

"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*
RITUXIMAB		
Esta monografía aplica tanto al biofármaco como al medicamento biotecnológico.		
El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino, genéticamente modificado, dirigido contra el antígeno CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B normales y transformados. Este anticuerpo kappa IgG1 contiene regiones variables murinas en las cadenas ligera y pesada, además de regiones constantes en la cadena pesada gamma 1 humana y en la cadena ligera kappa. El Rituximab está compuesto de dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 213 aminoácidos.		
CADENA PESADA QUIMÉRICA DE RITUXIMAB		
QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYFT SYNMHVVKQT PGRGLEWIGA IYPGNGDSY NQKFKGKATL TADKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCARST YGGDWYFNV WGAGTTVTVS		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
AASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYLSLSSV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKAE PKSCDKHTC PPCAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNNH TQKSLSLSPG K		
CADENA LIGERA QUIMÉRICA DE RITUXIMAB		
QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIHWFQQKPG SSPKPWYIAT SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRVEAE DAATYQCQQW TSNPPTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC		
C ₆₄₁₆ H ₉₈₇₄ N ₁₆₈₈ O ₁₉₈₇ S ₄₄ Peso molecular aproximado 144 187 Da [174722-31-7] Tiene una potencia medida de no menos de 80.0 % y no más de 125.0 % de la potencia establecida.		
SUSTANCIA DE REFERENCIA. Rituximab. Cuando la sustancia de referencia no se encuentre de manera comercial, se podrá utilizar una referencia de trabajo que esté extensamente caracterizada y que cumpla con los criterios establecidos en esta monografía.		
DESCRIPCIÓN. Solución clara, incolora o ligeramente amarilla.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A. Mapeo peptídico. <i>MGA 0241, CLAR 0536.</i> Nota: se puede omitir la prueba en el medicamento biotecnológico, sólo si se realizó en el biofármaco. Analizar el material a probar mediante una técnica cromatográfica capaz de resolver los péptidos generados a partir de una solución digerida con tripsina. La digestión se realiza bajo condiciones reductoras y proporciona no menos del 80 % de la proteína digerida. El método analítico utilizado proporciona un mínimo de 90 % de cobertura de la secuencia de la proteína. Solución de referencia. Digerir y diluir una porción de la SRef de Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de la muestra. Digerir y diluir una cantidad de Rituximab en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal de Rituximab similar a la de la solución de referencia. Solución control. Digerir y diluir una porción de un control adecuado (anticuerpo monoclonal diferente a Rituximab, por ejemplo trastuzumab) en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal del control que sea similar a la de la solución de referencia. Nota: las soluciones de digestión descritas en la solución de referencia, la solución de muestra y la solución control se realizan al mismo tiempo, utilizando el mismo lote de reactivos y concentraciones. Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante. Requisitos de desempeño del sistema</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Especificidad. El perfil de péptidos obtenido a partir de la solución control es diferente del obtenido a partir de la solución de referencia.</p> <p>Análisis</p> <p>Muestras. Solución de referencia y solución de muestra.</p> <p>Los perfiles de péptidos obtenidos a partir de la solución de referencia se comparan de manera visual con la solución de muestra.</p> <p>Criterios de aceptación. El perfil de péptidos obtenido a partir de la solución de referencia y de la solución de muestra, muestran al menos 15 péptidos, con el fin de garantizar que la digestión fue eficiente. Los tiempos de retención de los picos de la solución de muestra no difieren de los tiempos de retención de los picos correspondientes en la solución de referencia por más de 0.2 min.</p>		
<p>B. Enfoque isoelectrico capilar. MGA 0312.</p> <p>Nota: se puede omitir la prueba en el medicamento biotecnológico, sólo si se realizó en el biofármaco.</p> <p>Analizar Rituximab utilizando un procedimiento de enfoque isoelectroforético capilar que utiliza un amplio rango de anfolitos (rango de punto isoelectrico de 3.0 – 10.0).</p> <p>Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado.</p> <p>Solución de la muestra. Diluir una cantidad de Rituximab en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución de referencia.</p> <p>Solución control. Diluir una cantidad de otra</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>proteína (como ASB u otro monoclonal) en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución de referencia.</p> <p>Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema</p> <p>Especificidad. El punto isoeléctrico obtenido a partir de la solución de referencia está entre 9.1 y 9.5. El punto isoeléctrico obtenido a partir de la solución control debe ser diferente del punto isoeléctrico obtenido de la solución de referencia.</p> <p>Análisis</p> <p>Muestras. Solución de referencia y solución de la muestra.</p> <p>Comparar el punto isoeléctrico a partir de la solución de muestra y la solución de referencia.</p> <p>Criterios de aceptación. El punto isoeléctrico (pI) del pico principal obtenido a partir de la solución de la muestra no difiere por más de 0.2 unidades de pI del pico correspondiente a partir de la solución de referencia.</p>		
<p>C. Bioensayo</p> <p>Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado</p> <p>Solución de la muestra. Rituximab diluido en un diluyente adecuado similar al de la solución de referencia.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema y</p> <p>Análisis. Proceder como se indica en el ensayo para la <i>Potencia</i>.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Criterios de aceptación El anticuerpo induce citotoxicidad dependiente de complemento.</p>		
<p>POTENCIA [ENSAYO DE CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DEL COMPLEMENTO (CDC)] Determinar la potencia utilizando una línea celular positiva al receptor CD20 (p. Ej. WIL2-S, Raji o Daudi). Realizar la comparación de una serie de diluciones de la solución de muestra con una serie de diluciones de la solución de referencia. Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de la muestra. Rituximab en un diluyente adecuado para tener una concentración nominal similar a la SRef. Solución de control. Diluir una cantidad de una proteína adecuada (como ASB) en un diluyente apropiado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución de referencia. Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante. Requisitos de desempeño del sistema Especificidad La solución de referencia proporciona una respuesta positiva significativa y la solución control no muestra respuesta. Repetibilidad: No más de 10.0 % de la desviación estándar relativa. Precisión intermedia: No más de 15.0 % de la desviación estándar relativa. Linealidad: Graficar la potencia medida contra la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>potencia esperada. La R2 es no menor a 0.95. Nota: la pendiente debe ser no menor a 0.8. Exactitud: Recuperación enriquecida 85.0 – 115.0 % Rango: La región lineal de la curva de calibración se extiende por debajo de 85 y sobre 125 %. Análisis Muestras: Solución estándar y solución de muestra. La potencia relativa de la solución de muestra se calcula con respecto a la solución de referencia utilizando un método adecuado de líneas paralelas, utilizando límites de confianza del 95 %. (Estadística para ensayos biológicos de la FEUM, numeral 4.2). Criterios de aceptación Potencia promedio.80.0 – 125.0 % de la potencia relativa establecida a partir de un mínimo de 3 determinaciones independientes. Nota: medir tantas soluciones de muestra independientes como sea necesario para la determinación de los límites de confianza del 95.0 %.</p>		
<p>PERFIL DE N-GLICANOS. MGA 0241, CLAR. Nota: se puede omitir la prueba en el medicamento biotecnológico, sólo si se realizó en el biofármaco. Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de la muestra. Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de aptitud del sistema. Utilizar un</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>estándar comercial que contenga M5, G0, G0F, G1, G1F, G1F', G2, G2F y algún glicano sialidado en un diluyente adecuado.</p> <p>Solución control. Utilizar una proteína no glicosilada en un diluyente adecuado.</p> <p>Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema</p> <p>Nota: identificar los picos comparando sus tiempos de migración con los tiempos de los estándares comerciales (M5, G0, G0F, G1, G1F, G1F', G2, G2F y algún glicano sialidado) y confirmar su identidad a través de digestiones con exoglicosidasas específicas.</p> <p>Especificidad</p> <p>Perfil de los picos: El perfil obtenido a partir de la solución de adecuabilidad del sistema muestra picos prominentes para G0, G0F, G1, G1F, G1F', G2 y G2F.</p> <p>Resolución: No menos de 1.0 entre los picos de glicanos G0 G0F y G2-G2F a partir de la solución de adecuabilidad del sistema.</p> <p>Control negativo: La solución control no muestra picos de glicano.</p> <p>Nota: los siguientes criterios son con respecto al pico de G0F en la solución estándar.</p> <p>Precisión</p> <p>Repetibilidad: No más de 4.0 % de la desviación estándar relativa.</p> <p>Precisión intermedia: No más 5.0 % de la desviación estándar relativa.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Exactitud: Probabilidad no menos de 0.95 para 90.0 – 110.0 %.</p> <p>Linealidad: R2 No menos de 0.98.</p> <p>Intervalo: 80 a 120 % del criterio de aceptación</p> <p>Análisis</p> <p>Muestras. Solución de referencia y solución de la muestra.</p> <p>Calcular el porcentaje de los oligosacáridos M5, G0, G0F, G1, G1F, G1F', G2, G2F y glicanos sialidados en la solución de la muestra.</p> <p>Criterios de aceptación: Suma de todos los oligosacáridos con galactosa: No menos de 35 %.</p> <p>Suma de todos los glicanos altos en manosa: No más del 10 %. Suma de todos los glicanos sialidados: No más del 5 %.</p>		
<p>CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO CATIONICO. MGA 0241, CLAR.</p> <p>Solución de referencia. SRef de Rituximab tratado con carboxipeptidasa, en un diluyente adecuado.</p> <p>Solución de la muestra. Rituximab tratado con carboxipeptidasa, en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución de referencia.</p> <p>Solución de resolución. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado sin tratamiento con carboxipeptidasa.</p> <p>Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema</p> <p>Especificidad</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Perfil del pico: El cromatograma obtenido a partir de la solución de resolución muestra la presencia de una variante de lisina (K1) cuando se compara con la solución de referencia.</p> <p>Resolución: No menos de 1.5 entre el pico principal (K0) y el pico de variante de lisina (K1).</p> <p>Nota: los siguientes criterios son con respecto al pico principal (K0).</p> <p>Precisión</p> <p>Repetibilidad: No más de 2.0 % de la desviación estándar relativa.</p> <p>Precisión intermedia: No más de 4.0 % de la desviación estándar relativa.</p> <p>Exactitud: Probabilidad No menos de 0.95 a 95.0 – 105.0 %.</p> <p>Linealidad: R2 no menos de 0.99.</p> <p>Rango: 80 al 120 % del criterio de aceptación.</p> <p>Análisis</p> <p>Muestras. Solución de muestra y solución de referencia.</p> <p>Calcular el porcentaje de variantes ácidas y básicas en la solución de la muestra.</p> <p>Criterios de aceptación. Variantes ácidas: No más de 25 %. Variantes básicas: No más de 25 %.</p>		
<p>IMPUREZAS</p>		
<p>ELECTROFORESIS CAPILAR-SDS (BAJO CONDICIONES REDUCTORAS) MGA 0311.</p> <p>Analizar Rituximab utilizando un método electroforético capaz de dar separación en el rango de 10 – 250 kDa seguido por detección UV mediante un procedimiento de normalización.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado.</p> <p>Solución de la muestra. Rituximab en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución de referencia.</p> <p>Solución de cadena pesada no glicosilada (CPNG). Combinar una porción de solución de referencia con enzima PNGasa F bajo condiciones adecuadas para alcanzar al menos una desglicosilación del 95 %.</p> <p>Solución de resolución. CPNG al 2.0 % enriquecida en solución de referencia.</p> <p>Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante, bajo condiciones reductoras.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema</p> <p>Especificidad. El electroferograma obtenido a partir de la solución de referencia incluye al menos dos picos: uno correspondiente al fragmento de cadena ligera y otro correspondiente al fragmento de la cadena pesada. Puede presentar un tercer pico correspondiente a la CPNG.</p> <p>Resolución: No menos de 1.5 entre la CPNG y los picos de cadena pesada, solución de resolución.</p> <p>Nota: los siguientes criterios son con respecto al pico de CPNG en la solución de referencia.</p> <p>Precisión</p> <p>Repetibilidad: No más de 2.0 % de la desviación estándar relativa.</p> <p>Precisión intermedia: No más de 4.0 % de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>desviación estándar relativa. Exactitud: Probabilidad de menos de 0.95 a 90.0 – 110.0 %. Linealidad: R2 no menos de 0.99. Intervalo: 1.0 – 4.0 %. Análisis Muestras. Solución estándar y Solución de muestra. Calcular el porcentaje de CPNG en la solución de la muestra. Criterios de aceptación. Impureza de CPNG: No más de 2.0 %.</p>		
<p>ELECTROFORESIS CAPILAR-SDS (BAJO CONDICIONES NO REDUCTORAS) MGA 0311. Analizar Rituximab utilizando un método electroforético capaz de dar separación en el rango de 10 – 250 kDa seguido por detección UV mediante un procedimiento de normalización. Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de la muestra. Rituximab en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la de la solución estándar. Solución de CPNG. Combinar una porción de solución estándar con una enzima PNGasa bajo condiciones adecuadas para alcanzar al menos una glicosilación de 95 %. Solución de resolución. CPNG al 2.0 % enriquecida en solución estándar bajo condiciones reductoras.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante, bajo condiciones no reductoras.</p> <p>Requisitos de desempeño del sistema Especificidad: La solución de referencia contiene un pico principal que corresponde a Rituximab. El electroferograma obtenido con la SRef incluye al menos dos picos: uno correspondiente al fragmento de cadena ligera y otro correspondiente al fragmento de la cadena pesada. Puede presentar un tercer pico correspondiente a la CPNG.</p> <p>Resolución: No menos de 1.5 entre los picos CPNG y de la cadena pesada de la solución de resolución.</p> <p>Nota: los siguientes criterios son con respecto al pico de cadena ligera en la SRef.</p> <p>Precisión Repetibilidad: No más de 2.0 % de la desviación estándar relativa. Precisión intermedia: No más de 4.0 % de la desviación estándar relativa. Exactitud: Probabilidad no menos de 0.95 a 90.0 – 110.0 %. Linealidad: R2 no menos de 0.99. Intervalo: 1.0 – 4.0 %.</p> <p>Análisis Muestras. Solución estándar y solución de muestra Calcular el porcentaje de impurezas en la solución de muestra.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Criterios de aceptación. Suma de impurezas de bajo peso molecular: No más de 8.0 %.</p>		
<p>CROMATOGRAFÍA POR EXCLUSIÓN DE TAMAÑO. MGA 0241, CLAR. Solución de referencia. SRef de Rituximab en un diluyente adecuado. Solución de la muestra. Rituximab en un diluyente adecuado para obtener una concentración nominal similar a la solución de referencia. Solución de resolución. Diluir SRef de Rituximab en agua para obtener una solución de 1.0 mg/mL, incubar bajo luz UV (a 254 nm) durante 2 h. Sistema analítico. Utilizar un procedimiento validado por el fabricante. Requisitos de desempeño del sistema Especificidad Perfil de picos: El cromatograma obtenido a partir de la solución de resolución presenta al menos un pico de alto peso molecular (APM) que eluye antes del pico principal. Resolución: no menos de 1.5 entre el pico APM más cercano al pico principal. Nota: los siguientes criterios son con respecto al pico principal. Precisión Repetibilidad: No más de 4.0 % de la desviación estándar relativa. Precisión intermedia: No más de 4.0 % de la desviación estándar relativa. Exactitud: Probabilidad no menos de 0.95 para</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>90.0 – 110.0 %. Linealidad: R2 no menos de 0.99. Intervalo: 1.0 – 4.0 %.</p> <p>Análisis Muestras. Solución de referencia y solución de muestra. Calcular el porcentaje de impurezas de APM en la solución de la muestra. Criterios de aceptación. Impurezas individuales: No más de 1.0 %. Impurezas totales: No más de 2.0 %.</p>		
<p>IMPUREZAS RELACIONADAS CON EL PROCESO Nota: se puede omitir la prueba en el medicamento biotecnológico, sólo si se realizó en el biofármaco. Proteína A. No más de 10 ppm. Proteínas de células hospedera. No más de 100 ppm. ADN de células hospederas. No más de 10 ng/dosis.</p>		
<p>LÍMITES MICROBIANOS. MGA 0571. <i>Biofármaco.</i> La cuenta total de microorganismos aerobios no es mayor de 1 UFC/mL.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. El medicamento biotecnológico debe ser estéril.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 0.1 UI de endotoxina por miligramo de Rituximab.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. Almacenar entre 2 y 8 ° C en un envase hermético.</p>		

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