

"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

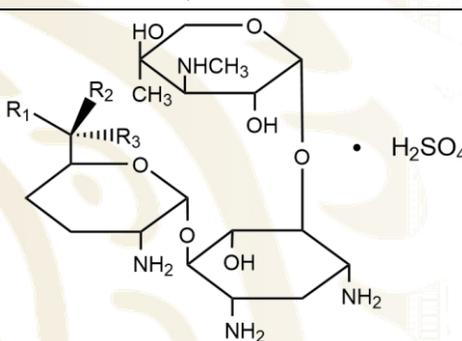
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*																				
<p>GENTAMICINA, SULFATO DE</p> 																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Gentamicina</th> <th>R₁</th> <th>R₂</th> <th>R₃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C₁</td> <td>CH₃</td> <td>NHCH₃</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C₂</td> <td>CH₃</td> <td>NH₂</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C_{1a}</td> <td>H</td> <td>NH₂</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>C_{2a}</td> <td>H</td> <td>NH₂</td> <td>CH₃</td> </tr> </tbody> </table>	Gentamicina	R ₁	R ₂	R ₃	C ₁	CH ₃	NHCH ₃	H	C ₂	CH ₃	NH ₂	H	C _{1a}	H	NH ₂	H	C _{2a}	H	NH ₂	CH ₃		
Gentamicina	R ₁	R ₂	R ₃																			
C ₁	CH ₃	NHCH ₃	H																			
C ₂	CH ₃	NH ₂	H																			
C _{1a}	H	NH ₂	H																			
C _{2a}	H	NH ₂	CH ₃																			

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Sulfato de gentamicina [1405-41-0]		
El sulfato de gentamicina tiene una potencia equivalente a no menos de 590 µg/mg de gentamicina, calculado con referencia a la sustancia seca.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Sulfato de gentamicina, sulfato de sisomicina, manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco amorfo. Higroscópico.		
SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua; casi insoluble en alcohol y éter dietílico.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra previamente seca en bromuro de potasio, corresponde al obtenido con una preparación similar de la SRef de sulfato de gentamicina.		
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.		
C. MGA 0511. Una solución de la muestra da reacción positiva a las pruebas de identidad para sulfatos.		
ASPECTO DE LA SOLUCIÓN. MGA 0121. Preparar una solución de la muestra al 4.0% en		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
agua libre de dióxido de carbono. 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> , no excede al de la solución de referencia BY6.		
pH. MGA 0701. Entre 3.5 y 5.5. Determinar en una solución acuosa de la muestra (1 en 25).		
ROTACIÓN ÓPTICA. Entre + 107° y + 121°, calculado con referencia a la sustancia seca. Determinar en una solución que contenga 10 mg/mL en agua.		
METANOL. MGA 0241, CG. No más de 1.0 %.		
Preparación de referencia interna. Transferir a un matraz volumétrico de 500 mL; 2.5 mL de propanol, llevar al volumen con agua y mezclar. Contiene propanol al 0.50 % (v/v).		
Preparación de referencia. Pasar a un matraz volumétrico de 500 mL, 1.25 mL de metanol y 1.25 mL de propanol, llevar al volumen con agua y mezclar. Contiene metanol al 0.25 % (v/v) y propanol al 0.25 % (v/v).		
Preparación blanco. Disolver 500 mg de la muestra en 2.0 mL de agua.		
Preparación control. Preparar una solución de SRef de sulfato de gentamicina que contenga 250 mg/mL en agua.		
Preparación de la muestra. Disolver 500 mg de la muestra en 1.0 mL de la preparación de referencia interna y 1.0 mL de agua, mezclar.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra de gentamicina que contenga 250 mg/mL en una mezcla de la preparación de referencia interna y agua en proporción (1:1), mezclar.</p>		
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de flama. Columna S3 de 4.0 mm × 1.5 m. Emplear temperatura constante entre 120 y 140 °C. Trabajar el inyector y el detector a una temperatura 50 °C superior a la columna. Gas acarreador: nitrógeno con un flujo de 30 a 40 mL/min.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar la preparación de referencia de acuerdo al <i>procedimiento</i> y medir el área bajo el pico para propanol y metanol. La resolución R entre los picos no es menor de 1.0.</p>		
<p>Aptitud del blanco control. Inyectar la preparación blanco control de acuerdo al <i>procedimiento</i>. Si se observa cualquier pico a un tiempo de retención que corresponda al propanol, corregir la respuesta del pico del propanol en el cromatograma obtenido a partir de la preparación de la muestra.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 2.0 µL de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Medir los picos respuesta para el metanol y el propanol. Calcular el porcentaje de metanol en la muestra con la fórmula:</p>		
$1.58 \left(\frac{P}{M} \right) \left(\frac{A_{\text{M}}}{A_{\text{ref}}} \right)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
$D \times F \left(\frac{P}{M} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$		
Donde:		
P = Porcentaje (v/v) de metanol en la preparación de referencia.		
M = Concentración de la muestra en la preparación de la muestra, en mg/mL .		
A_m = Cociente del área del pico del metanol y el área del pico del propanol (corregir si es necesario de acuerdo a la Aptitud del blanco), en el cromatograma de la preparación de la muestra.		
A_{ref} = Cociente del área del pico del metanol y el área del pico del propanol en el cromatograma de la preparación de referencia.		
D = Densidad del metanol en g/mL		
F = Factor de conversión 1000 mg/mL		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más del 18.0 %. Secar a 110 °C durante 3 h, con vacío.		
RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 1.0 %.		
CONTENIDO DE GENTAMICINAS. MGA 0241, CLAR. Entre 25.0 y 50.0 % la suma de los porcentajes de gentamicina C_1 y gentamicina C_{2b} entre 10.0 y 35.0 % de gentamicina C_{1a} y la suma de los porcentajes de gentamicina C_{2a} y gentamicina C_2 es entre 25.0 y 55.0 %.		
Solución de o-ftalaldehído. Disolver 1.0 g de o-ftalaldehído en 5 mL de metanol y 95 mL de solución de ácido bórico 0.4 M, previamente ajustado a pH 10.4 con solución de hidróxido de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
potasio 8.0 N y 2 mL de ácido tioglicólico. Ajustar la solución resultante a pH 10.4 con solución de hidróxido de potasio 8.0 N.		
Fase móvil. 700 mL de metanol, 250 mL de agua y 50 mL de ácido acético glacial. Disolver en esta solución 5 g de 1rheptanosulfonato sódico. Hacer ajustes si es necesario.		
Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.65 mg/mL de la SRef de sulfato de gentamicina en fase móvil. Pasar 10 mL de esta solución a un tubo de ensayo, añadir 5 mL de isopropanol y 4 mL de solución de orttalaldehído; mezclar y llevar a 25 mL con isopropanol. Calentar a 60 °C durante 15 min en un baño de agua, enfriar.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra de la misma manera que la preparación de referencia.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector UV a 330 nm. Columna L1 (5 mm) de 5.0 mm x 10 cm. Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo la preparación de referencia como se indica en el procedimiento. El factor de capacidad determinado para el pico correspondiente a la gentamicina C₁ está comprendido entre 2.0 y 7.0; la eficiencia de la columna determinada para el pico de la gentamicina C₂ no es menor de 1 200 platos teóricos, la resolución R entre cualesquiera de 2 picos no es menor de 1.25 y el coeficiente de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 2.0 %.		
Procedimiento. Inyectar por separado 20 µL de la preparación de referencia y 20 µL de la preparación de la muestra, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos mayores. El orden de elución es: gentamicina C _{1r} , gentamicina C _{1a} , gentamicina C _{2a} y gentamicina C _{2r} .		
Calcular el contenido en porcentaje de gentamicina C _{1r} , gentamicina C _{1a} , gentamicina C _{2a} y gentamicina C _{2r} por la fórmula:		
$100 \left(\frac{A_r}{A_s} \right)$		
Donde:		
A _r = Área bajo el pico correspondiente a la gentamicina específica.		
A _s = Suma de las áreas de los 4 picos.		
Fase móvil. A 900 mL de agua libre de carbonatos, agregue 7 mL de ácido trifluoroacético, 250 µL de ácido pentafluoropropanoico y 4 mL de hidróxido de sodio 12.5 M (libre de carbonatos). Deje que se equilibre y ajuste con hidróxido de sodio 0.5 M sin carbonato a un pH de 2.6. Agregar 15 mL de acetonitrilo y diluir con agua libre de carbonatos a 1 L. Si es necesario, ajustar el volumen de acetonitrilo en la Fase móvil. Se puede agregar un volumen total de hasta 50 mL/L de Fase móvil.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																								
Preparación para aptitud del sistema. 100 µg/mL de SRef de sulfato de gentamicina y 20 µg/mL de SRef de sulfato de sisomicina en fase móvil.																										
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la muestra que contenga 0.2 mg/mL.																										
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector electroquímico amperométrico pulsado, electrodo indicador de oro, electrodo de referencia de plata-cloruro de plata, electrodo auxiliar de acero inoxidable. [Nota: si el cuerpo de la celda está hecho de acero inoxidable, se puede utilizar como electrodo auxiliar]. Columna L1 (5 mm) de 4.6 mm × 25 cm. Temperatura de la columna 35°, Velocidad de flujo de 1.0 mL/min. Forma de onda véase <i>tabla 1</i> .																										
<i>Tabla 1. Forma de onda</i>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (seg.)</th> <th>Potencial (v)</th> <th>Integración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>+ 0.05</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>0.10</td> <td>+ 0.05</td> <td>Inicio</td> </tr> <tr> <td>0.40</td> <td>+ 0.05</td> <td>Final</td> </tr> <tr> <td>0.41</td> <td>+ 0.75</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>0.55</td> <td>+ 0.75</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>0.56</td> <td>- 0.15</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>1.00</td> <td>- 0.15</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (seg.)	Potencial (v)	Integración	0.0	+ 0.05	--	0.10	+ 0.05	Inicio	0.40	+ 0.05	Final	0.41	+ 0.75	--	0.55	+ 0.75	--	0.56	- 0.15	--	1.00	- 0.15	--		
Tiempo (seg.)	Potencial (v)	Integración																								
0.0	+ 0.05	--																								
0.10	+ 0.05	Inicio																								
0.40	+ 0.05	Final																								
0.41	+ 0.75	--																								
0.55	+ 0.75	--																								
0.56	- 0.15	--																								
1.00	- 0.15	--																								
Reactivo post-columna: 20 g/L de hidróxido de sodio (libre de carbonatos), desgasificado e introducido sin pulso utilizando un serpentín de mezcla polimérico de 375 µL.																										
Velocidad de flujo del reactivo poscolumna: 0.3 L/min																										

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Volumen de inyección: 20 µL, tiempo de corrida 1,2 veces el tiempo de retención de la gentamicina C ₁ .		
Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo 20 µL la preparación para la aptitud del sistema, desarrollar el cromatograma y registrar las respuestas como se indica en el <i>Procedimiento</i> . La resolución R entre la gentamicina C ₂ y la gentamicina C _{2b} no es menor de 1.5. La resolución R entre la sisomicina y la gentamicina C _{1a} no es menor de 1.2.		
Procedimiento. Inyectar por separado de la preparación de la muestra, registrar el cromatograma y medir las respuestas de los picos mayores. Calcular el contenido en porcentaje de cada gentamicina en la porción de la muestra tomada por la fórmula:		
$100 \left(\frac{A_f}{A_s} \right)$		
Donde:		
A _f = Área bajo el pico correspondiente a la gentamicina específica.		
A _s = Suma de las áreas de los 4 picos de la gentamicina C _{1a} , gentamicina C ₂ , gentamicina C _{2a} y gentamicina C ₁		
Criterios de aceptación: identifique los picos de acuerdo los tiempos de retención relativos, véase <i>Tabla 2</i> .		
<i>Tabla 2</i> . Criterios de aceptación.		

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

Dice			Debe decir	Justificación*
Nombre	tiempo de retención relativo	Criterios de aceptación (%)		
Garamina ^{a,b}	0.35	--		
Sisomicina ^{a,c}	1.0	--		
Gentamicina C _{1a}	1.1	10 % -35 %		
Gentamicina C ₂	1.8	25%-55% ^d		
Gentamicina C _{2a}	2.3			
Gentamicina C _{2b}	2.0	25%-50% ^e		
Gentamicina C ₁	2.9			
^a Estos compuestos se enumeran solo a título informativo y no deben incluirse en esta prueba.				
^b 4-O-[3-Deoxi-4-C-metil-3-(metilamino)-β-L-arabinopiranosil]-2-deoxi-L-streptamina.				
^c O-3-Deoxi-4-C-metil-3-(metilamino)-β-L-arabinopiranosil-(1→4)-O-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxi-α-D-glicero-hex-4-enopiranosil-(1→6)]-2-deoxi-D-streptamina.				
^d El límite es para la suma de gentamicina C ₂ y gentamicina C _{2a}				
^e El límite es para la suma de gentamicina C _{2b} y gentamicina C ₁				
Gentamicina Sulfato C₁: (6R)-2-Amino-2,3,4,6-tetradeoxi-6-metilamino-6-metil-α-D-eritrohexopiranosil-(1→4)-[3-deoxi-4-C-metil-3-metilamino-β-L-arabinopiranosil-(1→6)]-2-deoxi-streptamine sulfato.				
Gentamicina Sulfato C₂: (6R)-2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxi-6-metil-α-D-eritrohexopiranosil-(1→4)-[3-deoxi-4-C-metil-3-metilamino-β-L-				

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

Dice	Debe decir	Justificación*
arabinopiranosil-(1→6)]-2-deoxi-D-streptamina sulfato.		
Gentamicina Sulfato C_{1a} : 2,6-Diamino-2,3,4,6-tetradeoxi-a-D-eritro-hexopiranosil-(1→4)-[3-deoxi-4-C-metil-3-metilamino-b-L-arabinopiranosil-(1→6)]-2-deoxi-D-streptamina sulfato.		
POTENCIA. MGA 0100, Método de difusión en agar. Cumple los requisitos.		
Nota: si la materia prima es estéril, deberá de cumplir además con la prueba de <i>Esterilidad</i> y si está destinada para uso parenteral, deberá cumplir con la prueba de <i>Endotoxinas bacterianas</i> .		
ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración a través de membrana. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.71 UI de endotoxina por miligramo de muestra.		
CONSERVACIÓN. En envases herméticos.		

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