

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

#### DATOS DEL PROMOVENTE

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

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

#### MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>RITONAVIR. TABLETAS</b>		
Las tabletas contienen no menos de 90 % y no más de 110.0 % de la cantidad de ritonavir (C <sub>37</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> ) indicada en el marbete.		
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef de ritonavir. SRef de mezcla de compuestos relacionados de ritonavir. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
<b>ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241, CLAR.</b> 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.		
<b>UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299.</b> Cumple los requisitos.		
<b>DISOLUCIÓN. MGA 0291. Aparato 2. Q = 75 %.</b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Solución amortiguadora.</b> Solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 4.1 g/L.		
<b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo: solución amortiguadora (55:45). Ajustar a pH de $4.0 \pm 0.1$ con ácido fosfórico.		
<b>Medio de disolución.</b> Solución de lauril éter polioxietileno 10 a una concentración de 0.06 M.		
<b>Preparación de referencia 1.</b> Solución de la SRef de Ritonavir a una concentración 1.11 mg/mL, en metanol.		
<b>Preparación de referencia 2.</b> A partir de la preparación de referencia 1, diluir para tener una solución de la SRef de Ritonavir a una concentración de 111 $\mu\text{g/mL}$ , en el medio de disolución.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 120 min. Filtrar una porción de la muestra a través de un filtro adecuado.		
<b>Condiciones del equipo.</b> Detector UV a una longitud de onda 215 nm. Columna de 15 cm $\times$ 4.6 mm, empacada con L1 con tamaño de partícula de 5 $\mu\text{m}$ , velocidad de flujo de 1.5 mL.		
<b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar el cromatógrafo, repetidas veces, (25 $\mu\text{L}$ ) de la preparación de referencia 2 y registrar los picos respuestas. El factor de coileo debe ser entre 0.9 a 1.5, el factor de capacidad mayor a 3.5 y el coeficiente de variación no es mayor que 2.0 %.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Procedimiento.</b> Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales (25 µL) de la preparación de referencia 2 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<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\frac{100 CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>A_m</math> = Área bajo el pico de ritonavir con la preparación de la muestra</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de ritonavir con la preparación de referencia 2</p>		
<p><math>C</math> = Cantidad de ritonavir en la preparación de la referencia 2</p>		
<p><math>M</math> = Cantidad de ritonavir declarada en el marbete miligramo por tableta</p>		
<p><math>D</math> = Factor de dilución de la muestra</p>		
<p><b>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p><i>Nota:</i> el ritonavir es sensible a los álcalis. Enjuagar toda la cristalería antes de usarse, usando agua destilada para eliminar la contaminación por residuos de detergente.</p>		
<p><b>Solución amortiguadora A.</b> Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración de 4.1 g/L.</p>		
<p><b>Solución amortiguadora B.</b> Preparar una solución de fosfato monobásico de potasio a una</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
concentración de 3.8 g/L y fosfato dibásico de potasio 0.25 g/L.		
<b>Solución A.</b> Acetonitrilo:solución amortiguadora A (50:50).		
<b>Solución B.</b> Acetonitrilo:alcohol butílico:agua:solución amortiguadora A (65:15:10:10).		
<b>Solución C.</b> Acetonitrilo:alcohol butílico: solución amortiguadora A (15:5:80).		
<b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo:alcohol butílico:tetrahidrofurano (libre de estabilizador):solución amortiguadora B (18:5:8:69). Ajustar el pH a $6.3 \pm 0.1$ , si es necesario, con solución de ácido fosfórico 1 M o con solución de hidróxido de potasio 1 M.		
<b>Solución de limpieza.</b> Acetonitrilo:alcohol butílico:tetrahidroflurano (libre de estabilizador):solución amortiguadora A (30:8:13:49).		
<b>Preparación de referencia 1.</b> Preparar una solución de la SRef de ritonavir en la solución A, a una concentración de 0.05 mg/mL.		
<b>Solución de referencia 2.</b> A partir de la preparación de referencia 1, diluir para tener una solución de la SRef de ritonavir a una concentración de 2.5 µg/mL, en la solución C.		
<b>Solución para aptitud del sistema 1.</b> Preparar una solución de la SRef de mezcla de compuestos relacionados de Ritonavir en solución B, a una concentración de 1 mg/mL.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Solución para aptitud del sistema 2.</b> A partir de la solución para aptitud del sistema 1, diluir para tener una solución a una concentración de 0.5 mg/mL, en la solución C.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra 1.</b> Pulverizar no menos de 5 tabletas, equivalente a 500 mg de ritonavir y transferir a un matraz volumétrico de 500 mL, adicionar 250 mL de solución B y agitar mecánicamente durante 60 min o hasta que las tabletas se hayan desintegrado visiblemente. Llevar a volumen con solución B y agitar durante 30 min. Transferir una cantidad suficiente de esta solución a un tubo de centrifuga y centrifugar durante 15 min. Usar el sobrenadante para la preparación de la muestra 2.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra 2.</b> A partir del sobrenadante de la preparación de la muestra 1, diluir para tener una solución de la ritonavir en solución C, a una concentración nominal de 0.5 mg/mL.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> 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 preparación de la muestra 2 con la solución de limpieza durante aproximadamente 26 min y equilibrar con fase móvil durante 30 min. Almacenar en la solución de limpieza después de completar el análisis. Temperatura de la columna 60 °C. Velocidad de flujo 1 mL/min. Tiempo de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
corrida de 2.4 veces el tiempo de retención de ritonavir.		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar repetidas veces (50 µL) de la preparación de referencia 2 y de la solución para aptitud del sistema 2. Véase la <i>Tabla 1</i> para los valores de retención relativos, descartar los picos que estén antes del pico de <i>N</i> ritonavir desacilvalina. La resolución <i>R</i> es mayor que 0.7 entre los picos de hidroxiritonavir y aminoalcohol hidantoína, en la solución para aptitud del sistema 2. El factor de capacidad no es mayor de 10.8, el factor de coleo es entre 0.8 a 1.2 y el coeficiente de variación no más de 5.0 %, con la preparación de referencia 2.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar (50 µL) de la preparación de referencia 2 y de la preparación de la muestra 2. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de tabletas tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{1}{F} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p><math>A_m</math> = Área del pico de cualquier impureza obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra 2.</p>		
<p><math>A_{ref}</math> = Área del pico de ritonavir obtenida en el cromatograma con la solución de referencia 2.</p>		
<p><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef de Ritonavir en la preparación de referencia 2, en miligramos por mililitro.</p>		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
C <sub>m</sub> = 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.					
<b>Criterios de aceptación.</b> Descartar cualquier pico menor a 0.05 %.					
<i>Tabla 1. Identificación y especificación de impurezas.</i>					
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterios de aceptación <sup>1</sup> No más de (%)		
N- Ritonavir desacil- valina <sup>a,b</sup>	0.11	1.0	0.2		
Aceta- mido alcohol <sup>c,d</sup>	0.15	---	---		
2,5- Triazolil- metil dicarbam ato <sup>d,e</sup>	0.24	---	---		
Hidroxi- ritonavir <sup>b,f</sup>	0.36	1.0	0.3		
Amino- alcohol	0.39	0.73	2.6		

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

Dice		Debe decir		Justificación*
hidantoína b,g				
Hidropé- róxido de ritonavir	0.44	1.0	0.2	
b,h				
Derivado de				
oxozalidi- nona	0.50	---	---	
hidantoí- na <sup>d,j</sup>				
Análogo etílico <sup>d,j</sup>	0.64	---	---	
Isómero Geo <sup>b,k</sup>	0.74	1.0	0.2	
Amino- alcohol BOC <sup>d,l</sup>		---	---	
Amino- alcohol isobutoxi- carbonil	0.81			
d,m				
Derivado de				
oxazolidi- nona <sup>b,n</sup>	0.87	0.53	0.3	
Isobutil éster de	0.94	---	---	



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

Dice		Debe decir		Justificación*
ureidova- lina <sup>d,o</sup>				
Ritonavir	1.00	---	---	
Isómero 4-hidroxi <sup>d,p</sup>	1.05	---	---	
3R- Epímero <sup>b,s</sup>	1.11	---	---	
Derivado de amino- alcohol urea <sup>d,r</sup>	1.14	---	---	
3R,5R diaste- reómero <sup>d,s</sup>	1.23	---	---	
5R- Epímero <sup>d,t</sup>	1.32	---	---	
Urea diacil valina <sup>d,u</sup>	1.70	---	---	
Cualquier producto de degrada- ción individual no	---	1.0	0.2	

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>especificado</p> <p>Impurezas totales --- --- 3.5</p>		
<p><sup>a</sup> Tiazol-5-ilmetil (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-amino-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p><sup>b</sup> <i>Productos de degradación.</i></p>		
<p><sup>c</sup> Tiazol-5-ilmetil (2S,3S,5S)-5-acetamido-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p><sup>d</sup> Impureza del proceso incluida en esta tabla únicamente para identificación del pico. Esta impureza es controlada en el fármaco. No debe ser reportada en el medicamento, no incluir en las impurezas totales.</p>		
<p><sup>e</sup> Bis(tiazol-5-ilmetil) (2S,3S,5S)-3-hidroxi-1,6-difenilhexano-2,5-diildicarbamato. Los dos picos pueden ser detectados con el tiempo de retención relativo de 0.24. El primer pico es considerado como una impureza desconocida y el segundo como 2,5-tiazolilmetildicarbamato</p>		
<p><sup>f</sup> 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><sup>g</sup> Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-3-hidroxi-5-[(S)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-1-il]-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.</p>		
<p><sup>h</sup> Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-[(S)-2-(3-[[2-(2-hidroperoxipropan-2-il)tiazol-4-il]metil]-3-</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
metilureido)-3-metilbutanamido]-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.		
i (4S,5S)-Tiazol-5-ilmetil 4-bencil-5-[(S)-2-[(S)-4-isopropil-2,5-dioximidazolidin-1-il]-3-fenilpropil]-2-oxooxazolidina-3-carboxilato.		
j 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.		
k (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.		
l Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-(5-t-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato (puede coeluir con isobutoxicarbonil aminoalcohol).		
m Tiazol-5-ilmetil (2S,3S, 5S)-5-isobutoxicarbonilamino)-3-hidroxi-1,6-difenilhexan-2-ilcarbamato.		
n (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.		
o (S)-Isobutil 2-{3-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]-3-metilureido}-3-metilbutanoato.		
p 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.		
q 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.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><sup>r</sup> 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.</p>		
<p><sup>s</sup> 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</p>		
<p><sup>t</sup> 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</p>		
<p><sup>u</sup> (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-pentaazaoctadecanedioato.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p>Solución amortiguadora. Solución de fosfato monobásico de potasio a una concentración 4.1 g/L.</p>		
<p>Solución A. acetonitrilo:solución amortiguadora (50:50).</p>		
<p>Solución B. Acetonitrilo:alcohol butílico:agua:solución amortiguadora (65:15:10:10).</p>		
<p><b>Fase móvil.</b> Acetonitrilo:metanol:tetrahidrofurano(libre de estabilizador): solución amortiguadora (17.5:10:10:62.5). Filtrar los disolventes individualmente antes de usar.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la SRef de ritonavir en solución A.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra 1.</b> Transferir el equivalente a 500 mg de polvo de ritonavir (no menos de 5 cápsulas), a un matraz volumétrico de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>500 mL, llenar el matraz hasta la mitad con solución B, y agitar mecánicamente durante al menos 60 min o hasta que las tabletas estén visiblemente desintegradas. Llevar a volumen con solución B y agitar durante 30 min. Transferir una cantidad suficiente de esta solución a un tubo de centrifuga y centrifugar durante 15 min. Usar el sobrenadante para la preparación de la muestra 2.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra 2.</b> A partir del sobrenadante de la preparación de la muestra 1, preparar una solución a una concentración nominal de 0.1 mg/mL en solución A.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Detector de UV a una longitud de onda de 215 nm. Columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L7 con tamaño de partícula de 5 μm. Temperatura de la columna 40 °C. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar repetidas veces (50 μL) de la preparación de referencia. El factor de capacidad debe ser de 15 a 24, el factor de coleo entre 0.8 a 1.2 y el coeficiente de variación no más de 2.0 %.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> 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, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<i>A<sub>m</sub> = Área del pico obtenido con la preparación de la muestra 2</i>		
<i>A<sub>ref</sub> = Área del pico obtenido con la preparación de referencia</i>		
<i>C = Cantidad de ritonavir en la preparación de referencia</i>		
<i>D = Factor de dilución de la muestra</i>		

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

CONSULTA