

"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](mailto: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*
<b>SOMATROPINA</b>		
La somatropina es producida por un método basado en tecnología de ADN recombinante. La somatropina es una proteína de 191 residuos de aminoácidos, con la estructura primaria de la hormona de crecimiento producida por la glándula pituitaria humana y presenta la siguiente secuencia de aminoácidos:		
<i>Figura 1. Secuencia de aminoácidos de somatropina.</i>		
<pre> FPTIPLSRLF  DNAMLRHRL  HQLAFDTYQE  FEEAYIPKEQ KYSFLQNPQT  SLCFSESIPT  PSNREETQKQ  SNLELLRISL LLIQSWLEPV  QFLRSVFANS  LYGASDSNV   YDLLKDLLEEG IQTLMGRLED  GSPRTGQIFK  QTYSKFDTNS  HND DALLKNY GLLYCFRKDM  DKVETFLRIV  QCRSVEGSCG  F                     </pre>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub> MM 22125</p>		
<p>Contiene entre 91.0 y 105.0 % de la sustancia anhidra o de la solución concentrada de somatropina indicada en la etiqueta. La solución concentrada puede contener sales amortiguadoras y otras sustancias auxiliares. Por convención, con el propósito de etiquetado en las preparaciones de somatropina, se considera que 1 mg de somatropina anhidra (C<sub>990</sub>H<sub>1528</sub>N<sub>262</sub>O<sub>300</sub>S<sub>7</sub>) es equivalente a 3.0 UI de actividad biológica. Durante el desarrollo del proceso de fabricación debe demostrarse que se obtiene un producto con actividad biológica no menor de 2.5 UI/mg, utilizando un bioensayo validado, basado en la promoción de crecimiento.</p>		
<b>BIOFÁRMACO</b>		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco o casi blanco o solución incolora, clara o ligeramente turbia.		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b> Deberán aplicarse una de las siguientes alternativas, comparando con una preparación de referencia: Alternativa 1: A y C. Alternativa 2: B y C.</p>		
<p><b>A. Electroforesis capilar. MGA 0312.</b> Como se describe en la prueba para <i>Variantes de carga</i> con las siguientes modificaciones: Inyección: preparación de la muestra 2 bajo presión o vacío, empleando la siguiente secuencia, inyección de muestra durante al menos 3 s, luego</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la solución amortiguadora de inyección CZE durante 1 s. En el electroferograma resultante se observa solamente un pico principal, que corresponde a la somatropina.</p>		
<p><b>B. MGA 0241, CLAR.</b> Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de proteínas relacionadas. El pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra es similar en el tiempo de retención y tamaño al pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia.</p>		
<p><b>C. Mapeo de péptidos. MGA <del>0241</del>, <del>CLAR-0536</del>.</b> El perfil del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia. <b>Preparación de referencia.</b> Preparar al mismo tiempo que la muestra y siguiendo el mismo procedimiento, empleando SRef de somatropina en lugar de la sustancia a examinar. <b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la sustancia a examinar o diluir la solución concentrada para obtener una concentración de 2.0 mg/mL de somatropina en una solución amortiguadora 0.05 M <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5 y transferir 1.0 mL a un tubo de polipropileno. Preparar una solución de 1 mg/mL de tripsina para mapeo de péptidos en solución amortiguadora (SA) 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5 y adicionar 30 µL de esta solución a la solución de la sustancia que va a ser examinada. Tapar el tubo y colocarlo en un baño de agua a 37 °C durante 4 h.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*															
<p>Retirar del baño de agua y detener inmediatamente la reacción, por ejemplo por medio de congelación. Si se analiza inmediatamente usando un inyector automático, mantener la temperatura entre 2 y 8 °C.</p> <p><b>Nota:</b> para el caso de la solución concentrada si no se logra una concentración de 2 mg/mL de somatropina, se puede utilizar una relación proteína-enzima similar (microgramos de tripsina por miligramo de somatropina).</p> <p><b>Fase móvil 1.</b> Diluir 1.0 mL de ácido trifluoroacético a 1 000 mL con agua.</p> <p><b>Fase móvil 2.</b> A 100 mL de agua adicionar 1 mL de ácido trifluoroacético y diluir a 1 000 mL con acetonitrilo para cromatografía y mezclar.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 214 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 (5 a 10 µm) y tamaño de poro de 30 nm, temperatura 30 °C, velocidad de flujo de 1 mL/min. Volumen de inyección de 100 µL.</p> <p>Programar el cromatógrafo de acuerdo con la siguiente tabla:</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil 1 % (v/v)</th> <th>Fase móvil 2 % (v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-20</td> <td>100 → 80</td> <td>0 → 20</td> </tr> <tr> <td>20-40</td> <td>80 → 75</td> <td>20 → 25</td> </tr> <tr> <td>40-65</td> <td>75 → 50</td> <td>25 → 50</td> </tr> <tr> <td>65-70</td> <td>50 → 20</td> <td>50 → 80</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil 1 % (v/v)	Fase móvil 2 % (v/v)	0-20	100 → 80	0 → 20	20-40	80 → 75	20 → 25	40-65	75 → 50	25 → 50	65-70	50 → 20	50 → 80		
Tiempo (min)	Fase móvil 1 % (v/v)	Fase móvil 2 % (v/v)															
0-20	100 → 80	0 → 20															
20-40	80 → 75	20 → 25															
40-65	75 → 50	25 → 50															
65-70	50 → 20	50 → 80															

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Los cromatogramas obtenidos con la preparación de referencia y de la muestra son similares entre sí y con el cromatograma proporcionado con la SRef de somatropina digerida.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. No más de 6.0 %. Emplear el método de normalización de áreas. Mantener las preparaciones a temperatura de 2 a 8 °C y utilizarlas dentro las siguientes 24 horas. Si se emplea inyector automático, mantenerlo a una temperatura de entre 2 a 8 °C.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de SRef de somatropina para obtener una concentración de 2.0 mg/mL en una solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5.</p> <p><b>Preparación de la referencia de resolución.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef mezcla de resolución de somatropina/ desamidomatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5 para obtener una concentración de 2 mg/mL de somatropina.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la sustancia a examinar a una concentración de 2.0 mg/mL de somatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5. En caso de no obtener la concentración de 2.0 mg/mL, ajustar el volumen de inyección para que el análisis se realice con una cantidad equivalente de somatropina.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Fase móvil.</b> Mezcla 29:71 (v/v) de propanol, solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 220 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada al tope con L26 (5 µm) y tamaño de poro de 30 nm; con una precolumna saturadora de sílice colocada entre la bomba y la válvula del inyector. Temperatura de la columna a 45 °C, velocidad de flujo de 0.5 mL/min y volumen de inyección de 20 µL.</p> <p><b>Preacondicionamiento de la columna.</b> Enjuagar con 200 a 500 mL de una solución al 0.1 % (v/v) de ácido trifluoroacético en una solución al 50 % (v/v) de acetonitrilo; repetir si es necesario para mejorar el funcionamiento de la columna. El tiempo de retención de la somatropina deberá ser cerca de 33 min. Si es necesario, ajustar la proporción de propanol en la fase móvil.</p> <p>El tiempo de retención relativo entre la somatropina y la desamidosomatropina deberá ser cerca de 0.85.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> El cromatograma obtenido con la referencia de resolución, deberá tener un factor de simetría entre 0.9 y 1.8 para el pico de la somatropina y una resolución no menor de 1.0 entre los picos de la desamidosomatropina y somatropina.</p>		
<p><b>DÍMEROS Y AGREGADOS DE ALTO PESO MOLECULAR. MGA 0241, CLAR.</b> Cromatografía por exclusión de tamaño, emplear el método de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>normalización de áreas. La suma de los picos con tiempo de retención menor que el del pico principal no es mayor del 4.0 %.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de somatropina en una solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0 y diluir con la misma solución para obtener una concentración de 1.0 mg/mL.</p> <p><b>Preparación de referencia de resolución.</b> Colocar un vial de la SRef de somatropina en una estufa a 50 °C durante el tiempo suficiente para generar 1 a 2 % del dímero (típicamente entre 12 y 24 h). Disolver el contenido en una solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0 y diluir con la misma solución para obtener una concentración de 1.0 mg/mL.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Preparar una solución de la sustancia a examinar o diluir en el caso de la solución concentrada para obtener una concentración de 1.0 mg/mL de somatropina en solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0.</p> <p><b>Fase móvil.</b> Mezcla 3:97 (v/v) de 2-propanol:solución amortiguadora de fosfatos 0.063 M a pH 7.0, filtrar y desgasificar.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 214 nm, columna de 7.8 mm × 30 cm, empacada con sílica gel hidrofílica para cromatografía de un grado apropiado para fraccionamiento de proteínas globulares de masa molecular relativa entre 5 000</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>y 150 000, velocidad de flujo 0.6 mL/min, volumen de inyección 20 µL. El tiempo de retención del monómero de somatropina debe ser de 12 a 17 min. El tiempo de retención relativo de los agregados de alto peso molecular respecto al monómero debe ser cerca de 0.65 y para el dímero de somatropina cerca de 0.9.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> En el cromatograma de la referencia de resolución, la relación pico a valle no es menor de 2.5.</p>		
<p><b>VARIANTES DE CARGA.</b> MGA 0312, <i>Electroforesis capilar.</i> Formas desamidadas no más de 5.0 %, cualquier otra impureza: para cada impureza no más de 2.0 %, total: no más del 10.0 %.</p> <p><b>Preparación de referencia.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef de somatropina en agua y diluir con el mismo disolvente para obtener una concentración de 1 mg/mL.</p> <p><b>Preparación de la muestra 1.</b> Una solución de la sustancia a examinar a una concentración de 1 mg/mL de somatropina.</p> <p><b>Preparación de la muestra 2.</b> Mezclar volúmenes iguales de la preparación de la muestra 1 y la preparación de referencia.</p> <p><b>Solución amortiguadora CZE.</b> Solución de fosfato de amonio 13.2 g/L, ajustado a pH 6 con ácido fosfórico y filtrado.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Capilar de sílice fundido, longitud efectiva de 70 cm × 50 µm, temperatura 30 °C, detector UV a 200 nm, mantener el</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>automuestreador a 4 °C durante el análisis.</p> <p><b>Precondicionamiento del capilar.</b> Enjuagar con hidróxido de sodio 1 M durante 20 min, posteriormente con agua durante 10 min y con la solución amortiguadora CZE por 20 min. Enjuague entre corridas. Con hidróxido de sodio 0.1 M durante 2 min y con la solución amortiguadora CZE durante 6 min.</p> <p><b>Nota:</b> los tiempos de enjuague pueden ser ajustados de acuerdo a la longitud del capilar y equipo utilizado.</p> <p><b>Procedimiento.</b> Inyectar con presión o vacío la preparación de la muestra 1 y la preparación de referencia de acuerdo a la siguiente secuencia: muestra durante al menos 3 s enseguida la solución amortiguadora CZE durante 1 s. El tiempo de inyección y la presión pueden adaptarse para cumplir con los criterios para la aptitud del sistema. Para la migración aplicar un campo de fuerza de 217 V/cm (20 kV para capilares de longitud total de 92 cm) durante 80 min, empleando la solución amortiguadora CZE como electrolito en ambos reservorios de amortiguador. La migración relativa de las formas desamidadas con respecto a somatropina debe estar entre 1.02 a 1.11.</p> <p><b>Aptitud del sistema.</b> Realizar con la preparación de referencia, el electroferograma obtenido es similar al electroferograma de la somatropina entregado con la SRef de somatropina; donde son claramente visibles 2 picos (<math>I_1</math>, <math>I_2</math>) que eluyen antes del pico principal y al menos 2 picos (<math>I_3</math>, <math>I_4</math>) que</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>eluyen después del pico principal. <b>Nota:</b> el pico I<sub>2</sub> corresponde a la forma truncada y el pico I<sub>4</sub> corresponde a la forma desamidada, eluyendo como un pico doble.</p>		
<p><b>LÍMITES MICROBIANOS. MGA 0571.</b> Cuenta aeróbica total no más de 300 UFC/g para presentación sólida del biofármaco (polvo liofilizado). No más de 5 UFC/mL para la presentación líquida del biofármaco. Cumple con los criterios para los microorganismos específicos.</p>		
<p><b>AGUA. MGA 0041, Titulación directa.</b> No más del 10 % para el producto liofilizado.</p>		
<p><b>pH. MGA 0701.</b> Entre 6.2 a 7.4.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> No más de 5 UI de endotoxinas por miligramo de somatropina, si se va a emplear en la fabricación de preparaciones parenterales sin posterior procedimiento para eliminación de endotoxinas bacterianas. La somatropina cumple con los siguientes requisitos adicionales:</p>		
<p><b>PROTEÍNAS DERIVADAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA.</b> No más de 10 ppm cuando se emplea un ensayo por ELISA.</p>		
<p><b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b> Realizar por cromatografía de exclusión de tamaño como se describe en la prueba de <i>Dímeros y agregados de alto peso molecular</i> descrita en el biofármaco de somatropina. Calcular el contenido de somatropina a partir del contenido declarado en la SRef de somatropina.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>CONSERVACIÓN.</b> En contenedores herméticos a temperatura de 2 y 8 °C. Si la sustancia es estéril, guardar en contenedor estéril, hermético y resistente. Para el caso de la solución concentrada en contenedores herméticos a temperatura menor o igual a -20 °C, evitar ciclos de congelación/descongelación repetidos. Si la solución es estéril, guardar en contenedor estéril, hermético y resistente.</p>		
<p><b>MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO (SOMATROPINA INYECTABLE)</b></p>		
<p>Liofilizado estéril de somatropina con uno o más amortiguador apropiado y sustancias estabilizantes. Contiene entre 89.0 y 110.0 % de la cantidad de somatropina indicada en el marbete. (<b>Nota:</b> un miligramo de somatropina anhidra es equivalente a 3.0 UI de actividad biológica).</p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco o casi blanco. La somatropina inyectable cumple los requisitos de <i>Preparaciones parenterales</i>, así como los siguientes requisitos adicionales.</p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b> Solo si no se realizaron en el biofármaco, cumplir con las alternativas descritos en la sección de Biofármaco: Alternativa 1: A y C. Alternativa 2: B y C.</p>		
<p><b>ESTERILIDAD. MGA 0381, Método de filtración por membrana.</b> Cumple los requisitos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS.</b> MGA 0316. No más de 5 UI de endotoxinas por miligramo de somatropina.</p>		
<p><b>AGUA.</b> MGA 0041, <i>Titulación directa.</i> No más del 3.0 % a menos que otro dato se justifique y autorice.</p>		
<p><b>PUREZA CROMATOGRÁFICA.</b> MGA 0241, CLAR. No más del 12.0 % de impurezas totales. Proceder como en la prueba de <i>Dímeros y agregados de alto peso molecular</i> en el biofármaco de somatropina.</p>		
<p><b>DÍMEROS Y AGREGADOS DE ALTO PESO MOLECULAR.</b> MGA 0241, CLAR. La suma de los picos con tiempo de retención menor que el del pico principal no es mayor del 6.0 %. Proceder como en la prueba de <i>Dímeros y agregados de alto peso molecular</i> en el biofármaco de somatropina.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS RELACIONADAS.</b> MGA 0241, CLAR. No más de 13.0 %. Emplear el método de normalización. Mantener las preparaciones a temperatura de 2 a 8 °C y utilizarlas dentro las siguientes 24 h. Si se emplea inyector automático, mantenerlo a una temperatura de 2 a 8 °C. <b>Preparación de referencia.</b> Preparar una solución de SRef de somatropina para obtener una concentración de 2.0 mg/mL en una solución amortiguadora 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5. <b>Preparación de la referencia de resolución.</b> Disolver el contenido de un vial de la SRef mezcla de resolución de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>somatropina/desamidosomatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5 para obtener una concentración de 2 mg/mL de somatropina.</p> <p><b>Preparación de la muestra.</b> Diluir la solución que se va a examinar para obtener una concentración de 2.0 mg/mL de somatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5. Se puede preparar una solución más diluida ajustando el volumen de inyección.</p> <p><b>Fase móvil.</b> Mezcla 29:71 (v/v) de propanol:solución amortiguadora 0.05 M de <i>tris</i>-clorhidrato a pH 7.5.</p> <p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 220 nm, columna de 4.6 mm x 25 cm, empacada al tope con L26 (5 µm) y tamaño de poro de 30 nm; con una precolumna saturadora de sílice colocada entre la bomba y la válvula del inyector. Temperatura de la columna a 45 °C, velocidad de flujo de 0.5 mL/min y volumen de inyección de 20 µL.</p> <p><b>Preacondicionamiento de la columna.</b> Enjuagar con 200 a 500 mL de una solución al 0.1 % (v/v) de ácido trifluoroacético en una solución al 50 % (v/v) de acetonitrilo; repetir si es necesario para mejorar el funcionamiento de la columna. El tiempo de retención de la somatropina deberá ser cerca de 33 min. Si es necesario, ajustar la proporción de propanol en la fase móvil.</p> <p>El tiempo de retención relativo entre la somatropina y la desamidosomatropina deberá ser cerca de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>0.85. <b>Aptitud del sistema.</b> El cromatograma obtenido con la preparación de la referencia de resolución, deberá tener un factor de simetría entre 0.9 y 1.8 para el pico de la somatropina y una resolución no menor de 1.0 entre los picos de la desamidomatropina y somatropina.</p>		
<p><b>VARIANTES DE CARGA.</b> MGA 0312, <i>Electroforesis capilar.</i> <b>Nota:</b> cumplir con la prueba, sólo si no se realizó en el biofármaco. Formas desamidadas no más de 6.5 %, cualquier otra impureza: por cada impureza no más de 2.0 %, total: no más del 11.5 %. Proceder como en la prueba de <i>Variantes de carga</i> en el biofármaco de somatropina.</p>		
<p><b>VALORACIÓN.</b> MGA 0241, <i>CLAR.</i> Realizar por cromatografía de exclusión de tamaño como se describe en la prueba <i>Dímeros y agregados de alto peso molecular</i> descrita en el biofármaco de somatropina. Calcular el contenido de somatropina a partir del contenido declarado de somatropina en la SRef de somatropina.</p>		
<p><b>CONSERVACIÓN.</b> En envases estériles, con cierre de seguridad. Entre 2 y 8 °C. No congelar.</p>		

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