

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

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 2022, 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.

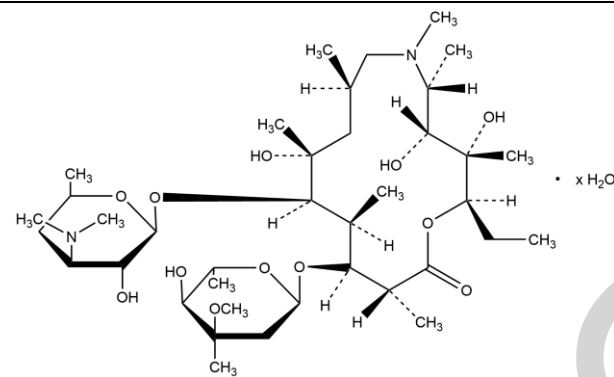
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>AZITROMICINA</p>  | | |
| <p>$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot x H_2O$ Anhidro MM 749.0</p> <p>(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-</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-β-D-xilo- hexopiranosil]oxi]-6-azaciclopentadecano-15-ona</p> <p>El grado de hidratación puede ser 1 o 2</p> <p>C₃₈H₇₂N₂O₁₂ [83905-01-5] Anhidro</p> <p>C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · H₂O [121470-24-4] Monohidratado</p> <p>C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O [117772-70-0] Dihidratado</p> | | |
| <p>Contiene no menos de 96.0 % y no más de 102.0 % de azitromicina, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</p> | | |
| <p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de azitromicina. SRef de azitromicina para aptitud del sistema (conteniendo las impurezas F, H y J). Azitromicina para identificación de picos (conteniendo las impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y P). Impureza A de azitromicina. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p> | | |
| <p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.</p> | | |
| <p>SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en alcohol anhidro y cloruro de metileno. Casi Insoluble en agua.</p> | | |
| <p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p> | | |
| <p>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-FEUM de azitromicina. Si existe alguna una diferencia en el espectro IR entre la muestra y la</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>sustancia de referencia el estándar, disolver por separado la muestra y la referencia en cloruro de metileno a una concentración de 90 g/L, evaporar a sequedad y repetir la prueba utilizando los residuos.</p> | | |
| <p>B. MGA 0241, CLAR. 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.</p> | | |
| <p>ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Disolver 500 mg de la muestra en etanol anhidro y diluir a 50.0 mL con el mismo disolvente, la solución es clara.</p> | | |
| <p>COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i>, es incolora, no excede el color de la preparación de referencia B9.</p> | | |
| <p>pH. MGA 0701. Entre 9.0 y 11.0. Disolver 100 mg de la muestra en 25.0 mL de metanol y diluir a 50.0 mL con agua libre de dióxido de carbono.</p> | | |
| <p>ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771. Entre - 45 ° y - 49 ° a 20 °C. Calculada con referencia a la sustancia anhidra, en una solución que contenga 20 mg/mL de la muestra en etanol.</p> | | |
| <p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas. Criterio de aceptación, véase <i>tabla 1</i>. Límites de aceptación, véase <i>Tabla 2</i></p> | | |
| <p>Fase móvil Solución A. Preparar una solución conteniendo 1.80 g/L de fosfato dibásico de sodio</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----|----|--|--|
| anhidro ajustada a un pH de 8.9 con ácido fosfórico diluido o con solución de hidróxido de sodio diluido. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase móvil Solución B. Mezcla de metanol: acetonitrilo (250:750). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Tabla 1. Proporción de la fase móvil</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil Solución A (% v/v)</th> <th>Fase móvil Solución B (% v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - 25</td> <td>50 → 45</td> <td>50 → 55</td> </tr> <tr> <td>25 - 30</td> <td>45 → 40</td> <td>55 → 60</td> </tr> <tr> <td>30 - 80</td> <td>40 → 25</td> <td>60 → 75</td> </tr> <tr> <td>80 - 81</td> <td>25 → 50</td> <td>75 → 50</td> </tr> <tr> <td>81 - 93</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> | Tiempo (min) | Fase móvil Solución A (% v/v) | Fase móvil Solución B (% v/v) | 0 - 25 | 50 → 45 | 50 → 55 | 25 - 30 | 45 → 40 | 55 → 60 | 30 - 80 | 40 → 25 | 60 → 75 | 80 - 81 | 25 → 50 | 75 → 50 | 81 - 93 | 50 | 50 | | |
| Tiempo (min) | Fase móvil Solución A (% v/v) | Fase móvil Solución B (% v/v) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 - 25 | 50 → 45 | 50 → 55 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 - 30 | 45 → 40 | 55 → 60 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 - 80 | 40 → 25 | 60 → 75 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 80 - 81 | 25 → 50 | 75 → 50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 81 - 93 | 50 | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Disolvente Diluyente. Preparar una solución conteniendo 1.73 g/L de fosfato de amonio dihidrogenado ajustada a un pH de 10.0 con amoníaco. Pasar 350 mL de esta solución a un matraz y adicionar 300 mL de acetonitrilo y 350 mL de metanol. Mezclar bien. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de la muestra. Transferir 200 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al volumen con el disolvente diluyente . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de referencia A. Transferir 1.0 mL de la preparación de la muestra a un matraz volumétrico de 100 mL, diluir y llevar al volumen con el disolvente diluyente . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de referencia B. Disolver el contenido de un vial de SRef de azitromicina para aptitud del sistema en 1.0 mL del disolvente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>diluyente. Someter a baño de ultrasonido durante 5 min, (contiene impurezas F, H y J).</p> | | |
| <p>Preparación de referencia C. Disolver 8.0 mg de SRef de azitromicina para identificación de picos en 1.0 mL del disolvente diluyente (contiene impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y P).</p> | | |
| <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 210 nm. Columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 (5 μm), end-capped con polímero de organosilíce amorfo, de octadecilsilil. Temperatura de la columna 60 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. El límite de descarte es de 0.1 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A (0.1 %). Ignorar los picos que eluyen antes de la impureza L y después de la impureza B.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar en el cromatógrafo 50 μL de la preparación de referencia B, registrar el cromatograma y medir las áreas de los picos respuesta como se indica en el Procedimiento. El cociente de la relación pico-valle (Ap/Av) entre la altura de la impureza J y la altura del valle entre los picos de la impureza F no es menor de 1.4, donde: Ap = altura arriba de la línea basal del pico de la impureza J y Av = altura arriba de la línea basal para el punto más bajo de la curva que separa este pico, del pico debido a la impureza F. El tiempo de retención de la azitromicina es de 45 a 50 min. Los tiempos de retención relativos con respecto a la azitromicina se especifican en la Tabla 2.</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Procedimiento. Inyectar en el cromatógrafo por separado 50 µL de la preparación de referencia A (muestra) y de la preparación de referencia C. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Utilizar el cromatograma suministrado por el proveedor para la SRef de azitromicina para la identificación de picos y el cromatograma obtenido con la preparación de referencia C, para identificar los picos debidos a las impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y P. Utilizar el cromatograma suministrado por el proveedor para la SRef de azitromicina para la aptitud del sistema y el cromatograma obtenido con la solución de referencia B para identificar el pico debido a la impureza H. El tiempo de retención de la azitromicina es de 45 a 50 min. Los tiempos de retención relativos con respecto a la azitromicina se especifican en la <i>Tabla 2</i>.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar en el cromatógrafo por separado 50 µL de la preparación de referencia A y de la preparación de referencia C. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Identificar los picos debidos a las impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O y P, y el pico debido a la impureza H.</p> | | |
| <p>Para el cálculo del contenido, multiplicar las áreas de los picos de las siguientes impurezas por el factor de corrección correspondiente: impureza F= 0.3, impureza G= 0.2, impureza H= 0.1, impureza L= 2.3, impureza M= 0.6, impureza N= 0.7.</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | | | Debe decir | Justificación* |
|--|------------------------------|--------------------------------------|------------|----------------|
| <i>Tabla 1. Límites de aceptación</i> | | | | |
| <i>Tabla 2. Tiempos de retención relativos y límites de aceptación</i> | | | | |
| Nombre | Tiempo de retención relativo | Límites de aceptación. No más de (%) | | |
| Impureza L | 0.29 | 0.5 | | |
| Impureza M | 0.37 | 0.5 | | |
| Impureza E | 0.43 | 0.5 | | |
| Impureza F | 0.51 | 0.5 | | |
| Suma de impurezas D, J y Q | 0.54 | 0.5 | | |
| Impureza I | 0.61 | 0.5 | | |
| Impureza C | 0.73 | 0.5 | | |
| Impureza N | 0.76 | 0.5 | | |
| Impureza H | 0.79 | 0.5 | | |
| Impureza A | 0.83 | 0.5 | | |
| Impureza P | 0.92 | 0.5 | | |
| Azitromicina | 1.00 | -- | | |
| Impureza O | 1.23 | 0.5 | | |
| Impureza G | 1.26 | 0.2 | | |
| Impureza B | 1.31 | 2.0 | | |
| Otras Impurezas inespecíficas | -- | 0.2 | | |
| Totales | -- | 3.0 | | |
| Impurezas: | | | | |
| A. 6-desmetilazitromicina | | | | |
| B. 3-desoxiazitromicina (azitromicina B) | | | | |
| C. 3"-O-desmetilazitromicina (azitromicina C) | | | | |
| D. 14-desmetil-14-(hidroximetil)azitromicina (azitromicina F) | | | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>E. 3'-(<i>N,N</i>-didesmetil)azitromicina (aminoazitromicina) F. 3'-<i>N</i>-desmetil-3'-<i>N</i>-formilazitromicina G. 3'-<i>N</i>-desmetil-3'-<i>N</i>-[[4-metilfenil]sulfonil]azitromicina H. 3'-<i>N</i>-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]-3'-<i>N</i>-desmetilazitromicina I. 3'-<i>N</i>-desmetilazitromicina J. 13-<i>O</i>-descladinosilazitromicina K. C¹⁴,1"-epoxiazitromicina (azitromicina E) L. 3'-<i>N</i>-óxido de azitromicina M. 3'-(<i>N,N</i>-didesmetil)-3'-<i>N</i>-formilazitromicina N. 3'-des(dimetilamino)-3'-oxoazitromicina O. 2-desetil-2-propilazitromicina P. Estructura desconocida. Q. 3'-<i>N</i>-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]-3'-(<i>N,N</i>-didemetil)azitromicina</p> | | |
| <p>Límite de descarte es de 0.1 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia A (0.1 %). Ignorar los picos que eluyen antes de la impureza L y después de la impureza B</p> | | |
| <p>AGUA. MGA 0041. <i>Titulación directa.</i> Para la forma anhidra no más del 2.0 %, para la forma monohidratada de 1.8 a 4.0 % y para la forma dihidratada de 4.0 a 5.0 %.</p> | | |
| <p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.2%.</p> | | |
| <p>CRISTALINIDAD. MGA 0231, <i>Método I A.</i> Cumple los requisitos, excepto cuando es la forma amorfa.</p> | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| La mayoría de las partículas muestran birrefringencia. | | |
| METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm. | | |
| VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Fase móvil. Mezcla de acetonitrilo: solución de fosfato dibásico de potasio conteniendo 6.7 g/L ajustada a pH 11.0 con solución de hidróxido de potasio conteniendo 560 g/L (60:40). | | |
| Disolvente Diluyente. Mezcla de acetonitrilo: solución de fosfato dibásico de potasio conteniendo 6.7 g/L ajustada a pH 8.0 con ácido fosfórico (60:40). | | |
| Preparación de referencia A. Pasar 53 mg de SRef FEUM de azitromicina a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 2 mL de acetonitrilo y llevar al volumen con el disolvente. | | |
| Preparación de referencia. Pasar 53 mg de SRef FEUM de azitromicina a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 2 mL de acetonitrilo y llevar al volumen con el diluyente. | | |
| Preparación de la muestra. Transferir 53 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 2 mL de acetonitrilo y llevar al volumen con el disolvente diluyente . | | |
| Preparación de referencia B. Disolver 5 mg de la muestra y 5 mg de la SRef de impureza A de azitromicina en 0.5 mL de acetonitrilo y llevar a volumen de 10 mL con el disolvente. | | |
| Preparación para la aptitud del sistema. Disolver 5 mg de la muestra y 5 mg de la SRef de impureza | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| A de azitromicina en 0.5 mL de acetonitrilo y llevar a volumen de 10 mL con el diluyente. | | |
| Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 210 nm. Columna octadecilsilil vinil polímero (5 µm) de 4.6 mm x 25 cm. Columna de 4.6 mm x 25 cm, empacada con polímero de octadecilsilil vinil (5 µm). Temperatura de la columna 40 °C. Velocidad de flujo a 1.0 mL/min. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar en el cromatógrafo 10 µL de la preparación para la aptitud del sistema. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. La resolución entre los picos debidos a la impureza A y la azitromicina no es menor de 3.0. | | |
| Procedimiento. Inyectar en el cromatógrafo por separado 10 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. El tiempo de retención de la azitromicina es de 10 min. Desarrollar el cromatograma 1.5 veces el tiempo de retención de la azitromicina. Calcular el porcentaje de azitromicina utilizando el contenido declarado en la SRef FEUM de azitromicina en la porción de muestra utilizada, a través de la siguiente fórmula: | | |
| $100 (A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)$ | | |
| Donde: | | |
| A_m = Área bajo el pico de azitromicina en la preparación de la muestra. | | |

"2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana"

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| A_{ref} = Área bajo el pico de azitromicina en la preparación de referencia. | | |
| C_{ref} = Concentración en mg/mL de azitromicina en la preparación de referencia. | | |
| C_m = Concentración en mg/mL de azitromicina 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.

CONSULTA