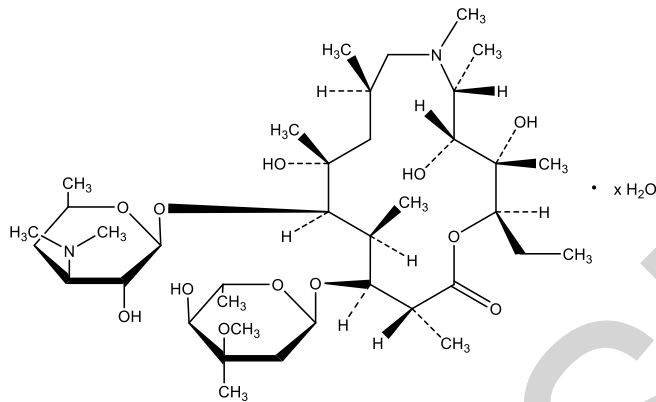


**EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO**

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 1° de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2015, 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, México, D.F. Fax: 5207 6890  
Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**AZITROMICINA**



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$   
Anhidro

MM 749.0

(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxi-3-C-metil-3-O-metil- $\alpha$ -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)- $\beta$ -D-xilo-hexopiranosil]oxi]-6-azaciclopentadecano-15-ona.

El grado de hidratación puede ser 1 ó 2

Anhidro	[83905-01-5]
Monohidratado	[121470-24-4]
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.

**SUSTANCIA DE REFERENCIA.** SRef-FEUM de azitromicina, azitromicina para aptitud del sistema, azitromicina para identificación de picos (que contiene 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.

**DESCRIPCIÓN.** Polvo blanco o casi blanco.

**SOLUBILIDAD.** Fácilmente soluble en alcohol anhidro y cloruro de metileno. Casi insoluble en agua.

**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-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. Realizar la prueba en 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.

**ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121.** Disolver 1.0 g de la muestra en 20 mL de una solución (1:6) de hidróxido de sodio y 2 mL de alcohol, calentar a ebullición; la solución es clara.

**COLOR DE LA SOLUCIÓN. MGA 0181, Método II.** El color de la solución obtenida en la prueba de Aspecto de la solución, 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.

**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 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 %).

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.

**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.

**Fase móvil B.** Mezcla de metanol:acetonitrilo (250:750).

**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.

**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.

**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.

**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.

**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 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 pico a valle tiene un mínimo 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.

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
81-93	50	50

**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 45-50 min y los tiempos de retención

relativos con respecto a la azitromicina son: 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.

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.

**AGUA.** MGA 0041. Entre 1.8 y 6.5 %. Determinar en 200 mg de muestra.

**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.

**METALES PESADOS.** MGA 0561, Método II. No más de 25 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, 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.

CONSULTA