

"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 mayo y hasta el 30 de junio 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*
INTERFERÓN BETA-1b		
Esta monografía aplica para interferón beta-1b biofármaco y medicamento biotecnológico. Es una formulación liofilizada de proteína recombinante no-glicosilada de interferón beta-1b, codificada por el gen de interferón beta 1 de fibroblasto humano el cual tiene actividad antiviral, anti proliferativa e inmuno-moduladoras. Éste se produce por tecnología ADN recombinante usando bacterias como células hospederas.		
<i>Figura 1. Secuencia de aminoácidos de Interferón beta-1b</i>		

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

Dice				Debe decir	Justificación*
SYNLLGFLQR	SSNFQSQKLL	WQLNGRLEYC	LKDRMNFDP		
EEIKLQQQFQ	KEDAALTIYE	MLQNIFAIFR	QDSSSTGWNE		
TIVENLLANV	YHQINHLKTV	LEEKLEKEDF	TRGKLMSSLH		
LKRYYGRIH	YLKAKEYSHC	AWTIVRVEIL	RNFYFINRLT		
GYLRN					
<i>Nota:</i> las líneas representan puentes disulfuro.					
C ₉₀₃ H ₁₃₉₉ N ₂₄₅ O ₂₅₂ S ₅ MM _r 20 000 Da					
Contiene no menos de 0.3 mg de proteína por vial, con una actividad específica de no menos de 6.4 a 10 × 10 ⁶ UI por mg de proteína.					
BIOFÁRMACO					
FABRICACIÓN					
Interferón beta-1b se produce por fermentación bacteriana en una línea celular genéticamente modificada de <i>Escherichia coli</i> , usando un proceso de fermentación de lote alimentado. Un lote de polvo liofilizado de interferón beta-1b es el material proveniente de un bloque de cuerpos de inclusión obtenido de la misma fermentación. Debido a su alta hidrofobicidad, el interferón beta-1b no puede almacenarse en estado puro y debe ser estabilizado por la adición de albúmina sérica humana o un detergente.					
APARIENCIA DEL POLVO LIOFILIZADO. Polvo blanco o ligeramente amarillo.					
APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA O DE LA SOLUCIÓN. Líquido					

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

Dice	Debe decir	Justificación*
transparente, incoloro o ligeramente amarillo y libre de partículas.		
CONTENIDO. MGA 0241, CLAR. Entre 0.25 y 0.60 mg/mL en la solución reconstituida, conforme al método validado por el fabricante.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD Deberán aplicarse una de las siguientes alternativas, comparando con una preparación de referencia. Alternativa 1: A y B. Alternativa 2: B y C.		
A. Mapeo de péptidos por Lys-C. MGA 0241, CLAR 0536. El porcentaje del pico entre el material de referencia y la muestra puede ser entre 0.5 y 1.5 por cada uno de los 9 péptidos. La diferencia del tiempo de retención entre el material de referencia y la muestra puede ser de no más de 1 min por cada uno de los 9 péptidos. En la mezcla del material de referencia y la muestra se observa solo un pico para cada uno de los 9 péptidos. Ningún nuevo pico está presente entre el material de referencia y la muestra.		
B. Actividad específica. Entre 25.0-50.0 MUI/mg conforme al método validado por el fabricante.		
C. MGA 0311, Electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS. Debe mostrar una banda que corresponda al peso molecular aparente de la preparación de referencia.		
Condiciones reductoras No más de 94 % del monómero de interferón beta-1b. No más de 4 % de fragmentos de bajo peso		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>molecular. No más de 1 % del oligómero del interferón beta-1b. Comparable al material de referencia.</p> <p>Condiciones no reductoras No más de 91 % del monómero de interferón beta-1b. No más de 3 % de fragmentos de alto peso molecular. No más de 5 % del dímero del interferón beta-1b. No más de 8 % del oligómero del interferón beta-1b. Comparable al material de referencia.</p>		
<p>PUREZA. MGA 0241, CLAR-FR. No menos de 90 % del pico del monómero. No más de 4 % del pico del oligómero. Comparable al material de referencia (la diferencia del tiempo de retención del pico del monómero es de ± 0.3 min).</p>		
<p>PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. No más de 5 %.</p>		
<p>PROTEÍNAS TOTALES. MGA 0611. De 10 a 15 mg de proteína por mililitro.</p>		
<p>PROTEÍNAS DERIVADAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA. Determinar conforme al método validado por el fabricante.</p>		
<p>CONTENIDO DE ADN DERIVADO DEL VECTOR Y DE LA CÉLULA HOSPEDERA. No más de 100 pg/dosis.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 1 UE por miligramo de interferón.</p>		
<p>LÍMITES MICROBIANOS. No más de 10 UFC/mg.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, Valoración directa. No más de 10 % (en el liofilizado).</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 7.1 y 8.1.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ACTIVIDAD BIOLÓGICA. Entre 80 a 125 % de la actividad estipulada. Los límites de confianza (P=0.95): 64-156 % de la actividad determinada.</p>		
<p>POTENCIA. <i>Inhibición de efecto citopático.</i> De 20.5 a 50 MUI/mg. Determinar conforme al método validado por el fabricante. Por definición se ha aceptado la Unidad Internacional (UI) de interferón como "la cantidad de Interferón necesaria para inhibir un 50 % del efecto citopático que produce un virus sobre un cultivo de células específicas".</p>		
<p>ALMACENAMIENTO. De 2 °C a 8 °C, en PETG transparente (Glicol Tereftalato de Polietileno) con tapón de tornillo de polietileno blanco de alta densidad.</p>		
<p>MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO</p>		
<p>DESCRIPCIÓN Vial con suficiente polvo liofilizado de Interferón beta-1b para brindar una potencia entre 6.4 y 10 MUI, junto con una jeringa pre-llenada de solución de Cloruro de Sodio como diluyente. Tomando en cuenta la estructura proteica del Interferón beta-1b, se debe tener cuidado con las condiciones de manufactura. Debido a su labilidad y la necesidad de mantener la actividad biológica de la proteína, los excipientes usados en la formulación y las condiciones de manufactura deben ser cuidadosamente considerados. En todas estas etapas se deben evitar reacciones de degradación, por lo que durante la producción de la sustancia del o de la producción de la solución granel deben tenerse en cuenta la temperatura y</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>velocidad de agitación. Cambios drásticos en estos parámetros podrían dañar la estructura tridimensional haciéndola perder su actividad biológica, cambiar sus propiedades hidrodinámicas y decreciendo su solubilidad. Antes de su liberación, el lote se somete a las siguientes pruebas:</p>		
<p>APARIENCIA DE POLVO LIOFILIZADO. Polvo blanco o ligeramente amarillento</p>		
<p>APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA. Líquido transparente e incoloro o ligeramente amarillento, libre de partículas visibles. No más de 2 000 partículas por vial > 10 µm. No más de 200 partículas por vial > 25 µm.</p>		
<p>ENSAYO DE IDENTIDAD. <i>Inmunodetección en membrana.</i> Reacción positiva con anticuerpo específico. Se observa una banda principal con la misma intensidad y posición del estándar.</p>		
<p>PROTEÍNAS TOTALES. <i>MPB 0860 o MPB 0840.</i> Entre 10 a 15 mg de proteína total por mililitro. Reconstituir de acuerdo a las instrucciones del fabricante.</p>		
<p>CONCENTRACIÓN DE INTERFERÓN EN SOLUCIÓN RECONSTITUIDA. <i>MGA 0241, CLAR.</i> Entre 0.20 y 0.30 mg/mL. Fase móvil A. 0.1 % v/v TFA en agua purificada. Fase móvil B. 0.1 % v/v TFA en acetonitrilo. Preparación de referencia y de la muestra. Diluir la muestra y referencia por separado en agua purificada para obtener una concentración de 0.1 µg/µL de cada una.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*																												
<p>Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector UV a 215 nm. Columna de 25 cm x 4.6 mm con fase estacionaria L26. Temperatura de 25 °C. Velocidad de flujo de 1 mL/min. Programar el cromatógrafo como se indica a continuación:</p>																														
<p><i>Tabla 1. Gradientes</i></p>																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Flujo (mL/min)</th> <th>% de fase móvil A</th> <th>% de fase móvil B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>52</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1</td> <td>52</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>1</td> <td>41</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>1</td> <td>10</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>1</td> <td>52</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>1</td> <td>52</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% de fase móvil A	% de fase móvil B	0	1	52	48	5	1	52	48	25	1	41	59	30	1	10	90	35	1	52	48	40	1	52	58		
Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	% de fase móvil A	% de fase móvil B																											
0	1	52	48																											
5	1	52	48																											
25	1	41	59																											
30	1	10	90																											
35	1	52	48																											
40	1	52	58																											
<p>Procedimiento. Inyectar por separado 100 mL de la preparación de referencia y 100 mL de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las áreas de los picos respuesta. Calcular la concentración de interferón en la solución reconstituida.</p>																														
<p>SEGURIDAD. Sin síntomas tóxicos. La muestra cumple con los requerimientos si todos los animales sobreviven a la prueba, no presentan signos de enfermedades y el peso de los animales al término del periodo de estudio no es menor a su</p>																														

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>valor al inicio del mismo. Si un ratón y/o cobayo muere o muestra signos de enfermedad, repetir la prueba en la especie correspondiente. La muestra cumple con la prueba si ninguno de los animales en el segundo grupo muere, muestra signos de enfermedad o pérdida de peso después de siete días.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 316. No más de 30 unidades de endotoxina por vial. Reconstituir de acuerdo a las instrucciones del fabricante.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>MANITOL. Cumple las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>AGUA. MGA 0041, <i>Valoración directa.</i> No más de 4 %.</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 7.1 y 8.10.</p>		
<p>OSMOLALIDAD. MGA 0621. Cumple las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>POTENCIA. MPB 0506, <i>Efecto citopático.</i> No menos de 80 % y no más de 125 % de la actividad establecida (6.40-10.0 MUI/mL). Los límites de confianza (P=0.95) no son menores de 64 % y no mayores a 156 % de la actividad estimada.</p>		
<p>ALMACENAMIENTO El producto terminado se almacena entre 2 y 8 °C en cámara fría y se controla mediante el registro de temperatura, en su empaque secundario, protegido de la luz.</p>		
<p>ETIQUETADO La etiqueta debe contener:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
- El contenido de interferón beta-1b en miligramos por mililitro - La actividad antiviral en unidades internacionales por mililitro.		

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

CONSULTA