

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

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 1° de febrero y hasta el 31 de marzo de 2023, 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*
RITONAVIR. CÁPSULAS		
Las cápsulas contienen no menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de la cantidad de ritonavir (C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂) indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Ritonavir. SRef de mezcla de compuestos relacionados de Ritonavir. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención del pico principal de la preparación de la muestra corresponde con la de la preparación de la muestra, como se indica en la Valoración.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
DISOLUCIÓN. MGA 0291. Aparato 2, utilizar hundidores. Q = 80 %.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución amortiguadora. Solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 4.1 g/L.		
Fase móvil. Actonitrilo: solución amortiguadora (55:45). Ajustar a pH de 4.0 ± 0.1 con ácido fosfórico.		
Medio de disolución. Solución de 0.1 N de ácido clorhídrico con solución de lauril éter polioxietileno 10 25 mM.		
Preparación de referencia 1. Solución de la SRef de Ritonavir a una concentración 5. 2 mg/mL, en metanol.		
Preparación de referencia 2. Solución de la SRef de Ritonavir a una concentración de 104 µg/mL, en el medio de disolución.		
Preparación de la muestra. Colocar cada cápsula en el aparato utilizando hundidores, con 900 mL de medio de disolución, accionar a 50 rpm durante 30 min. Filtrar una porción de la muestra usando un filtro adecuado.		
Condiciones del equipo. Detector UV a una longitud de onda 240 nm. Columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 µm, velocidad de flujo de 1.5 mL		
Aptitud del sistema. Inyectar el cromatógrafo, repetidas veces, (25 µL) de la preparación de referencia y registrar los picos respuestas, el factor de coleo no es mayor de 1.5 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %.		
Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
separado volúmenes iguales (25 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de disuelto de Ritonavir (C ₃₇ H ₄₈ N ₆ O ₅ S ₂) por medio de la siguiente fórmula:		
$\frac{100 CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
Donde:		
A _m = Área bajo el pico de ritonavir en la preparación de la muestra		
A _{ref} = Área bajo el pico de ritonavir con la preparación de referencia		
C = Cantidad de ritonavir en la preparación de la referencia		
M = Cantidad de ritonavir declarada en el marbete por cápsula		
D = Factor de dilución de la muestra		
IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 024, CLAR.		
<i>Nota:</i> el ritonavir es sensible a los álcalis. Enjuagar toda la cristalería antes de usarse, con agua destilada para eliminar la contaminación por residuos de detergente.		
Solución amortiguadora A. Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 4.1 g/L.		
Solución amortiguadora B. Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 3.8 g/L y fosfato dibásico de potasio a 0.25 g/L.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución A. Acetonitrilo:solución amortiguadora A (50:50).		
Solución B. Acetonitrilo:solución amortiguadora A (65:35).		
Solución C. Alcohol butílico: solución amortiguadora A (8:92).		
Fase móvil. Acetonitrilo:alcohol butílico:tetrahidrofurano (libre de estabilizador):solución amortiguadora B (18:5:8:69). Ajustar el pH a 6.3 ± 0.1 , si es necesario, con solución de ácido fosfórico 1 M o con solución de hidróxido de potasio 1 M.		
Solución de limpieza. Acetonitrilo:alcohol butílico:tetrahidroflurano (libre de estabilizador):solución amortiguadora A(30:8:13:49).		
Preparación de referencia 1. Preparar una solución de la SRef de ritonavir en la solución A, a una concentración de 0.1 mg/mL.		
Preparación de referencia 2. A partir de la preparación de referencia 1, diluir para tener una solución de la SRef de ritonavir a una concentración de 10 µg/mL, en la solución C.		
Solución para identificación del pico. Transferir el contenido de las cápsulas, de 5 a 10 g, en un recipiente adecuado, que se pueda sellar. Adicionar una cantidad de ácido cítrico equivalente a 1 % del peso de las cápsulas tomado y mezclar hasta disolver. Sellar el contenedor y calentar a 60 °C durante 24 h. Transferir 2 g de la mezcla a un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con solución B. Transferir 5.0 mL de esta solución a un tubo de centrifuga de 50 mL que previamente haya sido enjuagado con metanol y secado. Agregar 20.0 mL de heptano y sellar el tubo con un tapón. Mezclar vigorosamente hasta obtener una emulsión uniforme, asegurándose de ventilar periódicamente. La emulsión formada produce tres diferentes capas cuando se centrifuga. La capa media es parte de la capa de heptano. Remover cuidadosamente la capa clara de heptano y la capa intermedia. Pasar la capa inferior a través de un cartucho de extracción en fase sólida empacado con un fuerte relleno de intercambio aniónico en forma de acetato, como se describe a continuación.</p>		
<p>Preparación de la muestra 1. Vaciar el contenido de no menos de 6 cápsulas a un contenedor adecuado, pesar con exactitud el equivalente a 200 mg de ritonavir y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar a volumen con solución B, esta solución tiene una concentración de 2 mg/mL.</p>		
<p>Preparación de la muestra 2. A partir de la preparación de la muestra 1, tomar una alícuota de 25 mL y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir y llevar a volumen con solución C. Pasar 15 mL de la preparación a un tubo de centrifuga de 50 mL, que previamente ha sido enjuagado con metanol y secado. Adicionar 20.0 mL de heptano y sellar el tubo con un tapón. Agitar vigorosamente hasta obtener una emulsión</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>uniforme, asegurándose de ventilar periódicamente. La emulsión formada produce diferentes capas cuando se centrifuga. La capa superior es la capa de heptano y la capa inferior es la solución clara de la muestra, separadas por una capa blanca turbia viscosa. La capa intermedia es parte de la capa de heptano. Remover cuidadosamente la capa clara de heptano y la capa intermedia. Pasar la capa inferior a través de un cartucho de extracción en fase sólida empacado con un fuerte relleno de intercambio aniónico en forma de acetato, como se describe a continuación.</p> <p>Acondicionar un cartucho de extracción en fase sólida con metanol y solución B dos veces y secar durante 10 minutos a vacío ligero. Adicionar 5.0 mL de la preparación de la muestra clara en el reservorio. Recolectar la preparación de la muestra a una velocidad lenta, usando un matraz volumétrico de 5 mL y vacío ligero. Llevar a volumen con solución B.</p> <p>Condiciones del equipo. Detector UV a una longitud de onda de 240 nm. Columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L26 de 3 µm. Lavar la columna después de cada inyección de la solución de identificación del pico y cada inyección de la preparación de la muestra 2 con la solución de limpieza durante aproximadamente 26 min y equilibrar con fase móvil durante 30 min.</p> <p>Almacenar en la solución de limpieza después de completar el análisis. Temperatura de la columna</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
60 °C. Velocidad de flujo 1 mL/min. Tiempo de corrida de 1.8 veces el tiempo de retención de ritonavir.		
Aptitud del sistema. Inyectar repetidas veces (50 µL) de la preparación de referencia 2. El factor de capacidad es no menor de 13, el factor de coleo es entre 0.8 a 1.2 y el coeficiente de variación no es mayor de 3.0 %.		
Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar (50 µL) de la solución para identificación del pico, preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de cápsulas tomadas, 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:		
A_m = Área del pico de cualquier impureza en el cromatograma con la preparación de la muestra 2.		
A_{ref} = Área del pico de ritonavir obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia 2.		
C_{ref} = Concentración de la SRef de Ritonavir en la preparación de referencia, en miligramos por mililitro.		
C_m = Concentración nominal de ritonavir en la preparación de la muestra 2, en miligramos por mililitro.		
F = Factor respuesta relativo de acuerdo con la tabla 1.		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice				Debe decir	Justificación*
Descartar cualquier pico menor de 0.05 %.					
Tabla 1. Identificación y especificación de impurezas.					
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterios de aceptación ¹ No más de (%)		
Ureidovallina ^{a,b}	0.03	---	---		
N-Ritonavir deacivallina ^{c,d}	0.11	1.0	0.4		
Acetamidoolcohol ^{b,e}	0.15	1.0	0.1		
2,5-Triazolilmetildicarbamato ^{c,f}	0.24	1.37	0.1		
Hidroxitonavir ^{d,g}	0.36	1.0	0.2		
Aminoalcohol	0.39	0.73	0.9		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice		Debe decir		Justificación*
hidantoina ^{d,h}				
Hidropéroxido de ritonavir ^{d,i}	0.44	---	---	
Aducto de etanol ^{d,j}	0.45	0.66	0.3	
Derivado de oxozalidina hidantoina ^{a,b,k}	0.50	0.76	0.2	
Análogo de etilo ^{b,l}	0.64	1.0	0.1	
Isómero Geo ^{d,m}	0.74	1.0	0.3	
Amino alcohol BOC ^{b,n}		---	---	
Amino alcohol isobutoxicarbonil ^{b,o}	0.81	0.74	0.1	

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice		Debe decir		Justificación*
Derivado de Oxazolidinona	0.87	0.53	1.0	
Isobutil éster de ureidovallina ^{b,q}	0.94	1.0	0.1	
Ritonavir	1.00	---	---	
Isómero 4-hidroxi ^{b,r}	1.05	1.0	0.1	
3R-Epímero ^{b,s}	1.11	1.0	0.3	
Derivado de amino alcohol urea ^{b,t}	1.14	1.0	0.1	
3R,5R diastereómero ^{b,u}	1.23	1.0	0.1	
5R-Epímero ^{b,v}	1.32	1.0	0.1	

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice				Debe decir	Justificación*
Urea diacil valina ^{b,w}	1.70	1.0	0.1		
Cualquier otra impureza individual	---	---	0.2		
Total de impurezas de proceso	---	---	0.8		
Impureza s totales	---	---	3.0		
^a [N-metil[2-isopropil-4-tiazolil]metil]amino]carbonil-L-valina (no cuantificada por este método debido al frente del disolvente y a interferencias Placebo)					
^b Impurezas del proceso					
^c Tiazol -5-ilmetil (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-amino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.					
^d Impureza de degradación					
^e Tiazol-5-ilmetil (2S,3S,5S)-5-acetamido-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.					
^f Bis(tiazol-5-ilmetil) (2S,3S,5S)-3-hidroxi-1,6-difenilhexano-2,5-diildicarbamato					

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>^g Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-3-hidroxi-5-[(S)-2-(3-[[2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p>^h Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-3-hidroxi-5-[(S)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-1-il]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p>ⁱ Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-[(S)-2-(3-[[2-(2-hidroperoxipropan-2-il)tiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato (repotar como aducto de etanol debido a una posible coelución)</p>		
<p>^j Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-[(S)-2-etoxicarbonilamino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p>^k (4S,5S)-Tiazol-5-ilmetil 4-benzil-5-[(S)-2-[(S)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-1-il]-3-fenilpropil]-2-oxooxazolidina-3-carboxilato.</p>		
<p>^l Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-[(S)-2-(3-[2-etiltiazol-4-il]metil]-3-metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p>^m (S)-{(2S,3S, 5S)-Amino-1,6-difenil-2-[(tiazol-5-ilmetoxi)carbonilamino]hexan-3-il}2-{3-[2-isopropiltiazol-4-il]metil]-3-metilureido}-3-metilbutanoato.</p>		
<p>ⁿ Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-(5-<i>t</i>-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato (puede coeluir con isobutoxicarbonil aminoalcohol, reportar como isobutoxicarbonil aminoalcohol).</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
o Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-isobutoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.		
p (S)-N-[(S)-1-[(4S,5S)-4-Bencil-2-oxooxazolidin-5-il]-3-fenilpropan-2-il]-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanamida.		
q (S)-Isobutil 2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanoato.		
r Tiazol-5-ilmetil (2S,4S, 5S)-4-hidroxi-5-[(S)-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato		
s Tiazol-5-ilmetil (2S,3R, 5S)-3-hidroxi-5-[(S)-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato		
t Bis tiazol-5-ilmetil (2S,2'S,3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-carbonilbis(azanedil)bis(3-hidroxi-1,6-difenilhexano-5,2-il)dicarbamato		
u Tiazol-5-ilmetil (2S,3R, 5R)-3-hidroxi-5-[(S)-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.		
v Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5R)-3-hidroxi-5-[(S)-2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanamido]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.		
w (3S,4S, 6S, 10S, 13S,15S,16S)-Bis(tiazol-5-ilmetil)-4,15-dihidroxi-10-isopropil-8,11-dioxo-3,6,13,16-tetrabenzil-2,7,9,12,17-pentaazaooctadecanedioato.		
LÍMITES MICROBIANOS. MGA 0571. La cuenta total aerobia de no más 102 UFC/g. Ausencia de <i>Escherichia coli</i> y <i>Salmonella spp.</i>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
<p>Solución amortiguadora. Solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración 4.1 g/L.</p> <p>Diluyente. Mezcla de acetonitrilo:solución amortiguadora (50:50).</p>		
<p>Fase móvil. Acetonitrilo:metanol:tetrahidrofurano(libre de estabilizador): solución amortiguadora (7:4:4:25). De forma separada filtrar la solución amortiguadora, hacer una premezcla con los disolventes, y posteriormente mezclar.</p>		
<p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 25 µg/mL de la SRef de ritonavir en el diluyente.</p>		
<p>Preparación de la muestra 1. Transferir el equivalente a 500 mg de polvo de ritonavir (no menos de 5 cápsulas), a u matraz volumétrico de 500 mL, adicionar 250 mL del diluyente y mezclar durante al menos 30 min o hasta que las cápsulas se hayan desintegrado. Adicionar 150 mL de acetonitrilo, dejar enfriar a temperatura ambiente y diluir a volumen con el diluyente.</p>		
<p>Preparación de la muestra 2. A partir de la preparación de la muestra 1, diluir para tener una solución a una concentración nominal de 25 µg/mL en el diluyente.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector de UV a una longitud de onda de 240 nm. Columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L7 con tamaño de partícula</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
de 5 µm. Temperatura de la columna 40 °C. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar repetidas veces (50 µL) de la preparación de referencia. El factor de capacidad no es menor de 15, el factor de coleo es entre 0.8 a 1.2 y el coeficiente de variación no más de 2.0 %.		
Procedimiento. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar (50 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra 2. Calcular la cantidad de ritonavir en la muestra, por medio de la siguiente fórmula:		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
A_m = Área del pico de ritonavir obtenido con la preparación de la muestra 2		
A_{ref} = Área del pico de ritonavir obtenido con la preparación de referencia.		
C = Cantidad de ritonavir en la preparación de referencia.		
D = Factor de dilución de la muestra.		

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