

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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

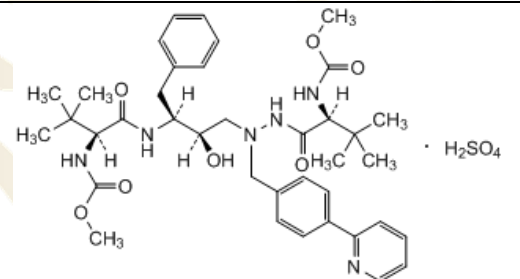
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ATAZANAVIR, SULFATO DE</p> 		
<p>$C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$ MM: 802.9</p> <p>Metil [(5S,10S,11S,14S)-11-bencil-5-tert-butil-10-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-[[4-(piridin-2-il)fenil]metil]-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il]carbamato sulfato.</p> <p>[229975-97-7]</p>		
<p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de Sulfato de Atazanavir, SRef de Atazanavir para aptitud del sistema (contiene el compuesto relacionado F¹) y</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Atazanavir compuesto relacionado K ² . Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
¹ Metil[(5R,10S,11S,14S)-11-bencil-5- <i>tert</i> -butil-10-hidroxi-15,15-dimetil-3,6,13-trioxo-8-[[4-(piridin-2-il)fenil]metil]-2-oxa-4,7,8,12-tetraazahexadecan-14-il]carbamato.		
² Ácido (2S)-2-(metoxiformamido)3,3-dimetilbutanoico.		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo, higroscópico, por lo que puede contener aglomerados. Puede presentar polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en etanol, poco soluble en agua y casi insoluble en heptano.		
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 sulfato de atazanavir.		
B. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de <i>Valoración</i> . El tiempo de retención del pico principal en la preparación de la muestra corresponde con el pico principal de la preparación de referencia.		
C. MGA 0511. Da reacción positiva a la prueba de identidad de Sulfatos. Utilizar una solución de 20 mg/mL de la muestra.		
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -44 ° y -40 °, con referencia a la sustancia anhidra. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL de la muestra en metanol.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No más de 0.1 % para cada impureza. Total de impurezas no más del 0.5 %. Descartar cualquier pico con un tiempo de retención menor a 0.2 con respecto a sulfato de atazanavir y menor al 0.05 %.		
Solución A. Preparar una solución a una concentración de 2.73 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua y		

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

Dice	Debe decir	Justificación*									
ajustar el pH a 3.5 con SR de ácido fosfórico diluido. Preparar el día de su uso.											
Diluyente: Mezcla de Acetonitrilo: Solución A (1:1).											
Solución B: Mezcla de Acetonitrilo: Solución A en proporción (25:75).											
Solución C: Mezcla de Acetonitrilo: Solución A en proporción (75:25).											
Fase móvil. Véase <i>tabla 1</i> .											
<i>Tabla 1. 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 - 5</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5 - 45</td> <td>100 → 0</td> <td>0 → 100</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	0 - 5	100	0	5 - 45	100 → 0	0 → 100		
Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)									
0 - 5	100	0									
5 - 45	100 → 0	0 → 100									
Preparación de la muestra. Disolver 20 mg de la muestra de Sulfato de atazanavir en 40 mL de diluyente, sonicar por 3 minutos y llevar a un volumen de 50 mL con el diluyente, (0.4 mg/mL).											
Preparación de referencia. Disolver 20 mg de la SRef de sulfato de atazanavir en 40 mL de diluyente, sonicar por 3 minutos y llevar a un volumen de 50 mL con el diluyente, (0.4 mg/mL).											
Preparación de referencia diluida. Preparar a partir de la preparación de referencia, una solución que contenga 0.4 µg/mL de SRef de sulfato de atazanavir en diluyente.											
Preparación para la aptitud del sistema. Disolver 4 mg de la SRef de sulfato de atazanavir para la aptitud del sistema (conteniendo la impureza F) en 8 mL de diluyente, sonicar por 3 min y llevar a un volumen de 10 mL con el diluyente, (0.4 mg/mL).											
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 215 nm y una columna L1 endcapped (3 µm) de 4.6 mm × 15 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 mL/minuto, la temperatura de la columna es de 25 °C.											

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Identificar la impureza F; el tiempo de retención para el pico de atazanavir es de aproximadamente 30 minutos, los tiempos de retención relativos son de aproximadamente 0.99 para la impureza F y 1.0 para atazanavir respectivamente; la resolución entre el pico de atazanavir y la impureza F no es menor de 1.5.</p>		
<p>Procedimiento. inyectar por separado 10 µL de la preparación de referencia diluida B y de la preparación de la muestra. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:</p>		
$100 \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		
<p>Donde:</p>		
<p>A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra</p>		
<p>A_{ref} = Área bajo el pico de sulfato de atazanavir en la preparación de referencia diluida B</p>		
<p>C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de sulfato de atazanavir en la preparación de referencia diluida B</p>		
<p>C_m = Concentración en miligramos por mililitro de sulfato de atazanavir en la preparación de la muestra.</p>		
<p>LÍMITE DE COMPUESTO RELACIONADO K. <i>MGA 0241, CLAR.</i> No más de 0.15 %.</p>		
<p>Solución A, Diluyente, Solución B de fase móvil, Solución C de fase móvil, Preparación para la aptitud del sistema y Condiciones del equipo proceder como se indica en la prueba de <i>Sustancias relacionadas</i>.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Disolver 50 mg de la muestra de Sulfato de atazanavir en 40 mL de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
diluyente, sonicar por 3 minutos y llevar a un volumen de 50 mL con el diluyente, (1.0 mg/mL).														
Preparación de referencia. Disolver 2.0 mg de la SRef de Atazanavir compuesto relacionado K en 9 mL de diluyente, sonicar por 3 minutos y llevar a un volumen de 10 mL con el diluyente. Diluir 5 mL de esta solución a 100 mL con el diluyente. De esta solución tomar 3 mL y llevar a un volumen de 20 mL con el diluyente (1.5 µg/mL)														
Fase móvil. Véase tabla 2.														
<i>Tabla 2. 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 - 5</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5 - 8</td> <td>95 → 0</td> <td>5 → 100</td> </tr> <tr> <td>8 - 14</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)	0 - 5	100	0	5 - 8	95 → 0	5 → 100	8 - 14	0	100		
Tiempo (min)	Solución B (%)	Solución C (%)												
0 - 5	100	0												
5 - 8	95 → 0	5 → 100												
8 - 14	0	100												
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 20 µL de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . Identificar la impureza K en la preparación de referencia; el tiempo de retención para el pico de atazanavir es de aproximadamente 10 minutos, el tiempo de retención relativo es de aproximadamente 0.4 para la impureza K y 1.0 para atazanavir, respectivamente.														
Procedimiento. inyectar por separado 20 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de la impureza K en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:														
$100 \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$														
Donde:														
A _i = Área bajo el pico de la impureza K en la preparación de la muestra														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
A_{ref} = Área bajo el pico de sulfato de atazanavir impureza <i>K</i> en la preparación de referencia.		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de sulfato de atazanavir impureza <i>K</i> en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de sulfato de atazanavir en la preparación de la muestra.		
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 2.5 %. Determinar en 0.100 g de muestra.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.2 %.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.		
Solución A, Diluyente, Preparación de referencia, Preparación de la muestra, Preparación para la aptitud del sistema y Condiciones del equipo proceder como se indica en la prueba de <i>Sustancias relacionadas</i> .		
Fase Móvil. Diluyente		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El tiempo de corrida es de 1.6 veces el tiempo de retención del atazanavir; el tiempo de retención para el pico de atazanavir es de aproximadamente 9.5 minutos, el tiempo de retención relativo es de aproximadamente 0.94 para la impureza <i>F</i> y 1.0 para atazanavir, respectivamente; la resolución entre el pico de atazanavir y la impureza <i>F</i> no es menor de 1.5.		
Procedimiento. inyectar por separado 10 µL de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia. Calcular el porcentaje de sulfato de atazanavir en la porción de muestra tomada, a través de la siguiente fórmula:		
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Donde:		
A_m = Área bajo el pico de sulfato de atazanavir en la preparación de la muestra		
A_{ref} = Área bajo el pico de sulfato de atazanavir en la preparación de referencia		
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de la SRef de sulfato de atazanavir en la preparación de referencia		
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de sulfato de atazanavir en la preparación de la muestra		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos.		

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