

"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

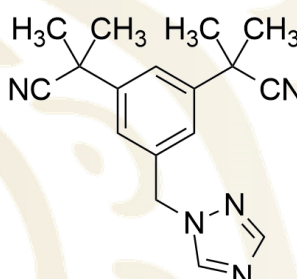
Correo electrónico: consultas@farmacoepa.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>ANASTROZOL</p>  | | |
| <p>C₁₇H₁₉N₅ MM 293.37 <i>α,α,α',α'</i>-Tetrametil-5-(1<i>H</i>-1,2,4-triazol-1-ilmetil) -1,3-bencenodiacetonitrilo [120511-73-1]</p> | | |
| <p>Contiene no menos de 98.0 % y no más de 102.0 % de anastrozol, calculado con referencia a la sustancia anhidra y exenta de disolventes.</p> | | |
| <p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. Anastrozol. Compuesto Relacionado A de Anastrozol: [2,2'-(5-metil-1,3-fenilen)bis(2-metilpropanonitrilo)]. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| DESCRIPCIÓN. Polvo cristalino blanco o casi blanco. Presenta polimorfismo | | |
| SOLUBILIDAD. Muy soluble en acetonitrilo; Fácilmente soluble en metanol, acetona, alcohol etanol anhidro y tetrahidrofurano, muy poco soluble agua y acetonitrilo. | | |
| 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 anastrozol. Si el espectro obtenido presenta diferencias, disolver por separado cantidades iguales de la muestra y de la SRef de anastrozol en una pequeña cantidad de acetona, evaporar a sequedad y repetir la prueba utilizando los residuos. | | |
| B. MGA 0241, CLAR. Comparar los tiempos de retención del pico principal en los cromatogramas obtenidos en la Valoración. El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia. | | |
| Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de Valoración. El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra corresponde con la preparación de referencia obtenido en la valoración. | | |
| SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Límites véase tabla 1. Solución A, Solución B y condiciones de equipo- Preparar proceder como se indica en la Valoración. | | |
| Preparación blanco. Transferir 10 mL de acetonitrilo a un matraz volumétrico de 25 mL y diluir llevar a volumen con solución A. Preparación concentrada de referencia. Prepara una solución que contenga 0.2 mg/mL de SRef de Anastrozol, considerando disolver la sustancia en un volumen de acetonitrilo equivalente al 40 % del | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| volumen final del matraz volumétrico y llevar a volumen final del aforo con la solución A. | | |
| Preparación de referencia. Disolver en acetoniitrilo una cantidad exactamente pesada de SRef de anastrozol y diluir cuantitativamente con solución A para obtener una solución con una concentración de 0.02 mg/mL. | | |
| Preparación de referencia: Preparar a partir de las preparaciones concentrada de referencia una solución que contenga 0.02 mg/mL de SRef de anastrozol en solución A. | | |
| Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 2 mg/mL de la muestra de anastrozol, preparar de la siguiente manera: transferir 50 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 25 mL y adicionar agregar 10 mL de acetoniitrilo, disolver y llevar a volumen del aforo con solución A. | | |
| Solución para identificación de los picos. Transferir cantidades pesadas con exactitud, de SRef de anastrozol y de SRef de Compuesto relacionado A de anastrozol a un matraz volumétrico, agregar acetoniitrilo para disolver y diluir a volumen con solución A para obtener una solución de 0.5 mg/mL de cada SRef. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con solución A. | | |
| Condiciones del equipo. Preparar como se indica en la Valoración. Aptitud del sistema. Inyectar la Solución para identificación de los picos y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento los tiempos de retención relativos de anastrozol y del compuesto relacionado A de anastrozol se indican en la tabla 1. Inyectar la Preparación de referencia y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento el factor de asimetría del pico de anastrozol es entre 0.9 y 1.4, y el coeficiente de variación del pico de anastrozol para inyecciones repetidas no es mayor de 5 %. | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL la preparación de referencia registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i>. El factor de colección para el pico se encuentra entre 0.9 y 1.4 y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 5.0 %. Tiempos de retención relativos: véase <i>tabla 1</i>.</p> <p>Procedimiento. Inyectar por separado volumenes iguales de 10 mL 10 µL de la preparación blanco, de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos. Ajustar éstas por Descartar cualquier interferencia de la preparación blanco. Calcular el porcentaje de cada compuesto relacionado de anastrozol impureza en la porción de muestra tomada, mediante la fórmula:</p> | | |
| $100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$ | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$ | | |
| <p>Donde:</p> | | |
| <p>A_m = Área bajo la curva de los picos del compuesto relacionado de anastrozol obtenidos a partir de la preparación de la muestra.</p> | | |
| <p>A_m = Área del pico de cada impureza detectada en la preparación de la muestra.</p> | | |
| <p>A_{ref} = Área bajo la curva de los picos del compuesto relacionado de anastrozol obtenidos a partir de la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>A_{ref} = Área del pico de la SRef de Anastrozol en la preparación de referencia.</p> | | |
| <p>C_{ref} = Concentración de la SRef de anastrozol en la preparación de referencia en miligramos por mililitro.</p> | | |
| <p>C_m = Concentración de anastrozol en la preparación de muestra en miligramos por mililitro.</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|-------------------------------------|-------------------|
| <i>Nota:</i> descartar cualquier impureza de menos de 0.05 %. | | |
| <i>Nota:</i> Descartar cualquier pico observado en la preparación blanco y con un área menor al 0.05 % | | |
| Tabla 1. | | |
| Nombre | Tiempo de retención relativo | Límite (%) |
| Anastrozol | 1.0 | — |
| Compuesto relacionado B de anastrozol ¹ | 0.6 | 0.2 |
| Compuesto relacionado C de anastrozol ² | 2.0 | 0.2 |
| Compuesto relacionado A de anastrozol ³ | 4.0 | — |
| Compuesto relacionado D de anastrozol ⁴ | 4.3 | 0.1 |
| Compuesto relacionado E de anastrozol ⁵ | 5.4 | 0.1 |
| Impureza individual no especificada | — | 0.1 |
| Impurezas totales no especificadas | — | 0.2 |
| Impurezas totales | — | 0.5 |
| ¹ 2-(3-(Cianoetil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil)-2-metilpropanonitrilo [C ₁₆ H ₁₇ N ₅ , 279.34]. | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|--------------------------------------|-----------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----|-----|------------|-----|-----|--------------------------------|-----|-----|--|-----|-----|--|-----|-----|---|----|-----|-------------------|----|-----|
| <p>² 2,3-Bis(3-(1-ciano-1-metiletil)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil)-2-metilpropanonitrilo [C₃₀H₂₄N₉, 517.63].</p> <p>³ El tiempo de retención relativo para compuesto relacionado A de anastrozol ha sido incluido solo para efectos de la aptitud del sistema y no está sujeto a cuantificación.</p> <p>⁴ 2,2'-(5-(Bromometil)-1,3-fenilen)bis(2-metilpropanonitrilo) [C₁₅H₁₇BrN₂, 305.21].</p> <p>⁵ 2,2'-(5-(Dibromometil)-1,3-fenilen)bis(2-metilpropanonitrilo) [C₁₅H₁₆Br₂N₂, 384.11].</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Tabla 1. Tiempos de retención relativos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Compuesto</th> <th>Tiempo de retención relativo</th> <th>Criterio de aceptación No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Desmethyl anastrozole ^a</td> <td>0.6</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>Anastrozol</td> <td>1.0</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Anastrozole dimer ^b</td> <td>2.0</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>5-Bromomethyl anastrozole ^c</td> <td>4.3</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>5-Dibromomethyl anastrozole ^d</td> <td>5.4</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Impurezas individuales no especificadas</td> <td>--</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>Impurezas totales</td> <td>--</td> <td>0.5</td> </tr> </tbody> </table> | | | Compuesto | Tiempo de retención relativo | Criterio de aceptación No más de (%) | Desmethyl anastrozole ^a | 0.6 | 0.2 | Anastrozol | 1.0 | --- | Anastrozole dimer ^b | 2.0 | 0.2 | 5-Bromomethyl anastrozole ^c | 4.3 | 0.1 | 5-Dibromomethyl anastrozole ^d | 5.4 | 0.1 | Impurezas individuales no especificadas | -- | 0.1 | Impurezas totales | -- | 0.5 |
| Compuesto | Tiempo de retención relativo | Criterio de aceptación No más de (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Desmethyl anastrozole ^a | 0.6 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anastrozol | 1.0 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anastrozole dimer ^b | 2.0 | 0.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-Bromomethyl anastrozole ^c | 4.3 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5-Dibromomethyl anastrozole ^d | 5.4 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas individuales no especificadas | -- | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas totales | -- | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>^a 2-(3-(1-Cyanoethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl)-2-methylpropionitrile.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|----------------|----------------|---|-----|---|----|-----|---|----|---|-----|----|-----|---|----|-----|---|--|--|
| ^b 2,3-Bis(3-(1-cyano-1-methylethyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)phenyl)-2-methylpropionitrile. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ^c 2,2'-(5-(Bromomethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ^d 2,2'-(5-(Dibromomethyl)-1,3-phenylene)bis(2-methylpropionitrile). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AGUA. MGA 0041, Titulación directa. No más de 0.3 %. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.1 %. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 10 ppm. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Solución A. Agua: metanol: acetonitrilo: ácido trifluoro-acético (600:300:100:0.5). Hacer ajustes si fuera necesario para la aptitud del sistema. Solución B. Agua: metanol: acetonitrilo: ácido trifluoro-acético (400:450:150:0.5). Hacer ajustes si fuera necesario para la aptitud del sistema. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fase móvil: véase tabla 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Tabla 2. Fase móvil</i> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (minutos)</th> <th>Solución A (%)</th> <th>Solución B (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>41</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>56</td> <td>100</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> | Tiempo (minutos) | Solución A (%) | Solución B (%) | 0 | 100 | 0 | 10 | 100 | 0 | 40 | 0 | 100 | 41 | 100 | 0 | 56 | 100 | 0 | | |
| Tiempo (minutos) | Solución A (%) | Solución B (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 100 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 100 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | 0 | 100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41 | 100 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 56 | 100 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NOTA: [estos tiempos de elución de gradiente se establecen en un sistema de CLAR con un tiempo de permanencia de aproximadamente 0 min. Los tiempos de elución del gradiente en la tabla se pueden ajustar restando el tiempo de permanencia para lograr la separación descrita.] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de referencia. Transferir 12.5 mg de SRef de anastrozol a un matraz volumétrico de 25 mL, agregar 10 mL de acetonitrilo, disolver y llevar a volumen con solución A. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------|-----|---|------------|-------|-------|-------|------------------|-------|-------|-------|------------------|-------|-----|---|------------|--|--|
| Preparación de referencia: Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de SRef de anastrozol, disolviendo en acetonitrilo (40% del volumen final del matraz) y llevando a volumen con solución A. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de la muestra. Transferir 25 mg de la muestra a un matraz volumétrico de 50 mL y agregar 20 mL de SR de acetonitrilo. Disolver y diluir a volumen con solución A. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.5 mg/mL de la muestra de anastrozol, disolviendo en acetonitrilo (40% del volumen final del matraz) y llevando a volumen con solución A. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 215 nm y una columna de 3.2 mm × 10 cm empaquetada con L42 de 5 µm columna L42 (5 µm) de 3.2 mm × 10 cm; velocidad de flujo 0.75 mL/min. Programar el cromatógrafo de acuerdo al siguiente esquema: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <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>0-10</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Isoerático</td> </tr> <tr> <td>10-40</td> <td>100→0</td> <td>0→100</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>40-41</td> <td>0→100</td> <td>100→0</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> <tr> <td>41-56</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>Equilibrio</td> </tr> </tbody> </table> | Tiempo (min) | Solución A (% v/v) | Solución B (% v/v) | Tipo de elución | 0-10 | 100 | 0 | Isoerático | 10-40 | 100→0 | 0→100 | Gradiente lineal | 40-41 | 0→100 | 100→0 | Gradiente lineal | 41-56 | 100 | 0 | Equilibrio | | |
| Tiempo (min) | Solución A (% v/v) | Solución B (% v/v) | Tipo de elución | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0-10 | 100 | 0 | Isoerático | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10-40 | 100→0 | 0→100 | Gradiente lineal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40-41 | 0→100 | 100→0 | Gradiente lineal | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 41-56 | 100 | 0 | Equilibrio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Nota: estos tiempos de elución por gradiente se establecen en un sistema CLAR con un tiempo de permanencia de 0 minutos. Los tiempos de elución por gradiente indicados en la tabla pueden ajustarse restando el tiempo de permanencia para lograr la separación descrita.</p> <p>Aptitud del sistema. Inyectar la preparación de referencia y registrar el cromatograma según se indica en el procedimiento. El factor de asimetría del pico de</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| anastrozol está entre 0.9 y 1.4, el coeficiente de variación del pico de anastrozol para inyecciones repetidas no es mayor del 1.5%. | | |
| Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo por separado 10 µL la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . El factor de coileo se debe encontrar entre 0.9 a 1.4 y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 0.73 %. | | |
| Procedimiento. Inyectar 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. Calcular el porcentaje de anastrozol en la porción de muestra tomada, mediante la a través de la siguiente fórmula: | | |
| $100 \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$ | | |
| $100 \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| Am = Área bajo la curva de los picos obtenidos a partir de la el pico de anastrozol preparación de la muestra. | | |
| Aref = Área bajo la curva de los picos obtenidos a partir de la preparación de referencia. el pico de anastrozol en la preparación de referencia | | |
| Cref = Concentración de la SRef de anastrozol en la preparación de referencia en miligramos por mililitro. | | |
| Cm = Concentración de la preparación de la muestra de anastrozol en miligramos por mililitro. | | |
| CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados, a temperatura ambiente. | | |

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