

"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.

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		
$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot x H_2O$ Anhidro MM 749.0 (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-trideoxi-3- (dimetilamino)- β -D-xilo- hexopiranosil]oxi]-6- azaciclopentadecano-15-ona El grado de hidratación puede ser 1 o 2 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ Anhidro [83905-01-5] $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot H_2O$ Monohidratado [121470-24-4] $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ Dihidratado [117772-70-0]		
Contiene no menos de 96.0 % y no más de 102.0 % de azitromicina, calculado con referencia a la sustancia anhidra.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de azitromicina, azitromicina para aptitud del sistema, azitromicina para identificación de picos (que contiene 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 una diferencia en el espectro IR entre la muestra y el estándar, disolver porciones iguales de la muestra y del estándar de referencia en volúmenes iguales de metanol. Evaporar las soluciones a sequedad en un baño de agua, y secar a 80 °C con vacío durante 30 min. cloruro de metileno a una concentración de 90 g/L y realizar la prueba con 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 1.0 g de la muestra en 20 mL de una solución (1:6)</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de hidróxido de sodio y 2 mL de alcohol, calentar a ebullición; Disolver 500 mg de la muestra en etanol anhidro y diluir a 50.0 mL con el mismo solvente; la solución es clara.		
COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II. El color de la solución obtenida en la prueba de <i>Aspecto de la solución</i> , la solución es incolora no debe exceder al de la solución de referencia Y6.		
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.		
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.		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impureza B: no más del doble del área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A (2 %).		
Impurezas A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P: para cada impureza, no más de 0.5 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A (0.5 %).		
Suma de impurezas D y J: no más de 0.5 veces el área del pico principal obtenido con la preparación de referencia A (0.5 %).		
Impureza G: No más de 0.2 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia A (0.2 %). Cualquier otra impureza individual no debe ser mayor de 0.2 veces el área del pico principal en el		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
 Cromatograma obtenido con la solución de referencia A (0.2 %).		
 El total de impurezas no debe ser mayor de 3 veces el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia A (3.0 %).		
SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas. Límites de aceptación, véase tabla 1		
<i>Tabla 1. Límites de aceptación</i>		
Nombre	Tiempo de retención relativo	Criterio 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 y J	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

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Totales 3.0</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>Fase móvil A. Preparar una solución conteniendo 1.80 g/L de fosfato dibásico de sodio anhidro ajustada a un pH de 8.9 con ácido fosfórico diluido o con solución de hidróxido de sodio diluido.</p>		
<p>Fase móvil B. Mezcla de metanol: acetonitrilo (250:750).</p>		
<p>Disolvente. Preparar una solución conteniendo 1.73 g/L de fosfato de amonio dihidrogenado ajustada a un pH de 10.0 con amoniaco. Pasar 350 mL de esta solución a un matraz y adicionar 300 mL de acetonitrilo y 350 mL de metanol. Mezclar bien.</p>		
<p>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.</p>		
<p>Preparación de referencia B. Disolver el contenido de un vial de SRef de azitromicina para aptitud del sistema (contiene impurezas F, H y J) en 1.0 mL del disolvente. Someter a baño de ultrasonido durante 5 min.</p>		
<p>Preparación de referencia C. Disolver 8.0 mg de SRef de azitromicina para identificación de picos (contiene impurezas A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O, P) en 1.0 mL del disolvente.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*															
Preparación de la muestra. Disolver 200 mg de la muestra con el disolvente en un matraz volumétrico de 25 mL, disolver y llevar al volumen.																	
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 210 nm. Columna L1 end-capped con polímero de organosilice amorfo de octadecilsilil silanizada con trimetilsilano para espectrometría de masas , tamaño de partícula de 5 µm, de 4.6 mm × 25 cm. Temperatura de 60 °C. Velocidad de flujo de 1.0 mL/min.																	
Aptitud del sistema. Inyectar en el cromatógrafo por separado 50 µL de la preparación de referencia B. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. La razón valle-pico tiene un mínimo de 1.4 donde: El cociente de la relación pico-valle (A_p/A_v) 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 A_p = altura arriba de la línea basal del pico de la impureza J y A_v = 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.																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% v/v)</th> <th>Fase móvil 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> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil 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		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil 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															

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

Dice	Debe decir	Justificación*
81-93 50 50		
<p>Procedimiento. Inyectar en el cromatógrafo por separado 50 µL de las preparaciones de referencia y de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Utilizar el cromatograma obtenido con la SRef de azitromicina para 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 obtenido con la SRef de azitromicina para 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.</p>		
<p>Los tiempos de retención relativos con respecto a la azitromicina son: se especifican en la tabla 1.</p>		
<p>impureza L de 0.29, impureza M de 0.37, impureza E de 0.43, impureza F de 0.51, impureza D de 0.54, impureza J de 0.54, impureza I de 0.61, impureza C de 0.73, impureza N de 0.76, impureza H de 0.79, impureza A de 0.83, impureza P de 0.92, impureza O de 1.23, impureza G de 1.26, impureza B de 1.31.</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>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
AGUA. MGA 0041. Titulación directa. Entre 1.8 y 6.5%. Determinar en 200 mg de muestra. 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 %.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 0.2%. Utilizar 1.0 g de muestra.		
CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A. Cumple los requisitos, excepto cuando es la forma amorfa. La mayoría de las partículas muestran birrefringencia.		
METALES PESADOS. MGA 0561, Método II. No más de 25 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. 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 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 de la muestra. Transferir 53 mg de la muestra en un matraz volumétrico de 100 mL,		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
disolver con 2 mL de acetonitrilo y llevar al volumen con el disolvente.		
Aptitud del sistema. Inyectar en el cromatógrafo 10 µL de la preparación de referencia B. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. La resolución entre los picos debidos a la impureza A y la azitromicina es de un mínimo de 3.0.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 210 nm. Columna octadecilsilil vinil polímero (5 µm) de 4.6 mm × 25 cm. Temperatura de 40 °C. Velocidad de flujo a 1.0 mL/min.		
Procedimiento. Inyectar en el cromatógrafo por separado 10 µL de las preparaciones de referencia y 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 durante 1.5 veces el tiempo de retención de la azitromicina. Calcular el porcentaje del contenido de azitromicina utilizando el contenido declarado en la SRef-FEUM de azitromicina.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos.		

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