

"2021, Año de la Independencia"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2021, 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.

Correo electrónico: 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*
AZITROMICINA. TABLETAS		
Las tabletas de azitromicina contienen no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ indicada en el marbete.		
SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de Azitromicina, Compuesto relacionado F de azitromicina [3'-(N-Desmetil)-3'-N-formilazitromicina: (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3-(N-metil)formamido-3,4,6-tridesoxi- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona] y desosaminilazitromicina: [(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-Etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-dimetilamino- β -D-xilo-		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona]. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
ENSAYO DE IDENTIDAD. MGA 0241, CLAR. Proceder como se indica en la <i>Valoración</i> . El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.		
UNIFORMIDAD DE DOSIS. MGA 0299. Cumple los requisitos.		
<p>DISOLUCIÓN. MGA 0291, Aparato 2. Q = 80 %.</p> <p>Medio de disolución. SA de fosfatos pH 6.0.</p> <p>Solución A. Disolver 4.4 g de fosfato ácido de potasio y 0.5 g de octano-1-sulfonato de sodio en 1 000 mL de agua. Ajustar el pH con ácido fosfórico a 8.00 ± 0.05. Preparar una mezcla de solución SA de fosfatos pH 6.0:acetonitrilo (80:20).</p> <p>Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo:metanol:solución A (9:3:8).</p> <p>Diluyente. Disolver 17.5 g de fosfato ácido de potasio en 1 000 mL de agua. Ajustar el pH con ácido fosfórico a 8.00 ± 0.05. Preparar una mezcla de esta solución con acetonitrilo (80:20).</p> <p>Preparación concentrada de referencia. Transferir 50 mg de la SRef-FEUM de azitromicina a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y llevar al aforo con medio de disolución. Esta solución contiene 0.5 mg/mL de azitromicina.</p> <p>Preparación de referencia. Transferir 5 mL de la preparación concentrada de referencia a un matraz</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>volumétrico de 10 mL, llevar al aforo con el diluyente, esta solución contiene 0.25 mg/mL de azitromicina.</p> <p>Condiciones del equipo. Detector UV a 210 nm, columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L1 de 5 µm, la columna debe mantenerse a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 1.5 mL/min.</p> <p>Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 900 mL de SA de fosfatos pH 6.0 como medio de disolución, accionar a 75 rpm durante 30 min y filtrar inmediatamente una porción de la solución a través de un filtro de tamaño de poro 0.45 µm. Diluir una alícuota de la muestra con el diluyente para obtener una concentración final de aproximadamente 0.25 mg/mL. Inyectar volúmenes iguales (50 µL) por quintuplicado de la preparación de referencia y registrar los picos respuesta, el factor de coleo del pico de azitromicina no es mayor que 2.0 y el coeficiente de variación no es menor que 2.0 %. Una vez cumplidos los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (50 µL) de la preparación de referencia y de las preparaciones de la muestra y registrar los cromatogramas. Calcular el porcentaje de azitromicina disuelta, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\frac{100 \ C D \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde: C = Cantidad de azitromicina por mililitro en la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. M = Cantidad de azitromicina indicada en el marbete.</p>		
<p>IMPUREZAS ORGÁNICAS. MGA 0241, CLAR. Véase <i>tabla 2</i>. Descartar cualquier pico en la preparación de la muestra que corresponda a los picos cromatográficos del blanco. Nota: proteger la preparación de referencia y la preparación de la muestra de la luz. Refrigerar las soluciones después de preparadas y durante el análisis, usar un automuestreador a 4 °C. La solución debe analizarse dentro de las 24 horas después de preparada. Solución A. Mezcla de agua:hidróxido de amonio (2000:1.2). El pH de esta solución es aproximado a 10.5. Solución B. Mezclar acetonitrilo:metanol:hidróxido de amonio (1800:200:1.2). Fase móvil. Usar mezclas variables de la solución A y de la solución B de acuerdo a la siguiente <i>tabla 1</i>:</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	54	46
20	54	46
35	10	90
35.1	54	46
40	54	46

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución amortiguadora pH 10. Preparar una solución de 1.7 g/L de fosfato ácido de amonio en agua, ajustar a pH 10 con hidróxido de amonio.</p> <p>Diluyente A. Mezcla de metanol:acetonitrilo:SA pH 10 (350:300:350).</p> <p>Diluyente B. Mezcla de metanol:SA pH 10 (1:1).</p> <p>Solución concentrada de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.1 mg/mL de la SRef de desosaminilazitromicina y de la SRef del compuesto relacionado F de azitromicina en acetonitrilo.</p> <p>Solución de aptitud del sistema. Transferir una alícuota de 2.8 mL de la solución concentrada de la aptitud del sistema a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con el diluyente A. La concentración resultante es de 0.028 mg/mL de la SRef de desosaminilazitromicina y de la SRef del compuesto relacionado F de azitromicina.</p> <p>Preparación concentrada de la referencia. Preparar una solución con una concentración de 0.5 mg/mL de la SRef-FEUM de azitromicina en acetonitrilo, someter a la acción de un baño de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ultrasonido para disolver en caso necesario.</p> <p>Preparación de referencia. Transferir una alícuota de 1.0 mL de la preparación concentrada de la referencia a un matraz volumétrico de 25 mL y llevar al aforo con diluyente A. La concentración resultante es de 0.02 mg/mL de azitromicina.</p> <p>Solución de sensibilidad. Transferir una alícuota de 2.0 mL de la preparación de referencia a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con el diluyente A. La solución resultante tiene una concentración de 0.004 mg/mL de azitromicina.</p> <p>Preparación concentrada de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas. Calcular el peso promedio. Triturar hasta polvo fino. Transferir una cantidad del polvo equivalente a 1430 mg de azitromicina a un matraz volumétrico de 100 mL. Adicionar 75 mL de acetonitrilo y someter a la acción de un baño de ultrasonido no menos de 15 min. Agitar por medio mecánico no menos de 15 min. Dejar que la solución alcance la temperatura ambiente, llevar al aforo con acetonitrilo y mezclar. La solución resultante tiene una concentración nominal de 14.3 mg/mL de azitromicina.</p> <p>Preparación de la muestra. Transferir una alícuota de 10 mL de la preparación concentrada de la muestra a un tubo de centrifuga. Centrifugar no menos de 15 min. Transferir 7.0 mL del sobrenadante a un matraz volumétrico de 25 mL y llevar al aforo con diluyente B. La solución resultante tiene una concentración nominal de</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>4 mg/mL de azitromicina. Blanco. Diluyente A. Condiciones del equipo. Detector UV a 210 nm, columna de 15 cm × 4.6 mm, empacada con L1 de 3.5 µm, la columna debe mantenerse a una temperatura de 50 °C, la temperatura de automuestreador a temperatura de 4 °C y una velocidad de flujo de 1.2 mL/min. Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (100 µL) de la solución de aptitud del sistema, preparación de referencia, solución de sensibilidad. La relación señal-ruido entre la solución de sensibilidad es mayor a 10. La resolución entre el pico del cromatograma de desosaminilazitromicina y el pico del compuesto relacionado F de azitromicina, no es menor a 1.0 con la solución de aptitud del sistema. El coeficiente de variación no es mayor del 2.0 % con la preparación de referencia. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (100 µL) de la preparación de la muestra y del blanco. Obtener sus correspondientes cromatogramas. Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de la muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$\left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) PF_1 \left(\frac{1}{F_2} \right) 100$		
<p>Donde: A_m = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra.</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Aref = Área bajo el pico de azitromicina en la preparación de referencia. C_{ref} = Cantidad de la SRef de azitromicina en la preparación de referencia. C_m = Concentración nominal de azitromicina en la preparación de la muestra. P = Potencia de la SRef de azitromicina en microgramos por mililitro. F₁ = Factor de conversión de unidades, 0.001 mg/μg. F₂ = Factor de respuesta relativa para las impurezas. Véase la siguiente <i>tabla 2</i>. El nivel de informe de impurezas es 0.1 %. No tomar en cuenta los picos en la solución muestra que correspondan a los picos en el blanco.</p>		

Tabla 2. Impurezas de azitromicina.

Nombre de la impureza	Tiempo de retención relativo	Factor de respuesta relativa	Criterio de aceptación no más de (%)
N-óxido de azitromicina ^a	0.20	0.42	1.0
3'-(3' N,N-didesmetil)- 3'-N-formilazitromicina ^b	0.29	1.7	1.0
3'-(N,N-didesmetil) azitromicina (aminoazitromicina) ^c	0.34	0.49	0.5
Compuesto relacionado F de azitromicina ^d	0.42	4.3	1.0
Desosaminilazitromicina ^e	0.46	1.1	0.5
N-desmetilazotrimicina ^f	0.50	0.54	0.7
3'-des(dimetilamino)-3'-oxoazitromicina ^g	0.87	1.4	1.0
Azaeritromicina A ^{h,i}	0.94	---	---

"2021, Año de la Independencia"

Azitromicina	1.0	---	---
2-desetil-2-propilazitromicina ^{h,j}	1.10	---	---
3'-N-desmetil-3'-N- [(4-metilfenil)sulfonil] azitromicina ^{h,k}	1.11	---	---
3-desoxiazitromicina (azitromicina B) ^{h,l}	1.14	---	---
Cualquier otra impureza no especificada ^h		1	0.2
Impurezas totales ^h			5.0

- a) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilazinoil)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- b) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideksoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3-formamido-3,4,6-tridesoxi- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- c) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3-amino-3,4,6-tridesoxi- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- d) 3'-(N-Desmetil)-3'-N-formilazitromicina; (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3-(N-metil)formamido-3,4,6-tridesoxi- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- e) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-Etil-3,4,10,13-tetrahidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-dimetilamino- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- f) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-metilamino- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- g) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxi-3,3-dimetil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-oxo- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- h) Estos compuestos son impurezas de síntesis de la azitromicina, se controlan en el fármaco y se listan solo para propósitos de información. Estas impurezas no se deben incluir en el total de impurezas para esta monografía.
- i) 9-Desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina A.
- j) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-propil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona dihidrato.
- k) (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3-[N-(4-metilfenilsulfonil)-N-metilamino]-3,4,6-trideoxi- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.
- l) (2R,3R,4S,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Didesoxi-3-C-metil-3-O-metil- α -L-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-4,10-dihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-ona.

El nivel de reporte de las impurezas es 0.1 %.

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</p> <p>Solución amortiguadora. Disolver 4.6 g de fosfato diácido de potasio anhidro en 900 mL de agua. Ajustar a pH 7.5 con una solución de hidróxido de sodio 1 N y diluir a 1000 mL con agua.</p> <p>Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo:solución amortiguadora (65:35).</p> <p>Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 1 mg/mL de la SRef-FEUM de azitromicina en fase móvil. Someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver si es necesario.</p> <p>Preparación de la muestra. Pesar no menos de 20 tabletas. Calcular su peso promedio. Triturar hasta polvo fino. Disolver en fase móvil Transferir una cantidad conocida de polvo de las tabletas para obtener una solución que contenga una concentración nominal de 1 mg/mL de azitromicina. Someter a la acción de un baño de ultrasonido para disolver si es necesario.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Detector UV a 210 nm. Columna de 25 cm×4.6 mm, empacada con L1 de 5 µm. La columna debe mantenerse a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 2 mL/min.</p> <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo repetidas veces, volúmenes iguales (100 µL) de la preparación de referencia, obtener los cromatogramas y calcular el coeficiente de variación, el cual no es mayor del 2.0 % y el factor</p>		

"2021, Año de la Independencia"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de coleo no es mayor de 2.0. Una vez ajustados los parámetros de operación, inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (100 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular las áreas bajo los picos. Calcular la cantidad (C₃₈H₇₂N₂O₁₂) en la porción de la muestra tomada de las tabletas por medio de la siguiente fórmula:</p>		
$CD \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
<p>Donde: C = Cantidad de azitromicina por mililitro en la preparación de referencia. D = Factor de dilución de la muestra. A_m = Área bajo del pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo del pico obtenido en el cromatograma con la preparación de la referencia.</p>		

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