

"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 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre 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.

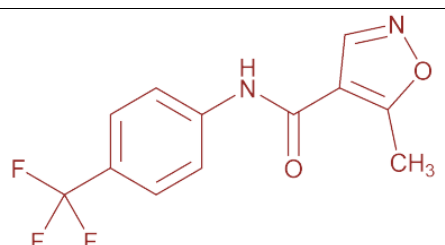
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

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

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

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>LEFLUNOMIDA</b></p> 		
<p><math>C_{12}H_9F_3N_2O_2</math> MM 270.21  <math>\alpha, \alpha, \alpha</math>-Trifluoro-5-metil-4-isoxazolcarboxi-p-toluidida            [75706-12-6]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de leflunomida, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>SUSTANCIA DE REFERENCIA.</b> SRef de leflunomida, SRef del compuesto relacionado A de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
leflunomida, SRef del compuesto relacionado B de leflunomida, SRef del compuesto relacionado C de leflunomida; manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Fácilmente soluble en metanol, alcohol, isopropanol, acetona y acetonitrilo; ligeramente soluble en cloruro de metileno; casi insoluble en agua.		
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>		
<b>A. MGA 0351.</b> El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la SRef de leflunomida.		
<b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia.		
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN. MGA 0471.</b> Entre 164 y 168 °C.		
<b>LÍMITE DEL COMPUESTO RELACIONADO A. MGA 0241, CLAR.</b> No más de 0.02 %. <b>Fase móvil y Condiciones del equipo</b> , proceder como se indica en la <i>Valoración</i> .		
<b>Preparación de referencia concentrada.</b> Preparar una solución que contenga 0.125 mg/mL de SRef de compuesto relacionado A de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
leflunomida, utilizando como diluyente acetoneitrilo:fase móvil (1:19).		
<b>Preparación de referencia.</b> A partir de la preparación de la solución de referencia concentrada, preparar una solución que contenga 0.5 µg/mL de SRef de compuesto relacionado A de leflunomida, utilizando como diluyente fase móvil.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 2.5 mg/mL de la muestra, utilizar como diluyente acetoneitrilo:fase móvil (1:9).		
<b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de compuesto relacionado A de leflunomida en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$		
Donde: $A_m$ = Área del pico del compuesto relacionado A de leflunomida en la preparación de la muestra. $A_{ref}$ = Área del pico del compuesto relacionado A de leflunomida en la preparación de referencia. $C_{ref}$ = Concentración en mg por mL del compuesto relacionado A de leflunomida en la preparación de referencia. $C_m$ = Concentración en mg por mL de leflunomida en la preparación de la muestra.		
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. Criterios de aceptación véase <i>Tabla 1</i>		
<b>Fase móvil, preparación para la aptitud del sistema, preparación de la muestra y</b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>condiciones del equipo</b>, proceder como se indica en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Nota:</b> No tomar en cuenta los picos con un área menor que el pico de leflunomida de la <i>Solución de sensibilidad</i>. Continuar la elución durante el doble del tiempo de retención del pico de leflunomida.</p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Proceder como se indica en la preparación de referencia en la <i>Valoración</i>.</p>		
<p><b>Preparación de referencia diluida.</b> A partir de la preparación de referencia, preparar una solución que contenga 0.5 µg/mL de SRef de leflunomida, en fase móvil.</p>		
<p><b>Preparación de sensibilidad.</b> A partir de la preparación de referencia, preparar una solución que contenga 0.25 µg/mL de leflunomida, en Fase móvil.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación para la aptitud del sistema y 20 µL de la preparación de sensibilidad, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El factor de resolución entre los picos de leflunomida y compuesto relacionado C de leflunomida no es menor de 1.0; la relación señal-ruido no es menor de 10 en la preparación de la solución de sensibilidad.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia diluida y 20 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada compuesto relacionado y de cualquier impureza desconocida en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:</p>		
<p><math>100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)</math></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde:</p> <p><math>A_m</math> = Área del pico de cada impureza en la preparación de la muestra.</p> <p><math>A_{ref}</math> = Área del pico de leflunomida en la preparación de referencia.</p> <p><math>C_{ref}</math> = Concentración en mg/mL de leflunomida en la preparación de referencia.</p> <p><math>C_m</math> = Concentración en mg/mL de leflunomida en la preparación de la muestra.</p>		

Tabla 1. Tiempos de retención relativos y criterios de aceptación.

Compuesto	Tiempo relativo de retención	Factor de respuesta relativa	Criterios de aceptación No más de (%)
Ácido 5-metilisoxazol-carboxílico	0.05	1.0	0.1
Compuesto relacionado B de leflunomida	0.22	1.0	0.3
<i>N</i> -(2'-trifluorometil-fenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida	0.29	1.0	0.1
(4'-trifluorometil)-anilida del ácido 2-cianoacético	0.36	1.0	0.1

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

Compuesto	Tiempo relativo de retención	Factor de respuesta relativa	Criterios de aceptación No más de (%)
Compuesto relacionado C de leflunomida	0.94	1.0	0.1
Cualquier otra impureza individual	-	-	0.1
Impurezas totales (excluyendo el compuesto relacionado B y compuesto relacionado C de leflunomida)	-	-	0.2
Impurezas totales	-	-	0.4

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>PÉRDIDA POR SECADO.</b> MGA 0671. No más de 0.5 % de su peso. Utilizar 1.0 g de la muestra y secar al vacío sobre pentóxido de difósforo a 60 °C por 4 h.		
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN.</b> MGA 0751. No más de 0.1 %.		
<b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, CLAR.		
<b>Nota:</b> Proteger las soluciones de la luz.		
<b>Fase móvil.</b> Agua:acetonitrilo:triethylamina (130:70:1), ajustar con ácido fosfórico a un pH de 4		
<b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de leflunomida		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en acetonitrilo:fase móvil (1:9). Disolver primero en el acetonitrilo.</p>		
<p><b>Preparación para la aptitud del sistema.</b> Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de leflunomida, 0.15 mg/mL de la SRef del compuesto relacionado B de leflunomida y 0.05 mg/mL de SRef del compuesto relacionado C de leflunomida, disolver primero las SRef con acetonitrilo y diluir con la fase móvil.</p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra en acetonitrilo:fase móvil (1:9). Disolver primero en acetonitrilo.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 210 nm. Columna de 4 mm × 12.5 cm, empacada con L1 (5 µm). Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Volumen de inyección 20 µL.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el procedimiento. El tiempo de retención relativo para el compuesto relacionado B de leflunomida es de 0.2 y para el compuesto relacionado C de leflunomida es de 0.9. La resolución R, entre leflunomida y compuesto relacionado C de leflunomida no es menor de 1.0.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de leflunomida</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
en la porción de muestra tomada, de acuerdo con la siguiente fórmula:		
<p>Donde:</p> <p><math>A_m</math> = Área del pico de leflunomida en la preparación de la muestra.</p> <p><math>A_{ref}</math> = Área del pico de leflunomida en la preparación de referencia.</p> <p><math>C_{ref}</math> = Concentración en mg por mL de leflunomida en la preparación de referencia.</p> <p><math>C_m</math> = Concentración en mg por mL de leflunomida en la preparación de la muestra.</p>		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados y protegidos de la luz.		

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