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

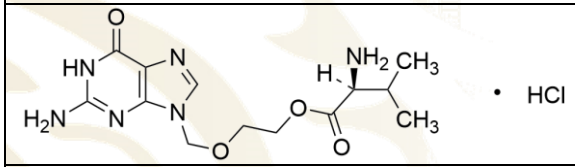
COMENTARIOS

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 febrero y hasta el 31 de marzo 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:** _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
VALACICLOVIR, CLORHIDRATO DE		
 • HCl		
$C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$ MM 360.80 Clorhidrato del éster 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9*H*-purin-9-il)metoxi]etílico de L-valina [124832-27-5]		
Contiene no menos de 95.0 % y no más de 102.0 % de clorhidrato de valaciclovir, calculado con referencia a la sustancia anhidra. ~~y libre de solventes.~~		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Valaciclovir clorhidrato. Compuesto relacionado A de aciclovir. Compuesto relacionado C de valaciclovir. Compuesto relacionado D de valaciclovir. Compuesto relacionado E de valaciclovir. Compuesto relacionado F de valaciclovir. Compuesto relacionado G de valaciclovir. Compuesto relacionado A de valaciclovir. Manejar de acuerdo a las instrucciones de uso. ***Nota:*** La sustancia de referencia de clorhidrato de		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
valaciclovir contiene una cantidad detectable de D-valaciclovir.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco, higroscópico. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. ~~Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en etanol, casi insoluble en acetonitrilo.~~ Soluble en agua, casi insoluble en diclorometano.		
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 clorhidrato de valaciclovir. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef de clorhidrato de valaciclovir en un volumen mínimo de etanol, evaporar a sequedad en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo y repetir la prueba utilizando los residuos.		
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.		
C. ***MGA 0511.*** Una solución de la muestra en agua a una concentración de 50 mg/mL, da reacción positiva a las pruebas de identidad para cloruros.		
AGUA. ***MGA 0041, Método I.*** Forma anhidra: No más de 2.0 % (200 mg de muestra). Forma hidratada: Entre 5.0 y 11.0 %.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. ***MGA 0751.*** No más de 0.1 %. Utilizar 2.0 g de muestra.		
~~**METALES PESADOS.** *MGA 0561, Método II.* No más de 20 ppm.~~		
CLORUROS. ***MGA 0991, Titulación directa.*** De 9.4 a 9.9 % calculado con referencia a la sustancia anhidra y		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
libre de solventes. Disolver 350 mg de muestra en 100 mL de agua, adicionar 0.2 mL de ácido nítrico. Titular con SV de nitrato de plata 0.1 M. Determinar el punto final potenciométricamente, utilizar un sistema de electrodo indicador de plata y un electrodo de referencia de cloruro de plata o un electrodo combinado de plata. Efectuar una prueba en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 M es equivalente a 3.543 mg de cloruro.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. ***MGA 0241, Capa delgada.***		
PROCEDIMIENTO 1 Para las sustancias relacionadas E, F y G.		
Soporte. Placa de gel de sílice. Lavar la placa con metanol antes de emplearla		
~~**Diluyente.** Alcohol:agua (1:4).~~ **Fase móvil.** Cloruro de metileno:metanol:tetrahidrofurano: amoníaco (54:34:12:3).		
Revelador 1. Lámpara de luz UV de longitud de onda corta y larga. **Revelador 2.** Fluorescamina al 0.01 % en dicloruro de etileno		
Preparación concentrada de referencia. Transferir 5 mg de cada una de las SRef de los compuestos relacionados D y G de valaciclovir, 10 mg del SRef del compuesto relacionado E de valaciclovir y 8.4 mg de la SRef del compuesto relacionado F de valaciclovir a un matraz volumétrico de 10 mL. Agregar 2 mL de agua con agitación ~~mezclado~~ suave, seguido de ~~por~~ 6 mL de alcohol y poner al ultrasonido durante 20 min. Dejar enfriar y diluir al volumen con alcohol.		
Preparaciones de referencia. Transferir por separado 1.0 y 0.5 mL de la preparación concentrada de referencia a dos matraces volumétricos de 10 mL por		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
separado. Diluir a volumen la solución en ambos matraces con alcohol.		
Preparación de la muestra. Transferir 250 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 5 mL. Adicionar 2 mL de agua y poner al ultrasonido durante 20 minutos hasta disolver. Adicionar alcohol alrededor del 95% del volumen del matraz. Enfriar y diluir con alcohol al volumen del aforo. Pasar la solución a través de un filtro adecuado de 0.45 µm de tamaño de poro.		
Procedimiento. Aplicar en la cromatoplaca en carriles separados 4 µL de las Preparaciones de referencia y preparación de la muestra. Desarrollar el cromatograma hasta que la fase móvil haya avanzado ¾ de la placa a partir del punto de aplicación; retirar la cromatoplaca de la cámara de desarrollo y dejarla secar. Examinar la placa bajo lámpara de luz UV de longitud de onda corta, y estimar visualmente los compuestos relacionados E y G en la muestra utilizando las manchas de referencia apropiadas. Los cromatogramas obtenidos con las preparaciones de referencia muestran cada uno tres manchas claramente separadas debidas a los compuestos relacionados del valaciclovir D, E y G. Rociar la placa con fluorescamina al 0.01% en dicloruro de etileno y examinar la placa rociada bajo luz UV de longitud de onda larga para estimar el nivel del compuesto relacionado F del valaciclovir en la muestra utilizando la mancha de referencia apropiada. Los valores relativos R_F y los límites para cada impureza se muestran en la *Tabla 1*.		
Tabla 1 **Nombre** | **Valor R_F relativo** | **Criterio de aceptación. No más de (%)** Valaciclovir clorhidrato | 1 | -- Compuesto relacionado D[a] de valaciclovir | 1.1 | --		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Compuesto relacionado E[b] de valaciclovir 1.3 0.2 Compuesto relacionado F[c] de valaciclovir 1.8 0.1 Compuesto relacionado G[d] de valaciclovir 1.9 0.05 [a] Esta impureza se cuantifica utilizando el Procedimiento 2. [b] 2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil-*N*-[(benciloxi) carbonil]-L-valinato. [c] 2-Hidroxietil-L-valinato. [d] *N*,*N*-Dimetilpiridin-4-amina.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. ***MGA 0241, CLAR.*** **PROCEDIMIENTO 2** Criterios de aceptación, véase *tabla 3*.		
Diluyente. Alcohol:agua (1:4).		
Preparación A. Solución de ácido trifluoroacético al 0.3 % p/p en agua.		
Preparación B. Solución de ácido trifluoroacético al 0.3 % p/p en metanol.		
Fase móvil. El cromatógrafo se programa de acuerdo a la *Tabla 2*.		
Tabla 2 **Tiempo (min) / Preparación A (%) / Preparación B (%)** 0 / 90 / 10 5 / 90 / 10 35 / 60 / 40 35.01 / 90 / 10 45 / 90 / 10		
Preparación para la aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.4 mg/mL de la SRef de clorhidrato de valaciclovir, 0.8 µg/mL de la SRef compuesto relacionado C de valaciclovir y 1.6 µg/mL		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de la SRef compuesto relacionado A de aciclovir en el diluyente.		
Preparación de la muestra. Preparar a una solución de la muestra a una concentración de 0.4 mg/mL ~~de la muestra~~ en el Diluyente.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV 254 nm. Columna L11 (5 µm ~~de diámetro~~) de 4.6 mm x 25 cm, temperatura de 15 °C, velocidad de flujo de 0.8 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema y registrar los picos como se indica en el procedimiento. La resolución entre el valaciclovir y el compuesto relacionado C del valaciclovir no es ~~menos~~ menor de 1.5, y entre el compuesto relacionado C del valaciclovir y el compuesto relacionado A del aciclovir no es ~~menos~~ menor de 1.5. El factor de ~~asimetría~~ coleo no es mayor de 1.5 para el pico del clorhidrato de valaciclovir.		
Procedimiento Inyectar 10 µL de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la muestra tomada mediante la siguiente formula:		
$100\ (Ai/As\ )$		
Donde: A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra. A_s = La suma de áreas bajo el pico de todas las impureza y el área del pico principal en la preparación de la muestra.		
Tabla 3 **Nombre** / **Tiempo de retención relativo** / **Criterios de aceptación. No más de (%)**		

CONSULTA

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Guanina (cerca del frente del solvente)[a,b]	0.31	---		
Aciclovira[c]	0.42	---		
Alaninato de aciclovir[d]	0.54	0.2		
Valaciclovir	1.00	---		
Compuesto relacionado C de valaciclovir[e]	1.06	0.3		
Compuesto relacionado A de valaciclovir[a,f]	1.09	---		
Compuesto relacionado D de valaciclovir[g]	1.17	0.5		
Isoleucinato de aciclovir[h]	1.30	0.2		
N-formil valaciclovir[i]	1.61	0.8		
Guaninil valaciclovir[j]	1.66	0.2		
Bis valaciclovir[k]	2.0	0.3		
Cualquier impureza no especificada	---	0.1		

[a] Esta impureza se cuantifica con el método del procedimiento 3.

[b] 2-Amino-1*H*-purin-6(9*H*)-ona (guanina).

[c] 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina (aciclovir).

[d] 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina-L-alaninato.

[e] 2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil-*N*-metil-L-valinato.

[f] 2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil acetato.

[g] 2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil-*N*-etil-L-valinato.

[h] 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina L-isoleucinato.

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
[i] 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina *N*-formil-L-valinato. [j] [N^2-(Guanina-N^2-il)metil]-9-[(2-hidroxietoxi)metil]guanina-L-valinato. [k] 2,2'-[Metilenebis[imino(6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purina-9,2-diil)metileno-oxi]]dietil-di(L-valinato).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. *MGA 0241, CLAR.*		
PROCEDIMIENTO 3 Criterio de aceptación, véase *tabla 4*.		
Fase móvil, preparación de la referencia, preparación de la muestra, condiciones del equipo y aptitud del sistema, proceder como se indica en la *Valoración.*		
Procedimiento. Inyectar volúmenes iguales de 10 µL de la ~~preparación del blanco y la~~ preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje de cada impureza individual en la porción de la muestra tomada mediante la siguiente fórmula:		
$100(Am/Aref)(Cref/Cm)(1/F)$		
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de guanina más aciclovir o del acetato de aciclovir o del D-valaciclovir en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Área bajo el pico del valaciclovir en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de valaciclovir en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de clorhidrato de valaciclovir en la preparación de la muestra.		
F = Factor de respuesta relativo, véase *tabla 4*.		
Tabla 4 **Nombre** / **Tiempo de retención relativo** / **Factor de respuesta relativo** / **Criterio de aceptación. No más de (%)**		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Guanina y aciclovir[a,b] 0.18 1.51 2.0 Aciclovir compuesto relacionado A[c] 0.42 1.12 0.2 D-Valaciclovir[d] 0.55 1.0 3.0 Valaciclovir 1.0 --- --- [a] 2-Amino-1*H*-purin-6(9*H*)-ona (guanina). [b] 9-[(2-Hidroxietoxi)metil]guanina (aciclovir). [c] 2-[(2-Amino-6-oxo-1,6-dihidro-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil acetato. [d] D-Valina,2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9*H*-purin-9-il)metoxi]etil ester, monohidrocloruro.		
TOTAL DE SUSTANCIAS RELACIONADAS. No más de 5.0 % para la suma de todas las impurezas de sustancias relacionadas, de los procedimientos 1, 2 y 3.		
VALORACIÓN. *MGA 0241, CLAR.*		
Fase móvil. Preparar una mezcla de metanol, agua y ácido perclórico (1:19:0.1).		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la SRef de clorhidrato de valaciclovir en ácido clorhídrico 0.05M. ***Nota:*** la SRef de clorhidrato de valaciclovir contiene una cantidad detectable de D-valaciclovir.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra que contenga 0.5 mg/mL en ácido clorhídrico 0.05M.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV 254 nm. Columna L66 (5 µm ~~de diámetro~~) de 4.6 mm x ~~25~~ 15 cm. Temperatura de la columna de10°C. Velocidad de flujo de 0.75 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia. El pico debe mostrar una resolución no menor de 2.0 entre el clorhidrato de valaciclovir y D-valaciclovir. El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia es no mayor de 2.0 %.		

CONSULTA

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Procedimiento. Inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las respuestas de los picos. Calcular el porcentaje del clorhidrato de valaciclovir en la porción de la muestra tomada por medio de la siguiente fórmula:		
$100\ (Am/Aref)\ (Cref/Cm)$		
Donde:		
A_m = Respuesta de pico del valaciclovir en la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Respuesta del pico de valaciclovir en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de clorhidrato de valaciclovir en la preparación de referencia.		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro del clorhidrato de valaciclovir en la preparación de la muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos y a ~~una~~ temperatura ~~que~~ no mayor a ~~rebase los~~ 30 °C.		

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

CONSULTA