

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

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 noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, 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

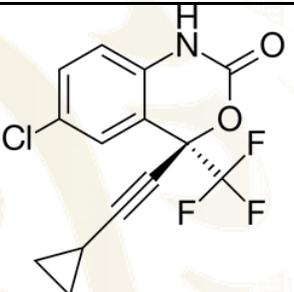
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
 Institución o empresa: _____
 Teléfono: _____

Cargo: _____
 Dirección: _____
 Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NUEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>EFAVIRENZ</p> 		
<p>$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ MM 315.7 (S)-6-cloro-4-(ciclopropiletinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. [154598-52-4]</p>		
<p>Contiene no menos del 98.0% y no más del 102.0% de efavirenz calculado con referencia a la sustancia anhidra y libre de disolventes.</p>		
<p>SUSTANCIA DE REFERENCIA. Efavirenz, efavirenz compuesto relacionado B, efavirenz mezcla racémica. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco a ligeramente rosa. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Soluble en metanol, ligeramente soluble en agua, casi insoluble en agua.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. El espectro IR de la muestra en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de efavirenz. Secar la muestra a 105°C durante 30 minutos y enfría en desecador.		
B. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra corresponde con la preparación de referencia obtenido en la valoración.		
C. MGA 0361. El espectro UV de una solución que contiene 10 µg/mL en metanol corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de efavirenz.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. De - 90.0° a - 100.0°. Determinar en una solución de la muestra que contenga 3.0 mg/mL en metanol a 20° C y calcular con referencia a la sustancia anhidra.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas individuales: Ver <i>Tabla 1</i> . Total de impurezas: No más del 1.0%.		
Procedimiento 1		
Diluyente, solución A, solución B, preparación de la muestra y sistema cromatográfico. Proceder como se indica en <i>Valoración</i> .		
Preparación de aptitud del sistema. Utilizar la preparación de referencia indicada en la <i>Valoración</i> .		
Preparación de referencia: Preparar una solución a partir de la preparación de aptitud del sistema que contenga 1.25 µg/mL de SRef de efavirenz, en diluyente.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 35 µL de la preparación de aptitud del sistema y la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma. El factor de resolución R, entre los picos del compuesto relacionado B de efavirenz y efavirenz en la preparación de aptitud del sistema no es menor de 1.2. El coeficiente de variación para las réplicas de la preparación de referencia no es mayor de 5.0%.</p>																		
<p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales de 35 µL de las preparaciones de referencia y preparación de la muestra, obtener los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:</p>																		
$100 (A_i/A_{ref})(C_{ref}/C_m)(1/F)$																		
<p>Donde:</p>																		
<p>A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.</p>																		
<p>A_{Sref} = Área bajo el pico de efavirenz en la preparación de referencia.</p>																		
<p>C_{Sref} = Concentración de efavirenz en la preparación de referencia (mg/mL).</p>																		
<p>C_m = Concentración de efavirenz en la preparación de la muestra (mg/mL).</p>																		
<p>F = Factor de respuesta relativo para cada impureza individual. Véase tabla 1.</p>																		
<p>Descartar cualquier pico(s) de impureza menor a 0.05%</p>																		
<p><i>Tabla 1. Perfil de sustancias relacionadas 1</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Factor de respuesta relativo</th> <th>Criterio de aceptación, no más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Efavirenz aminoalcohol^a</td> <td>0.48</td> <td>0.26</td> <td>0.15</td> </tr> <tr> <td>Análogo de efavirenz eteno^b (compuesto relacionado B de efavirenz)</td> <td>0.93</td> <td>0.91</td> <td>0.40</td> </tr> <tr> <td>Efavirenz <i>trans</i> pen-3-en-1-ino^c</td> <td>1.16</td> <td>1.0</td> <td>0.10^a</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)	Efavirenz aminoalcohol ^a	0.48	0.26	0.15	Análogo de efavirenz eteno ^b (compuesto relacionado B de efavirenz)	0.93	0.91	0.40	Efavirenz <i>trans</i> pen-3-en-1-ino ^c	1.16	1.0	0.10 ^a		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)															
Efavirenz aminoalcohol ^a	0.48	0.26	0.15															
Análogo de efavirenz eteno ^b (compuesto relacionado B de efavirenz)	0.93	0.91	0.40															
Efavirenz <i>trans</i> pen-3-en-1-ino ^c	1.16	1.0	0.10 ^a															

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice				Debe decir	Justificación*
Efavirenz <i>cis</i> pen-3-en-1-ino ^d	1.16	1.0	0.10 ^q		
Efavirenz pentenoino ^e	1.16	1.0	0.10 ^q		
Análogo pentino de efavirenz ^f	1.2	1.0	0.15		
Metil efavirenz ^g	1.28	1.0	0.10		
Efavirenz aminoalcohol metilcarbamato ^h	1.33	0.83	0.10		
<i>N</i> -Bencilfavirenz ⁱ	1.8	0.71	0.25		
Efavirenz benzoilaminoalcohol ^j	1.9	0.56	0.15		
Análogo quinolínico ^k	1.45	2.0	0.10		
Efavirenz aminoalcohol etilcarbamato ^l	1.53	0.83	0.10		
Impureza no identificada ^m	1.60	1.0	0.10		
Efavirenz aminoalcohol bis (etoxicarbonilo) ⁿ	1.63	0.34	0.10		
Impureza no identificada ^o	2.1	1.0	0.10		
Análogo de Ciclobutenilindol ^p	2.18	0.48	0.10		
Cualquier otra impureza individual desconocida	---	1.0	0.10		
Impurezas totales No más de 1.0 %					
^a (S)-2-(2-Amino-5-clorofenil)-4-ciclopropil-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-ol					
^b (S,E)-6-Cloro-4-(2-ciclopropilvinil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^c (S,E)-6-Cloro-4-(pent-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^d (S,Z)-6-Cloro-4-(pent-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^e (S)-6-Cloro-4-(3-metilbut-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^f (S)-6-Cloro-4-(pent-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^g (S)-6-Cloro-4-([(2RS,2RS)-2-metilciclopropil]etil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^h (S)-4-Cloro-2-(4-ciclopropil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxibut-3-in-2-il)fenilcarbamato de metilo					
ⁱ (S)-6-Cloro-4-(ciclopropil)etil-1-(4-metoxibencil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona					
^j (S)-N-(4-Cloro-2-(4-ciclopropil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxibut-3-in-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida					
^k 6-Cloro-2-ciclopropil-4-(trifluorometil)quinolina					
^l (S)-4-Cloro-2-(4-ciclopropil-1,1,1-trifluoro-2-hidroxibut-3-in-2-il)fenilcarbamato de etilo					

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																		
^m Tiempo de retención relativo de 1.60 ⁿ (S)-4-Cloro-2-[4-ciclopropil-2-(etoxicarboniloxi)-1,1,1-trifluorobut-3-in-2-il]fenilcarbamato de etilo ^o Tiempo de retención relativo de 2.1 ^p 5-Cloro-2-ciclobutenil-3-(trifluorometil)-1-H-indol-1-carboxilato de etilo ^q [Nota: Si los resultados exceden de 0.10%, llevar a cabo el Procedimiento 2, para separar las impurezas que coeluyen y asegurar que cada impureza cumpla con el límite]																				
Procedimiento 2. MGA 0241. CLAR.																				
Llevar a cabo el procedimiento 2 además del procedimiento 1, si el resultado para la suma de las tres impurezas obtenidas a un tiempo de retención relativo de 1.16 indicadas en el procedimiento 1 exceden de 0.1%																				
Diluyente: Acetonitrilo: Ac. trifluoroacético: Agua (55:0.05:45)																				
Solución A: Acetonitrilo: Ac. trifluoroacético: Agua (4:0.005:6). Utilizar ácido trifluoroacético, recientemente a bierto (menor a 6 meses)																				
Solución B: Acetonitrilo: Ac. trifluoroacético: Agua (8:0.005:2). Utilizar ácido trifluoroacético, recientemente a bierto (menor a 6 meses)																				
Fase Móvil: De acuerdo con la tabla 2.																				
<p><i>Tabla 2. Gradiente de fase móvil</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>45.1</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	100	0	40	0	100	45	0	100	45.1	100	0	50	100	0		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																		
0	100	0																		
40	0	100																		
45	0	100																		
45.1	100	0																		
50	100	0																		
Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 1.25 µg/mL de SRef de efavirenz en diluyente.																				

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*				
Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 250 µg/mL de la muestra de efavirenz en el diluyente.						
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 250 nm, columna LI (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm, temperatura de la columna 35° C, velocidad de flujo 1.5 mL/min.						
Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la preparación de referencia y desarrollar el cromatograma. El factor de coileo no es mayor de 1.5 para el pico de efavirenz y el coeficiente de variación para las réplicas de inyecciones no es mayor de 5.0%.						
Procedimiento.						
Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, desarrollar los cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo el pico de cada una de las tres impurezas especificadas. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada, mediante la siguiente fórmula:						
$100 (A_i/A_{ref}) (C_{ref}/C_m) (1/F)$						
Donde:						
A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.						
A_{Sref} = Área bajo el pico de efavirenz en la preparación de referencia.						
C_{Sref} = Concentración de efavirenz en la preparación de referencia (µg/mL).						
C_m = Concentración de efavirenz en la preparación de la muestra (µg/mL).						
F = Factor de respuesta relativo para cada impureza individual. Véase <i>tabla 3</i> .						
<i>Tabla 3. Perfil de sustancias relacionadas 2</i>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Factor de respuesta relativo</th> <th>Criterio de aceptación, no más de (%)</th> </tr> </thead> </table>	Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativo	Criterio de aceptación, no más de (%)			

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
Efavirenz 1.00 1.0 --		
Efavirenz <i>trans</i> pen-3-en-1-ino ^a 1.10 1.1 0.10		
Efavirenz <i>cis</i> pen-3-en-1-ino ^b 1.13 1.1 0.10		
Efaviren pentenino ^c 1.14 1.0 0.10		
^a (S,E)-6-Cloro-4-(pent-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona		
^b (S,Z)-6-Cloro-4-(pent-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona		
^c (S)-6-Cloro-4-(3-metilbut-3-en-1-inil)-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona		
SOLUBILIDAD COMPLETA. MGA 0821. La muestra presenta solubilidad completa. 50mg/mL de efavirenz en metanol.		
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más del 0.5 %. Determinar en 100mg/mL de la muestra en metanol.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más del 0.2 %. Realizar en crisol de platino.		
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 20 ppm.		
PUREZA ENANTIOMÉRICA. MGA 0241, CLAR. No más de 0.5 % del enantiómero (R) de efavirenz.		
Fase Móvil: Hexano: etanol (97:3)		
Preparación de tiempo de retención. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de SRef de efavirenz en fase móvil.		
Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 10 µg/mL de SRef de efavirenz racémico en fase móvil.		
Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la muestra de efavirenz en fase móvil.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 250 nm, columna L10 (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm conectada en línea a una columna L40 (10 µm) de 4.6 mm x 25 cm inicialmente conectada, temperatura de la columna 35°C, velocidad de flujo 1.0 mL/min.		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aptitud del sistema. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de tiempo de retención y 20 µL de la preparación de referencia y desarrollar los cromatogramas. Identificar el pico del enantiómero (S)-efa virenz en la preparación de tiempo de retención. La resolución no es menor de 3.0 entre el enantiómero (S)-efa virenz y (R)-efavirenz y el coeficiente de variación no mayor de 5.0 % con la preparación de referencia.</p>		
<p>Procedimiento.</p> <p>Inyectar por separado 20 µL de la preparación de tiempo de retención, 20 µL de las preparaciones de referencia y de la preparación de la muestra, desarrollar los cromatogramas. Los tiempos de retención relativos para el enantiómero (R)-efavirenz y (S)-efavirenz son 0.88 y 1.0 respectivamente. Calcular el porcentaje de enantiómero (R)-efavirenz en la porción de muestra tomada:</p>		
$100 \times [A_R / (A_R + A_i)]$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_R = Área bajo el pico del enantiómero (R)-efavirenz en la preparación muestra.</p>		
<p>A_i = Área bajo el pico del enantiómero (S)-efavirenz en la preparación muestra.</p>		
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p>		
<p>Proteger las soluciones de efavirenz de la luz. Se recomienda usar viales de polipropileno para CLAR a fin de evitar la posible degradación derivada de algunos tipos de viales de vidrio.</p>		
<p>Diluyente: Acetonitrilo: agua (1:1)</p>		
<p>Solución A: Metanol: Ac. trifluoroacético: agua (1:005:9). Utilizar ácido trifluoroacético, recientemente a bierto (menor a 6 meses).</p>		
<p>Solución B: Metanol: Ac. trifluoroacético: agua (9:0.005:1). Utilizar ácido trifluoroacético, recientemente a bierto (menor a 6 meses).</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*																											
Fase móvil. De acuerdo con la <i>tabla 4</i> :																													
<i>Tabla 4. Gradiente de fase móvil</i>																													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Solución B (%)</th> <th>Solución C (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>60</td><td>40</td></tr> <tr><td>16</td><td>50</td><td>50</td></tr> <tr><td>23</td><td>35</td><td>65</td></tr> <tr><td>28</td><td>30</td><td>70</td></tr> <tr><td>29</td><td>20</td><td>80</td></tr> <tr><td>31</td><td>20</td><td>80</td></tr> <tr><td>32</td><td>60</td><td>40</td></tr> <tr><td>40</td><td>60</td><td>40</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	0	60	40	16	50	50	23	35	65	28	30	70	29	20	80	31	20	80	32	60	40	40	60	40		
Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)																											
0	60	40																											
16	50	50																											
23	35	65																											
28	30	70																											
29	20	80																											
31	20	80																											
32	60	40																											
40	60	40																											
Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 250 µg/mL de SRef de efavirenz y 1.0 µg/mL de SRef de efavirenz compuesto relacionado B en diluyente. Disolver en aproximadamente el 65% del volumen del matraz y agitar durante 30 minutos o hasta disolver antes de llevar al volumen del a foro.																													
Preparación de la muestra: Preparar una solución que contenga 250 µg/mL de muestra de efavirenz en diluyente. Disolver en aproximadamente el 65% del volumen del matraz y agitar durante 30 minutos o hasta disolver antes de llevar al volumen del a foro.																													
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 250 nm, columna L 10 (5 µm) de 4.6 mm x 15 cm, temperatura de la columna 40° C, velocidad de flujo 1.5 mL/min.																													
Aptitud del sistema. Inyectar 35 µL de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta como se indica en el procedimiento. El factor de resolución R _s entre los picos del compuesto relacionado B de efa virenz y efavirenz no es menor de 1.2 y el coeficiente de variación para las réplicas no es mayor de 1.0%.																													
PROCEDIMIENTO.																													

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Inyectar por separado 35 µL de la preparación de referencia y 35 µL de la preparación de la muestra, desarrollar el cromatograma. Registrar los cromatogramas y medir los picos respuesta. Calcular el porcentaje de efavirenz en la porción de la muestra con la fórmula:</p>		
$100 \times (A_m/A_{ref}) (C_{ref}/C_m)$		
Dónde:		
A_m = Área bajo el pico respuesta en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico respuesta en la preparación de referencia		
C_{ref} = Concentración de SRef de efavirenz en la preparación de referencia (mg/mL)		
C_m = Concentración efavirenz en la preparación de la muestra (mg/mL)		
CONSERVACION. En envasados herméticos que eviten el paso de la luz		

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