

"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.

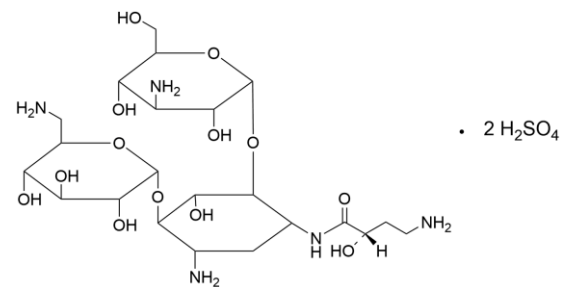
Correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

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>AMIKACINA, SULFATO DE</p>  <p>$\cdot 2 \text{H}_2\text{SO}_4$</p> | | |
| <p>$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 1.8\text{H}_2\text{SO}_4$ MM 762.15 $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$ MM 781.75 Sulfato de O-[3-amino-3-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1→6)]- O-[6-amino-6-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1→4)]- N¹-(4-amino-2-hidroxi-1-oxobutil)-2-desoxi-,(S) Sulfato de 6-O-(3-amino-3-desoxi-α-D-glucopiranosil-4-O-(6-amino-6-desoxi-α-D-</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | |
|---|---|---------------------|-----|-----------|-------|-----------|--|--|
| <p>glucopiranosil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxibutanoil]-2-desoxi-D-estreptamina</p> <p>$C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 1.8H_2SO_4$ [149022-22-0]</p> <p>$C_{22}H_{43}N_5O_{13} \cdot 2H_2SO_4$ [39831-55-5]</p> | | | | | | | | |
| <p>Contiene no menos de 674 µg y no más de 786 µg por miligramo de amikacina calculados con referencia a la sustancia seca, si la relación molar de la amikacina a ácido sulfúrico es de (1:2) y. Contiene no menos de 691 µg y no más de 806 µg por miligramo de amikacina, calculados con referencia a la sustancia seca, si la relación molar de amikacina a ácido sulfúrico es de (1:1.8). Véase tabla 1</p> | | | | | | | | |
| <p>Tabla 1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Relación Amikacina:H₂SO₄</th> <th>Contenido (µg/mg) *</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1:2</td> <td>674 a 786</td> </tr> <tr> <td>1:1.8</td> <td>691 a 806</td> </tr> </tbody> </table> <p>*con referencia a la sustancia seca.</p> | Relación Amikacina:H ₂ SO ₄ | Contenido (µg/mg) * | 1:2 | 674 a 786 | 1:1.8 | 691 a 806 | | |
| Relación Amikacina:H ₂ SO ₄ | Contenido (µg/mg) * | | | | | | | |
| 1:2 | 674 a 786 | | | | | | | |
| 1:1.8 | 691 a 806 | | | | | | | |
| <p>SUSTANCIAS DE REFERENCIA. SRef-FEUM de amikacina, SRef de amikacina para aptitud del sistema (contiene impureza A, B, F y H), SRef de amikacina impureza I, SRef de sulfato de amikacina y SRef de sulfato de kanamicina. Manejar de acuerdo con las instrucciones de uso.</p> | | | | | | | | |
| <p>DESCRIPCIÓN. Polvo blanco e-casi blanco cristalino.</p> | | | | | | | | |
| <p>SOLUBILIDAD. Fácilmente soluble en agua; casi insoluble en alcohol y acetona.</p> | | | | | | | | |
| <p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p> | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | |
|--|-----------------|----------------|--|-----------------|-----|-----------|-------|-----------|--|--|
| <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 de sulfato de amikacina.</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>C. MGA 0511. Una solución de la muestra da reacción positiva a las pruebas de identidad para sulfatos.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>pH. MGA 0701. Entre 2.0 y 4.0, si la relación molar de la amikacina a ácido sulfúrico es (1:2) y entre 6.0 y 7.3, si la relación molar de la amikacina a ácido sulfúrico es (1:1.8). Determinar en una solución de la muestra que contenga 10 mg/mL en agua libre de dióxido de carbono.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>pH. MGA 0701. Límites de aceptación véase <i>tabla 2</i>. Determinar en una solución de la muestra que contenga 10 mg/mL en agua libre de dióxido de carbono.</p> | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">Tabla 2. pH</th> </tr> <tr> <th style="width: 50%;">Relación Amikacina: H₂SO₄</th> <th style="width: 50%;">Intervalo de pH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1:2</td> <td style="text-align: center;">2.0 a 4.0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1:1.8</td> <td style="text-align: center;">6.0 a 7.3</td> </tr> </tbody> </table> | Tabla 2. pH | | Relación Amikacina: H ₂ SO ₄ | Intervalo de pH | 1:2 | 2.0 a 4.0 | 1:1.8 | 6.0 a 7.3 | | |
| Tabla 2. pH | | | | | | | | | | |
| Relación Amikacina: H ₂ SO ₄ | Intervalo de pH | | | | | | | | | |
| 1:2 | 2.0 a 4.0 | | | | | | | | | |
| 1:1.8 | 6.0 a 7.3 | | | | | | | | | |
| <p>CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I A. Cumple los requisitos.</p> | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>ROTACIÓN ÓPTICA. MGA 0771, Específica. Entre +76° y +84°, calculado con referencia a la sustancia seca. Determinar en una solución acuosa de la muestra que contenga 20 mg/mL de la muestra.</p> | | |
| <p>SUSTANCIAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. Impurezas. Límites de aceptación véase <i>tabla 4.</i></p> | | |
| <p>No más de 0.5 % de cada una de las impurezas A, B, F, H; no más de 0.5 % de la amikacina impureza I; No más de 0.5 % de cualquier otra impureza y no más del 1.5 % del total de impurezas.</p> | | |
| <p>Fase móvil Solución A. Una mezcla desgasificada preparada con agua libre de dióxido de carbono, conteniendo 1.8 g/L octanesulfonato de sodio, 20 g/L de sulfato de sodio anhidro, 1.4 % (v/v) de tetrahidrofurano y 5 % (v/v) de solución de fosfato monobásico de potasio dihidrogenado previamente ajustado a un pH de 3.0 con ácido fosfórico diluido.</p> | | |
| <p>Fase móvil Solución B. Mezcla desgasificada preparada con agua libre de dióxido de carbono, conteniendo 1.8 g/L octanesulfonato de sodio, 28 g/L de sulfato de sodio anhidro, 1.4 % (v/v) de tetrahidrofurano y 5 % (v/v) de solución de fosfato monobásico de potasio dihidrogenado previamente ajustado a un pH de 3.0 con ácido fosfórico diluido.</p> | | |
| <p>Fase móvil. Véase <i>tabla 3</i></p> | | |
| <p><i>Tabla 4 3. Fase móvil</i></p> | | |

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

| Dice | | | Debe decir | Justificación* |
|---|-------------------------------|-------------------------------|------------|----------------|
| Tiempo (min) | Fase móvil Solución A (% v/v) | Fase móvil Solución B (% v/v) | | |
| 0 - 3 | 100 | 0 | | |
| 3 - 38 | 100→30 | 0→70 | | |
| 38.0 - 38.1 | 30→0 | 70→100 | | |
| 38.1 - 68 | 0 | 100 | | |
| Preparación de referencia (a). Disolver 5.0 mg de SRef de amikacina en 100 mL de fase móvil A. | | | | |
| Preparación de referencia (a). Diluir 1 mL de la preparación de la muestra a 100 mL con la solución A. | | | | |
| Preparación de referencia (b). Diluir 1 mL de la preparación de referencia (a) a 10 mL con la fase móvil solución A . | | | | |
| Preparación de referencia (c). Disolver 5.0 mg de SRef de amikacina para aptitud de sistema (contiene impureza A, B, F y H) en fase móvil solución A y diluir a 10 mL con el mismo disolvente la misma solución. | | | | |
| Preparación de referencia (d). Disolver 6.6 mg de SRef de amikacina impureza I en fase móvil A y diluir a 20 mL con el mismo diluyente, diluir 1.0 mL de esta solución y diluir a 100 mL con fase móvil A. | | | | |
| Preparación de referencia (d). Disolver 6.6 mg de SRef de amikacina impureza I en solución A y diluir a 20 mL con la misma solución A. Diluir 1.0 mL de esta solución a 100 mL con solución A. | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Preparación de la muestra. Disolver 33 mg de la muestra en fase móvil solución A y diluir a 50 mL con el mismo disolvente la misma solución A.</p> | | |
| <p>Preparación de post-columna. Mezcla de solución de hidróxido de sodio libre de carbonato: agua libre de dióxido de carbono previamente desgasificada (1:24). Que se adiciona a manera de pulsadas bajas a la columna efluente usando una bobina de mezcla polimérica de 375 µL. Velocidad de flujo de la preparación post-columna de 0.3 mL/min.</p> | | |
| <p>Preparación de postcolumna. Mezclar hidróxido de sodio libre de carbonato: agua libre de dióxido de carbono previamente desgasificada en la proporción (1:24), que se agrega sin pulso al flujo de la columna utilizando un serpentín de mezcla polimérico de 375 µL. Velocidad de flujo de la preparación de postcolumna: 0.3 mL/min.</p> | | |
| <p>Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector electroquímico de pulsos amperométricos o equivalente con un electrodo indicador de oro, un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata y un electrodo auxiliar de acero inoxidable que está en la celda del cuerpo. Sostenido respectivamente en +0.05 V detección, +0.75 V oxidación y -0.15 V potenciales de reducción, con duración de pulsos de acuerdo al instrumento utilizado. Velocidad de flujo 1.0 mL/min.</p> | | |
| <p>Condiciones de equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de pulsos amperométricos o</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>equivalente con un electrodo indicador de oro, un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata y un electrodo auxiliar de acero inoxidable que es el cuerpo de la celda, mantenidos respectivamente a + 0,05 V de detección, + 0,75 V de oxidación y -0,15 V de potencial de reducción, con duración del pulso de acuerdo al instrumento utilizado. Columna L 2 "end-capped" tamaño de partícula de 5 µm de 4.6 mm x 25 cm. Temperatura de 40°C. Velocidad de flujo 1.0 mL/min.</p> | | |
| <p>Verificación del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia (c) y (d), registrar los picos como se indica en el procedimiento. La proporción del pico a valle es mínimo 5, donde H_p = altura arriba la base del pico debido a la impureza b y H_v = altura por encima de la línea de base del punto más bajo de la curva que separa este pico desde el pico debido a amikacina. Si es necesario, ajustar el volumen de tetrahidrofurano en la fase móvil.</p> | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, 20 µL de la preparación de referencia (c), desarrollar el cromatograma y registrar los picos respuesta como se indica en el <i>Procedimiento</i>. La relación de pico / valle es mínimo 5, donde:</p> | | |
| <p>H_p = altura arriba la base del pico debido a la impureza B.</p> | | |
| <p>H_v = altura por encima de la línea de base del punto más bajo de la curva que separa este pico desde el pico debido a amikacina.</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----|-------------------------|------|-----|-------------------------|------|-----|-------------------------|------|-----|-----------|------|-----|-------------------------|------|-----|-------------------------|------|-----|-------------------------|-----|-----|-------------------|-----|-----|--|--|
| Si es necesario, ajustar el volumen de tetrahidrofurano en la fase móvil. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Identificación de impurezas. Usando el cromatograma obtenido en la preparación de referencia (c), identificar los picos debido a impurezas A, B, F y H; Utilizando el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (d) identificar el pico debido a la impureza I. Los tiempos de retención relativa con referencia la amikacina se indica la siguiente tabla. El tiempo de retención de la amikacina es alrededor de 28 min y los tiempos de retención relativa con referencia a la amikacina se especifican en la <i>tabla 2 4</i>.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><i>Tabla 2 4. Límites de aceptación</i></p> <table border="1" data-bbox="113 829 695 1393"> <thead> <tr> <th>Impureza</th> <th>Tiempo de retención relativo (min)</th> <th>Criterio de aceptación No más de (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amikacina</td> <td>Aprox. 28</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Impureza I⁵</td> <td>0.13</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Impureza F³</td> <td>0.92</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Impureza B²</td> <td>0.95</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Amikacina</td> <td>1.00</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Impureza A¹</td> <td>1.62</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Impureza H⁴</td> <td>1.95</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Cualquier otra impureza</td> <td>---</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>Impurezas totales</td> <td>---</td> <td>1.5</td> </tr> </tbody> </table> | Impureza | Tiempo de retención relativo (min) | Criterio de aceptación No más de (%) | Amikacina | Aprox. 28 | --- | Impureza I ⁵ | 0.13 | 0.5 | Impureza F ³ | 0.92 | 0.5 | Impureza B ² | 0.95 | 0.5 | Amikacina | 1.00 | --- | Impureza A ¹ | 1.62 | 0.5 | Impureza H ⁴ | 1.95 | 0.5 | Cualquier otra impureza | --- | 0.5 | Impurezas totales | --- | 1.5 | | |
| Impureza | Tiempo de retención relativo (min) | Criterio de aceptación No más de (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amikacina | Aprox. 28 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza I ⁵ | 0.13 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza F ³ | 0.92 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza B ² | 0.95 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Amikacina | 1.00 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza A ¹ | 1.62 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impureza H ⁴ | 1.95 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cualquier otra impureza | --- | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Impurezas totales | --- | 1.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>¹ 4-O-(3-amino-3-deoxi-α-D-glucopiranosil)-6-O-(6-amino-6-deoxi-α-D-gluco-pyranosil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-2-deoxi-L-estreptamina.</p> <p>² 4-O-(3-amino-3-deoxi-α-D-glucopiranosil)-6-O-(6-amino-6-deoxi-α-D-gluco-pyranosil)-1,3-N-bis-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-2-deoxi-L-estreptamina.</p> <p>³ 4-O-(3-amino-3-deoxi-α-D-glucopiranosil)-4-O-(6-[(2S)-4-amino-2-hidroxi-butanoil]amino-6-deoxi-α-D-glucopiranosil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hidroxi-butanoil]-2-deoxi-D-estreptamina.</p> <p>⁴ 6-O-(3-amino-3-deoxi-α-D-glucopiranosil)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hidroxibutanoil]-4-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxi-α-D-glucopiranosil)-2-deoxi-D-estreptamina.</p> <p>⁵ Ácido (2S)-4-amino-2-hidroxibutanoico.</p> | | |
| <p>Descartar el área del pico principal del cromatograma obtenido con la preparación de referencia (b) (0.1%) equivalente al 0.1 %.</p> | | |
| <p>Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado volúmenes iguales de 20 μL de las preparaciones de referencia (a), (b) y preparación de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos.</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| Calcular el porcentaje de cada una de las impurezas en la porción de muestra con la fórmula: | | |
| $100 \left(\frac{1}{F} \right) \left(\frac{C_{ref}}{C_m} \right) \left(\frac{A_i}{A_{ref}} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| <p>F = Factor de respuesta relativa. A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra. A_{ref} = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de referencia. C_{ref} = Concentración de la SRef de amikacina en la preparación de referencia (miligramos por mililitro). C_m = Concentración de amikacina en la preparación de la muestra (miligramos por mililitro).</p> | | |
| Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado 20 μ L de las preparaciones de referencia (a), (b), (c), (d) y preparación de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. | | |
| Para el cálculo de porcentaje para la impureza I, utilizar la concentración de Impureza I en la preparación de referencia (d). Para cada una de las impurezas restantes, utilizar la concentración de amikacina sulfato en la preparación de referencia (a) | | |
| Calcular el porcentaje de cada una de las impurezas en la porción de muestra con la fórmula: | | |
| $100 \left(C_{ref} / C_m \right) \left(A_i / A_{ref} \right)$ | | |
| Donde: | | |
| A_i = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de la muestra. | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>A_{ref} = Área bajo el pico de cada impureza en la preparación de referencia (d) o (a) según corresponda.</p> | | |
| <p>C_{ref} = Concentración de la SRef de Impureza I de amikacina en la preparación de referencia (d) en mg/mL (para el cálculo de la impureza I) o concentración de amikacina en la preparación de referencia (a) en mg/mL (para otras impurezas distintas a la impureza I).</p> | | |
| <p>C_m = Concentración de amikacina en la preparación de la muestra en mg/mL.</p> | | |
| <p>CONTENIDO DE SULFATOS. MGA 0991, <i>Titulación residual.</i> De 23.5 a 25.8 % calculado con referencia a la sustancia seca. Disolver 250 mg de muestra en 100 mL de agua y ajustar la solución a pH 11 usando hidróxido de amonio concentrado. Adicionar 10.0 mL de SV de cloruro de bario 0.1 M y 0.5 mg de púrpura de ftaleína. Titular con SV de edetato disódico 0.1 M, agregar 50 mL de alcohol cuando la solución cambie de color, continuar la titulación hasta que el color azul-violeta desaparezca. Cada mililitro de SV de cloruro de bario 0.1 M es equivalente a 9.606 mg de sulfato.</p> | | |
| <p>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 13.0 %. Secar a 110°C con vacío, durante 3 h.</p> | | |
| <p>RESIDUO DE LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 1.0 %. Humedecer el residuo carbonizado con 2 mL de ácido nítrico y cinco gotas de ácido sulfúrico.</p> | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| CRISTALINIDAD. MGA 0231, Método I.A. Cumple los requisitos. | | |
| VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. | | |
| Fase móvil. Solución de hidróxido de sodio 0.115 N. Hacer los ajustes necesarios para cumplir con los requisitos de la prueba de aptitud del sistema. | | |
| Fase móvil. Solución de hidróxido de sodio 134 mM preparada como sigue: Transferir un volumen de agua deionizada a un contenedor de plástico, sonicar, desgasificar y burbujear con helio. Mientras se agita adicionar lentamente solución de hidróxido de sodio para llegar a la concentración indicada. | | |
| Nota: Preparar recientemente (diario). La fase móvil preparada absorbe dióxido de carbono y produce carbonatos que modifica el tiempo de retención de la amikacina. El uso de una solución 50% (p/p) de hidróxido de sodio baja en carbonato es recomendable. | | |
| Preparación de aptitud del sistema. Preparar una solución que contenga 0.02 mg/mL de SRef - FEUM de amikacina y 0.008 mg/mL de SRef de sulfato de kanamicina, en agua. | | |
| Preparación de referencia. Disolver una cantidad de SRef de amikacina en agua para obtener una solución con una concentración de 0.02 mg/mL. | | |
| Preparación de referencia. Preparar una solución que contenga 0.02 mg/mL de SRef-FEUM de amikacina, en agua. | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Preparación de la muestra. Pasar el equivalente a 50 mg de amikacina en la muestra a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver y llevar al volumen con agua, mezclar. Transferir 10.0 mL de la solución a un matraz volumétrico de 100 mL, llevar a volumen con agua y mezclar.</p> | | |
| <p>Preparación de la muestra. Preparar una solución que contenga 0.02 mg/mL de amikacina a partir de muestra de sulfato de amikacina, en agua.</p> | | |
| <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con un detector electroquímico, un electrodo de trabajo de oro y un electrodo de trabajo de referencia de pH de plata-cloruro de plata en una precolumna empacada con L47 y una columna de 4 mm x 25 cm empacada con L47. El detector electroquímico es usado con integrador en modo amperométrico, con un rango de 300 nC, potencia total de 1.0 V, aumento de tiempo de 0.5 s. Polaridad positiva, potencia $E_1 = 0.04$ V; $t_1 = 200$ ms; $E_2 = 0.8$ V; $t_2 = 190$ ms; $E_3 = -0.08$ V; $t_3 = 190$ ms. La velocidad de flujo es de 0.5 mL/min.</p> | | |
| <p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector electroquímico, un electrodo de trabajo de oro y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata. Una columna de 4 mm x 25 cm empacada con L 47. La velocidad de flujo es de 0.5 mL/min.</p> | | |
| <p>Nota: se recomienda una precolumna empacada con L 47.</p> | | |
| <p>Programar el detector como se describe en la tabla 5.</p> | | |

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

| Dice | | | | Debe decir | Justificación* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|---------------|-------------|------------|----------------|---------------|-------------|---|------|-------|-----|---|------|-------|--------|---|------|-------|-------|---|------|-------|-----|---|------|-------|-----|---|------|-------|-----|---|------|-------|-----|--|--|
| <p>Tabla 5</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Paso</th> <th>Tiempo (s)</th> <th>Potencial (V)</th> <th>Integración</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>0.00</td> <td>+0.04</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0.30</td> <td>+0.04</td> <td>Inicio</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.50</td> <td>+0.04</td> <td>Final</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0.51</td> <td>+0.80</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0.70</td> <td>+0.80</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0.71</td> <td>+0.80</td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>0.90</td> <td>+0.80</td> <td>---</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Paso | Tiempo (s) | Potencial (V) | Integración | 1 | 0.00 | +0.04 | --- | 2 | 0.30 | +0.04 | Inicio | 3 | 0.50 | +0.04 | Final | 4 | 0.51 | +0.80 | --- | 5 | 0.70 | +0.80 | --- | 6 | 0.71 | +0.80 | --- | 7 | 0.90 | +0.80 | --- | | |
| Paso | Tiempo (s) | Potencial (V) | Integración | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.00 | +0.04 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 0.30 | +0.04 | Inicio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 0.50 | +0.04 | Final | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 0.51 | +0.80 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 0.70 | +0.80 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 0.71 | +0.80 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 0.90 | +0.80 | --- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Verificación del sistema. Desarrollar el cromatograma de la preparación de aptitud del sistema y registrar los picos como se indica en el procedimiento. Los tiempos de retención relativa son de 0.8 para la kanamicina y de 1.0 para la amikacina; la resolución, R, entre kanamicina y amikacina no es menor de 3. Desarrollar el cromatograma de la preparación de referencia y registrar los picos como se indica en el procedimiento, el factor de coileo no es mayor de 2, y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones no es mayor de 3.0 %.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Aptitud del sistema. Inyectar al cromatógrafo, por separado 20 µL de la preparación de aptitud del sistema y de la preparación de referencia, desarrollar el cromatograma y registrar los picos como se indica en el <i>Procedimiento</i>. Los tiempos de retención relativa son de 0.8 para la kanamicina y 1.0 para la amikacina; la resolución R, entre kanamicina y amikacina no es menor de 3.0. El</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| factor de coleo no es mayor de 2.0 y el coeficiente de variación para la réplica de inyecciones de la preparación de referencia no es mayor de 3.0 %. | | |
| Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo por separado volúmenes iguales de 20 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra, obtener sus cromatogramas correspondientes y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad en microgramos por miligramo de sulfato de amikacina, por medio de la siguiente fórmula: | | |
| $2500 \left(\frac{CE}{M} \right) \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)$ | | |
| <p>Donde:</p> <p>C = Cantidad en miligramos por mililitro de la SRef de amikacina en la preparación de referencia.</p> <p>E = Contenido amikacina en microgramos por miligramo señalado en la etiqueta de la SRef de amikacina.</p> <p>M = Peso en miligramos de sulfato de amikacina contenido en la preparación de la muestra.</p> <p>A_m = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma de la muestra.</p> <p>A_{ref} = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia.</p> | | |
| Procedimiento. Inyectar al cromatógrafo, por separado 20 µL de la preparación de referencia y preparación de la muestra, obtener sus correspondientes cromatogramas y calcular el área bajo los picos. Calcular la cantidad en microgramos | | |

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

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| de amikacina (C ₂₂ H ₄₃ N ₅ O ₁₃) en cada miligramo de muestra, por medio de la siguiente fórmula: | | |
| $(A_m/A_{ref})(C_{ref}/C_m)P \times F$ | | |
| Donde: | | |
| <i>A_m</i> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de muestra. | | |
| <i>A_{ref}</i> = Área bajo el pico obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. | | |
| <i>C_{ref}</i> = Concentración de SRef – FEUM de amikacina en la preparación de referencia en mg/mL. | | |
| <i>C_m</i> = Concentración de amikacina en la preparación de la muestra en mg/mL. | | |
| <i>P</i> = Potencia de la amikacina en la preparación de referencia. | | |
| <i>F</i> = Factor de conversión 1000 µg/mg | | |
| 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 0.33 UI de endotoxina por miligramo de muestra. | | |
| CONSERVACIÓN. En envases bien cerrados. Si el fármaco es estéril, el recipiente también debe ser a prueba de manipulaciones. | | |

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