

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre 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

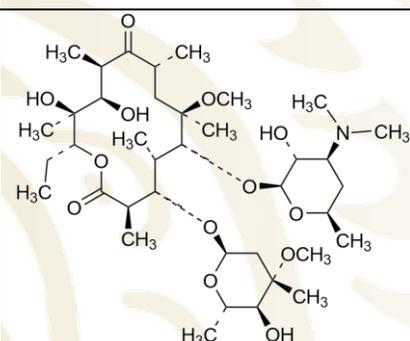
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

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

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>CLARITROMICINA</b></p> 		
<p>C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>                      MM 747.95 6-O-metileritromicina            [81103-11-9]</p>		
<p>La Claritromicina es un derivado semisintético de eritromicina, contiene no menos del 96.0 % y no más del 102.0 % de claritromicina, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>SUSTANCIAS DE REFERENCIA.</b> SRef-FEUM de claritromicina. SRef para identidad de Claritromicina, las Sustancias los compuestos relacionadas de claritromicina son:		
A = 2-desmetil-2-(hidroximetil)-6-O-metileritromicina A (claritromicina F)		
B = 6-O-metil-15-noreritromicina A		
C = 6-O-metileritromicina A-(E)-9-oxima		
D = 3''-N-desmetil-6-O-metileritromicina A		
E = 6,11-di-O- metileritromicina A		
F = 6,12-di-O- metileritromicina A		
G = 6-O-metileritromicina A-(E)-9-(O-metiloxima)		
H = 3''-N-desmetil-3'-N-formil-6-O-metileritromicina A		
I = 3-O-decladinosil-6-O- metileritromicina A		
J = Eritromicina A (E)-9-oxima		
K = (1,2R,5R,6S,7S,8R,9R,11Z)-2-2-etil-6-hidroxi-9- metoxi-1,5,7,9,13-hexametil-8-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-3,15-dioxabicyclo [10.2.1]pentadeca-11,13-dien-4-ona(3-O-decladinosil- 8,9:10,11-dianhidro-6-O-metileritromicina A-9,12-hemicetal]		
L = 6-O-metileritromicina A-(Z)-9-oxima		
M = 3''-N-desmetil-6-O-metileritromicina A (E)-9-oxima		
N = (10E)-10,11-dideshidro-11-deoxi-6-O-metileritromicina A		
O = 6-O-metileritromicina A-(Z)-9-(O-metiloxima)		
P = 4',6-di-O-metileritromicina A		
Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo cristalino blanco <b>a</b> ligeramente amarillo.		
<b>SOLUBILIDAD.</b> Soluble en acetona, cloroformo y cloruro de metileno; poco soluble en etanol, metanol, acetonitrilo y SA de fosfatos pH de 2 a 5; 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 al obtenido con una preparación similar de la SRef-FEUM de claritromicina.		
<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>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.</b> Disolver 0.5 g de la muestra en 50 mL de cloruro de metileno. La solución es clara.		
<b>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II.</b> El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> , no excede al de la solución de referencia Y7.		
<b>ROTACIÓN ESPECÍFICA. MGA 0771.</b> Entre $-94^{\circ}$ y $-102^{\circ}$ a $20^{\circ}$ C. Preparar una solución de la muestra que contenga 10 mg/mL en cloruro de metileno.		
<b>pH. MGA 0701.</b> Entre 8.0 y 10.0. Determinar en una solución (1 en 500) <b>en una mezcla de</b> agua: metanol (19:1).		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>AGUA. MGA 0041. Titulación directa.</b> No más de 2.0 %.		
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751.</b> No más de 0.2 %. <b>Determinar en 500 mg de muestra.</b>		
<b>CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A.</b> Cumple los requisitos.		
<b>METALES PESADOS. MGA 0561.</b> No más de 20 ppm. <b>Preparación de la muestra.</b> Disolver 1.0 g de la muestra en 20 mL de una solución de dioxano en agua al 85 % (v/v). Pasar 12 mL de esta solución a un tubo de comparación de color.		
<b>Preparación de la solución blanco.</b> En un tubo de comparación de color pasar 10 mL de solución de dioxano en agua al 85 % (v/v), adicionar 2.0 mL de la preparación de la muestra, agitar.		
<b>Preparación de referencia.</b> Realizar las diluciones adecuadas a partir de una solución de referencia que contenga 100 ppm de plomo, empleando como diluyente una solución de dioxano en agua al 85 % (v/v), para obtener una solución que contenga 1.0 ppm de plomo. En un tubo de comparación de color, pasar 10 mL de la preparación de referencia de 1.0 ppm de plomo y 2.0 mL de la preparación de la muestra, agitar.		
<b>Procedimiento.</b> A cada uno de los tres tubos que contienen la preparación de la muestra, el blanco y la referencia, adicionar 2.0 mL de SA de acetato pH 3.5 y mezclar, adicionar 1.2 mL de SR de tioacetamida-glicerina y mezclar. Comparando con el blanco, la preparación de referencia desarrolla		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																				
un ligero color café, después de dos minutos, algún color café desarrollado en la preparación de la muestra no es más intenso que el desarrollado en la preparación de referencia.																						
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b> No más de 1.0 % de cualquier impureza individual, no más de cuatro impurezas individuales exceden 0.4% y no más de 3.5 % de impurezas totales.																						
<b>Solución A.</b> Preparar una solución que contenga 4.76 g/L de fosfato monobásico de potasio en agua, ajustar a pH 4.4 con ácido fosfórico diluido (1 en 10), o hidróxido de potasio al 45 %. Filtrar a través de un equipo de filtración <del>con</del> C18.																						
<b>Solución B.</b> Acetonitrilo.																						
<b>Fase móvil.</b> Mezcla variable de Solución A y de Solución B, <del>de acuerdo con la verificación del sistema.</del> Hacer ajustes si es necesario. Véase <i>tabla 1 de fase móvil.</i>																						
<i>Tabla 1. Fase móvil</i>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo min</th> <th>Solución A (% v/v)</th> <th>Solución B (% v/v)</th> <th>Tipo de elución</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-32</td> <td>75-40</td> <td>25-60</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>32-34</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>34-36</td> <td>40-75</td> <td>60-25</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>36-42</td> <td>75</td> <td>25</td> <td>Isocrático</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo min	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Tipo de elución	0-32	75-40	25-60	Gradiente lineal	32-34	40	60	Isocrático	34-36	40-75	60-25	Gradiente lineal	36-42	75	25	Isocrático		
Tiempo min	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Tipo de elución																			
0-32	75-40	25-60	Gradiente lineal																			
32-34	40	60	Isocrático																			
34-36	40-75	60-25	Gradiente lineal																			
36-42	75	25	Isocrático																			

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Disolvente. Diluyente. Mezcla de</b> acetonitrilo: agua (50:50). (1:1)		
<b>Preparación de referencia A concentrada.</b> Pasar 75 mg de la SRef-FEUM de claritromicina a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con 25 mL de acetonitrilo. Llevar al volumen con agua y mezclar. <b>Esta solución tiene una concentración de 1.5 mg/mL de la muestra de Claritromicina</b>		
<b>Preparación de referencia B diluida.</b> Transferir 5.0 mL de la preparación de referencia A, a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar al volumen con el disolvente y mezclar. <b>Esta solución tiene una concentración de 75 µg/mL de la muestra de Claritromicina</b>		
<b>Preparación de referencia C.</b> Transferir 1.0 mL de la preparación de referencia B diluida, a un matraz volumétrico de 10 mL, llevar al volumen con el disolvente y mezclar. Esta solución contiene 0.0075 mg/mL de la SRef-FEUM de claritromicina.		
<b>Preparación de la referencia D para la aptitud del sistema.</b> Pasar 15 mg de la SRef de Sustancias relacionadas a claritromicina a un matraz volumétrico de 10 mL, disolver con 5.0 mL de acetonitrilo. Llevar al volumen con agua y mezclar.		
<b>Preparación de la muestra.</b> Pasar 75 mg de la muestra de Claritromicina a un matraz volumétrico de 50 mL, disolver con 25 mL de acetonitrilo. Llevar al volumen con agua y mezclar.		
<b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 205 nm,		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																				
una columna L 1 de 4.6 mm × 10 cm <del>empacada con L1</del> . La temperatura de la columna se mantiene a 40 °C. Velocidad de flujo de 1.1 mL/min.																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo min</th> <th>Solución A (% v/v)</th> <th>Solución B (% v/v)</th> <th>Tipo de elución</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-32</td> <td>75-40</td> <td>25-60</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>32-34</td> <td>40</td> <td>60</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>34-36</td> <td>40-75</td> <td>60-25</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>36-42</td> <td>75</td> <td>25</td> <td>Isocrático</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo min	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Tipo de elución	0-32	75-40	25-60	Gradiente lineal	32-34	40	60	Isocrático	34-36	40-75	60-25	Gradiente lineal	36-42	75	25	Isocrático		
Tiempo min	Solución A (% v/v)	Solución B (% v/v)	Tipo de elución																			
0-32	75-40	25-60	Gradiente lineal																			
32-34	40	60	Isocrático																			
34-36	40-75	60-25	Gradiente lineal																			
36-42	75	25	Isocrático																			
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL la preparación de referencia diluida y 10 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 relativo con referencia a claritromicina es de 11 min. <del>Para las sustancias relacionadas claritromicina</del> Los tiempos de retención relativos para los compuestos relacionados son: I = <del>cerca de</del> 0.38; A = <del>cerca de</del> 0.42; J = <del>cerca de</del> 0.63; L = <del>cerca de</del> 0.74; B = <del>cerca de</del> 0.79; M = <del>cerca de</del> 0.81; C = <del>cerca de</del> 0.89; D = <del>cerca de</del> 0.96; N = <del>cerca de</del> 1.15; E = <del>cerca de</del> 1.27; F = <del>cerca de</del> 1.33; P = <del>cerca de</del> 1.35; O = <del>cerca de</del> 1.38; K = <del>cerca de</del> 1.59; G = <del>cerca de</del> 1.72; H = <del>cerca de</del> 1.82.</p>																						
<p><b>Verificación del sistema.</b> <del>Inyectar por separado la preparación de referencia B y la preparación de</del></p>																						

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><del>referencia D, registrar las respuestas de los picos como se indica en el procedimiento. En el cromatograma de la preparación de referencia B, el factor de coleo para el pico de claritromicina no es mayor de 1.7.</del> En el cromatograma de la preparación <del>de referencia D</del> para la aptitud del sistema, el cociente de la relación <del>la razón</del> pico-valle (Hp/Hv) <del>entre la altura de la impureza D y la altura del valle entre el pico de la claritromicina</del> no es menor de 3, cuando Hp es el pico que está arriba de la línea base del pico, debido a la impureza D y Hv es el pico arriba de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico desde el pico debido a claritromicina. <del>El factor de asimetría no es mayor de 1.7 para el pico de claritromicina en la preparación de referencia.</del></p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar <del>al cromatógrafo</del> por separado 10 µL del <del>disolvente diluyente, 10 µL de la preparación de referencia B diluida,</del> 10 µL de la preparación de referencia <b>C</b>, <del>10 µL de la preparación de referencia D para la aptitud del sistema</del> y 10 µL de la preparación de la muestra <del>en el cromatógrafo</del>; desarrollar los cromatogramas y medir la respuesta para cada pico. Calcular el porcentaje de cada impureza en la muestra con la fórmula:</p>		
$50 \left( \frac{C_{FEF}}{M} \right) \left( \frac{A_i F}{A_{FEF} \epsilon} \right) P$		
<p>Desde:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$C_{refC}$ = Concentración de la SRef-FEUM de claritromicina en la preparación de referencia C en miligramos por mililitro.		
$M$ = Peso en miligramos de la muestra.		
$A_i$ = Área bajo el pico de cada impureza individual observado en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra.		
$F$ = 1.0 o el factor de corrección de 0.27 para la impureza G (1.72 min) y de 0.15 para la impureza H (1.82 min).		
$A_{refC}$ = Área bajo el pico de claritromicina obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia C.		
$P$ = Pureza de la SRef-FEUM de claritromicina en la preparación de referencia A.		
$100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{1}{F} \right)$		
Donde:		
$A_m$ = Área bajo el pico de cada impureza observada en la preparación de la muestra		
$A_{ref}$ = Área bajo el pico de claritromicina en la preparación de referencia		
$C_{ref}$ = Concentración de la SRef- FEUM de Claritromicina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.		
$C_m$ = Concentración de Claritromicina en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><i>F = Factor de respuesta relativo; es de 0.27 para la impureza G (1.72 min) y de 0.15 para la impureza H (1.82 min).</i></p>		
<p><b>Límite de descarte:</b> El umbral de ruido es del 0.1%. descartar cualquier impureza observada en el diluyente; y que eluyan antes de la impureza I y después de la impureza H.</p>		
<p>Debe contener no más de 1.0 % de alguna sustancia relacionada individual, no más de cuatro sustancias relacionadas deben exceder el límite de 0.4 %; el total de las sustancias relacionadas no exceden del 3.5 %.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p><b>Solución A, solución B, <i>disolvente y diluyente, preparación de referencia diluida, preparación de referencia-D para la aptitud del sistema, preparación de la muestra, y condiciones del equipo</i></b> proceder como se indica en la prueba de <b>Sustancias relacionadas.</b></p>		
<p><b>Preparación de referencia.</b> Use la preparación de referencia <b>A concentrada</b> preparada en la prueba de <i>Sustancias relacionadas.</i></p>		
<p><b>Preparación de la muestra.</b> Use la preparación de la muestra preparada en la prueba de <i>Sustancias relacionadas.</i></p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Proceder como en la prueba de <i>Sustancias relacionadas.</i></p>		
<p><b>Verificación del sistema.</b> Proceder como en la prueba de <i>Sustancias relacionadas.</i> El coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia no es mayor de 1.5 %.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL de referencia, 10 µL la preparación de referencia diluida y 10 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 relativo con referencia a claritromicina es de 11 min. El factor de asimetría no es mayor de 1.7 para el pico de claritromicina en la preparación de referencia diluida y el coeficiente de variación para el pico de claritromicina no es mayor de 1.5 % en la preparación de referencia. En el cromatograma de la preparación para la aptitud del sistema, el cociente de la relación pico-valle (Hp/Hv) entre la altura de la impureza D y la altura del valle entre el pico de la claritromicina no es menor de 3, cuando Hp es el pico que está arriba de la línea base del pico, debido a la impureza D y Hv es el pico arriba de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico desde el pico debido a claritromicina.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Inyectar al cromatógrafo por separado, 10 µL de la preparación de referencia y 10 µL de la preparación de la muestra en el cromatógrafo; desarrollar los cromatogramas y medir la respuesta para el pico mayor. Calcular el porcentaje de claritromicina en la muestra con la fórmula:</p>		
$50 \left( \frac{C_{ref}}{M} \right) \left( \frac{A_{m}}{A_{ref}} \right) P$		
<p>Donde:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<del><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef-FEUM de claritromicina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.</del>		
<del><math>M</math> = Peso en miligramos de la muestra en la preparación de la muestra.</del>		
<del><math>A_m</math> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra.</del>		
<del><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de claritromicina obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</del>		
<del><math>P</math> = Pureza de la SRef de claritromicina en la preparación de referencia.</del>		
<del><math display="block">100 \left( \frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left( \frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left( \frac{1}{F} \right)</math></del>		
Donde:		
<del><math>A_m</math> = Área bajo del pico de claritromicina observada en la preparación de la muestra</del>		
<del><math>A_{ref}</math> = Área bajo el pico de claritromicina en la preparación de referencia</del>		
<del><math>C_{ref}</math> = Concentración de la SRef- FEUM de Claritromicina en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.</del>		
<del><math>C_m</math> = Concentración de Claritromicina en la preparación de la muestra en miligramos por mililitro.</del>		
<b>CONSERVACIÓN.</b> En envases bien cerrados.		

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