

"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

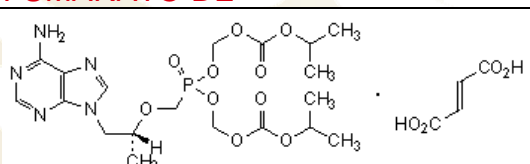
Correo electrónico: consultas@farmacoepa.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

MONOGRAFÍA NEVA

Dice	Debe decir	Justificación*
TENOFOVIR DISOPROXILO, FUMARATO DE		
		
$C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$ MM 635.5 (9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxycarbonyloxy]methoxy]phosphiny]methoxy]propyl]adenine fumarate (1:1)) [202138-50-9]		
Contiene no menos de 98.5 % y no más de 101.0 % de Fumarato de tenofovir disoproxilo, calculado con referencia a la sustancia anhidra.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef de fumarato de tenofovir disoproxilo		
DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco a ligeramente amarillo. Presenta polimorfismo.		
SOLUBILIDAD. Soluble en metanol, poco soluble en agua, muy poco soluble en diclorometano.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*	
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 fumarato de tenofovir disoproxilo. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef de fumarato de tenofovir disoproxilo en una pequeña cantidad de metanol, evaporar a sequedad en baño de agua y repetir la prueba utilizando los residuos.			
B. MGA 0361. El espectro UV de una solución de la muestra que contenga 25 µg/mL, cuando es observada entre 220 y 320 nm exhibe un máximo a aproximadamente 261 nm; la absorbancia específica se encuentre entre 230 a 250 nm.			
ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre -15 ° y -20° a 20 °C. Preparar la solución el mismo día de su uso, emplear una solución de la muestra al 1.0 % en ácido clorhídrico 0.1 M. Calcular con referencia a la sustancia anhidra.			
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Límites véase <i>tabla 1</i> .			
Solución amortiguadora: Disolver 3.50 g de fosfato monobásico de potasio y 1.70 g de bisulfato de tetrabutilamonio en 800 mL de agua, ajustar con hidróxido de sodio 1 M a un pH de 6.0 y llevar a volumen de 1000 mL			
Solución A. Acetonitrilo: Solución amortiguadora: agua (2:20:78)			
Solución B: Acetonitrilo: Solución amortiguadora: agua (65:20:15)			
Fase móvil. Véase <i>tabla 2</i> .			
<i>Tabla 2. Fase móvil</i>			
Tiempo en minutos	Solución A (%)	Solución B (%)	Observaciones
0-5	81	19	Isocrático
5-40	81 - 49	19 - 51	Gradiente lineal

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

Dice				Debe decir	Justificación*
40-60	49-0	51-100	Gradiente lineal		
60-65	0	100	Isocrático		
65-70	0-81	100-19	Retorno a la composición inicial		
70-80	81	19	Re-equilibrio		
Nota: una vez preparadas las soluciones guardarlas a temperatura de refrigeración.					
Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 1.0 mg/mL de la muestra de Fumarato de tenofovir disoproxilo en agua.					
Preparación de referencia. Preparar una solución a partir de la preparación de la muestra que contenga 5 µg/mL de Fumarato de tenofovir disoproxilo en agua.					
Preparación de descarte. Preparar una solución de ácido fumárico que contenga 0.2 mg/mL					
Preparación para la aptitud de sistema: Tomar una porción de la preparación de la muestra y calentar en baño de vapor por al menos 20 minutos.					
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 260 nm y una columna L 1 (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm; la velocidad de flujo es de 1.0 mL/min., temperatura de la columna 30 °C y usar un inyector con enfriamiento y mantener a 6 °C las soluciones a inyectar.					
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 20 µL 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 retención es de aproximadamente de 40 minutos para el pico de tenofovir disoproxilo, el tiempo de retención relativos para el compuesto relacionado A de tenofovir disoproxilo es de 0.5; el factor de resolución entre ambas preparaciones no es menor de 25.					
Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de la muestra, de la preparación de referencia y de la preparación de descarte. Registrar los					

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

Dice	Debe decir	Justificación*										
cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. El tiempo de retención relativo para el fumarato.												
Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra.												
$100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$												
Donde:												
A_m = Área bajo el pico de cada impureza observada en la preparación de la muestra												
A_{ref} = Área bajo el pico de tenofovir disoproxilo en la preparación de referencia.												
C_{ref} = Concentración en miligramos por mililitro de tenofovir disoproxilo en la preparación de referencia												
C_m = Concentración en miligramos por mililitro de tenofovir disoproxilo en la preparación de la muestra												
<i>Tabla 1. Límites de Sustancias relacionadas</i>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>No más de</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Compuesto relacionado A (monosoproxilo de tenofovir)^a</td> <td>1.0 %</td> </tr> <tr> <td>Cualquier otra impureza individual</td> <td>0.5 %</td> </tr> <tr> <td>La suma de dos impurezas individuales</td> <td>0.2 %</td> </tr> <tr> <td>Impurezas totales</td> <td>2.5 %</td> </tr> </tbody> </table>	Impureza	No más de	Compuesto relacionado A (monosoproxilo de tenofovir) ^a	1.0 %	Cualquier otra impureza individual	0.5 %	La suma de dos impurezas individuales	0.2 %	Impurezas totales	2.5 %		
Impureza	No más de											
Compuesto relacionado A (monosoproxilo de tenofovir) ^a	1.0 %											
Cualquier otra impureza individual	0.5 %											
La suma de dos impurezas individuales	0.2 %											
Impurezas totales	2.5 %											
^a (1-methylethyl) (8R)-9-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-hydroxy-8-methyl-5-oxo-2,4,7-trioxo-5-λ5-phosphonanoate (tenofovir monosoproxil).												
Descartar cualquier pico con un área menor a 0.05% correspondiente al pico obtenido en el cromatograma con la preparación de descarte												
AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 1.0 %, determinar en 0.300 g de la muestra.												
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.2 %.												
METALES PESADOS. MGA 0561, Método I. No más de 20 ppm. Preparar una solución que contenga 1.0 g de muestra en 30 mL de metanol.												

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>VALORACIÓN. MGA 0991. Disolver 400 mg de la muestra en 30 mL de ácido acético glacial y titular con SV de ácido perclórico 0.1 M determinar el punto final potenciométricamente. Cada mililitro de ácido perclórico 0.1 M equivale a 63.55 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. En envases herméticos y protegidos de la luz, a temperatura de refrigeración.</p>		

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

CONSULTA