tr>
</table>
Regresar a las condiciones iniciales y reacondicionar el sistema.
</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 2.0 µg/mL de compuesto relacionado E de repaglinida en metanol.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra de repaglinida en metanol.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Preparación para la aptitud del sistema: Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de SRef de repaglinida y 0.02 mg/mL de compuesto relacionado E de repaglinida en metanol.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 240 nm, columna L 41 (5 µm) de 4.0 mm × 10 cm. Velocidad de flujo 1.0 mL/min,</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL la preparación para la aptitud del sistema y de la preparación de referencia, desarrollar los cromatogramas y registrar las respuestas como se indica en el Procedimiento. Los tiempos de retención relativos son de 1.0 para repaglinida y 1.5 para el compuesto relacionado E de repaglinida; el factor de resolución entre repaglinida y el compuesto relacionado E de repaglinida no es menor</td><td></td><td></td></tr>
</table>

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de 1.5. El coeficiente de variación para las inyecciones repetidas con la preparación de referencia no es mayor de 5.0 %.		
Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir los picos respuestas principales. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado E de repaglinida en proporción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)$		
Donde:		
A_m = Respuesta del pico del compuesto relacionado E de repaglinida en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Respuesta del pico de la SRef del compuesto relacionado E de Repaglinida en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef compuesto relacionado E de Repaglinida en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Repaglinida en la preparación de la muestra.		
PÉRDIDA POR SECADO. *MGA 0670.* No más de 0.5% determinar a 105 ° C, hasta peso constante.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. *MGA 0751.* No más de 0.1 % con temperatura de ignición de 600°C ± 25°C.		
VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.*		
Solución amortiguadora. Preparar una solución que contenga 1.0 g/L de fosfato monobásico de potasio, ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2.5.		
Fase móvil. Metanol: solución amortiguadora (80:20)		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de SRef de Repaglinida en metanol.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra en metanol.		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 240 nm. Columna L1 (5 µm) de 4.6 mm × 12.5 cm, temperatura de la columna 45 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min,		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el *Procedimiento*; el coeficiente de variación de las inyecciones repetidas no es mayor de 0.73 %		
Procedimiento. Inyectar 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir los picos respuestas principales. Calcular el porcentaje de Repaglinida en proporción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)\left(\frac{C_{ref}}{C_m}\right)$		
Donde:		
A_m = Respuesta del pico de Repaglinida en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Respuesta del pico de SRef Repaglinida en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de SRef Repaglinida en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de Repaglinida en la preparación de la muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos, protegidos de la luz.		

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

CONSULTA