

"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*
INSULINA, PREPARACIONES DE. INYECTABLE		
Esta monografía aplica para todas las preparaciones de insulina, cuyo principio activo es la insulina recombinante humana, excepto para las que ya cuentan con una monografía en esta publicación. Las diferencias en el modo de acción (rápida, lenta, prolongada e intermedia) dependen de la formulación establecida por el fabricante, por ejemplo contenido de zinc y protamina. Las preparaciones de insulina inyectable pueden ser soluciones o suspensiones estériles de insulina humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Contienen no menos del 90.0 % y no más del 110.0 % de la cantidad de insulina indicada en el marbete.		
FABRICACIÓN		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Los métodos de producción están diseñados para que la preparación tenga las propiedades deseadas con respecto a la duración del efecto terapéutico.</p> <p>En la formulación del preparado farmacéutico se llevan a cabo una serie de pasos en una secuencia apropiada, dependiendo del método de preparación.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Adición de preservativos. • Adición de una o más sustancias destinadas a hacer la preparación isotónica con la sangre. • Adición de una o más sustancias destinadas a ajustar el pH al valor predeterminado. • Determinación de la potencia de la insulina (principio activo), seguido en caso necesario, del ajuste para que la preparación final contenga el número de Unidades Internacionales por mililitro requerido. 		
<p>pH. MGA 0701. Entre 6.9 y 7.8; a menos que se especifique otro pH en la monografía correspondiente.</p>		
<p>INSULINA EN EL SOBRENADANTE. Para las preparaciones de insulina que son suspensiones, no más del 2.5 % del contenido total de insulina, a menos que el fabricante justifique otro valor. Centrifugar 10.0 mL de la suspensión a 1 500 g durante 10 min y separar cuidadosamente</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>el líquido sobrenadante. Determinar el contenido de insulina en el líquido sobrenadante (S) por medio de un método adecuado. Por ejemplo, usando las condiciones cromatográficas descritas para determinar la pPotencia. Calcular el porcentaje de insulina en solución usando la siguiente fórmula:</p>		
<p>% insulina en sobrenadante = $\left(\frac{100 S}{T}\right)$</p>		
<p>Donde: S = Contenido de insulina en el sobrenadante. T = Contenido total de insulina determinado como se describe en la determinación de el método de Potencia de Potencia.</p>		
<p>IMPUREZAS CON PESOS MOLECULARES MAYORES QUE EL AL DE LA INSULINA. MGA 0241. Determinar por cromatografía de exclusión por tamaño.</p>		
<p>La suma de las áreas de cualquier pico con tiempo de retención menor al de la insulina no debe ser mayor del 3.0 % (para preparaciones conteniendo protamina) o del 2.0 % (para preparaciones sin protamina) del área total de los picos.</p>		
<p>Preparación de muestra. Añadir 4 µL de ácido clorhídrico 6 M por cada mililitro de la preparación de la muestra, ya sea solución o suspensión, hasta obtener una solución clara de insulina. Cuando se muestrea una suspensión, agitar el contenedor para antes de muestrear a manera de obtener una muestra homogénea. Si una suspensión no se aclara después de 5 min de la adición inicial de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>ácido clorhídrico, añadir pequeñas alícuotas de ácido (menos de 4 µL/mL) hasta obtener una solución. Los preparados con concentraciones mayores que 100 UI/mL necesitan ser diluidos con ácido clorhídrico 0.01 M para evitar la sobrecarga de la columna con el monómero de insulina.</p>		
<p>Solución de resolución. Usar una solución de insulina (aproximadamente 4 mg/mL) que contenga no más del 0.4 % de proteínas de alto peso molecular. Se puede usar el preparado de insulina inyectable ya sea solución o suspensión, que ha sido clarificada con cantidad suficiente de ácido clorhídrico 6 M, conteniendo el porcentaje indicado de proteínas de alto peso molecular; o, una solución preparada a partir de insulina, disuelta en ácido clorhídrico 0.01 M. Se puede preparar insulina que contenga la cantidad necesaria de proteínas de alto peso molecular, manteniendo la insulina en polvo a temperatura entre 20 y 25 °C aproximadamente por 10 días. Mantener las soluciones entre 2 y 10 °C y usarlas dentro de las siguientes 30 h (para insulina soluble para inyección) o 7 días (para otros preparados de insulina). Si se usa un inyector automático, mantener la temperatura entre 2 y 10 °C.</p>		
<p>El procedimiento cromatográfico puede llevarse a cabo usando:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> Una columna de 0.3 m de longitud y por lo menos 7.5 mm de diámetro interno, empacada con sílica gel hidrofílica para 		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cromatografía (de 5 a 10 μm), de un grado adecuado para la separación del monómero de insulina de sus dímeros y polímeros.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de flujo de 0.5 mL/min. Una mezcla de 15:20:65 volúmenes de ácido acético glacial: acetonitrilo: solución de 1.0 g/L de arginina. La mezcla debe ser filtrada y desgasificada. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Detector espectrofotométrico a una longitud de onda de 276 nm. 		
<p>Equilibrio de la columna. Antes de usar una nueva columna para análisis cromatográfico, equilibrarla por medio de inyecciones consecutivas de una solución de insulina conteniendo proteínas de alto peso molecular. Esto puede lograrse con al menos tres inyecciones de la solución de resolución. Se considera equilibrada la columna cuando se obtienen resultados repetitivos de dos inyecciones consecutivas. Si se van a analizar preparaciones que contengan protamina, el equilibrio de la columna se debe hacer con una solución que contenga protamina.</p>		
<p>Aptitud del sistema. Inyectar 100 μL de la solución de resolución. Cuando se registran los cromatogramas bajo las condiciones descritas, los tiempos de retención son: para complejos poliméricos de insulina o el complejo covalente de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>insulina-protamina de 13 a 17 min; dímero covalente de la insulina: alrededor de 17.5 min 30-s; monómero de la insulina: alrededor de 20 min; sales: alrededor de 22 min. Si la preparación examinada contiene preservantes, por ejemplo, metilparabeno, <i>m</i>-cresol o fenol, estos compuestos eluyen posteriormente. La prueba no se considera válida a menos que la resolución, definida como la relación entre la altura del pico del dímero respecto de la altura de la línea base del valle que separa el monómero del dímero es sea de al menos 2.0.</p>		
<p>Procedimiento.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inyectar 100 µL de la preparación de la muestra. 2. Registrar el cromatograma durante aproximadamente 35 min. 3. En el cromatograma obtenido, la suma de las áreas de cualquier pico con tiempo de retención menor al de la insulina no es mayor que 3.0 % (para preparaciones conteniendo protamina) o 2.0 % (para preparaciones sin protamina) del área total de los picos. 3. 4. No considerar cualquier pico con tiempo de retención mayor que el del pico de insulina. 		

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

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p>5. 4. Calcular el porcentaje de impurezas con pesos moleculares mayores mediante en la siguiente fórmula:</p>														
$\% \text{ impurezas} = \frac{(100 \sum rH)}{(\sum rH + \sum rM)}$														
<p>Donde: $\sum rH$ = Suma de la respuesta las áreas bajo la curva de todos los picos de mayor peso molecular que el monómero. $\sum rM$ = El área bajo la curva del pico del monómero de insulina. Suma de la respuesta de todos los picos de menor peso molecular que el monómero.</p>														
<p>PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR. El área del pico de insulina desamido A21 no debe ser mayor que 5.0 % del área total de los picos; la suma de las áreas de todos los picos, excepto de aquella debida a la insulina humana y de la debida a la insulina desamido A21, no es mayor al 6.0 % del área total de todos los picos.</p>														
<p>Examinar por cromatografía líquida, como se describe en la prueba de <i>Potencia</i>, siguiendo las condiciones de elusión que se describen en la siguiente tabla:</p>														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% v/v)</th> <th>Fase móvil B (% v/v)</th> <th>Elusión</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 - 30</td> <td>42</td> <td>58</td> <td>Isocrático</td> </tr> <tr> <td>30 - 44</td> <td>42 → 11</td> <td>58 → 89</td> <td>Gradiente lineal</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	Elusión	0 - 30	42	58	Isocrático	30 - 44	42 → 11	58 → 89	Gradiente lineal		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	Elusión											
0 - 30	42	58	Isocrático											
30 - 44	42 → 11	58 → 89	Gradiente lineal											

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

Dice	Debe decir	Justificación*
44 - 50 11 89 Isocrático		
Mantener las soluciones entre 2 y 10 °C y usarlas dentro de las siguientes 24 h.		
<p>Aptitud del sistema. Corra Correr una prueba de verificación del sistema (resolución, linealidad) como se describe bajo la prueba de <i>Potencia</i>. Si es necesario, las proporciones relativas de las fases móviles se pueden ajustar para asegurar la elusión completa de la insulina desamido A21 antes de iniciar el gradiente. El perfil del gradiente también se puede ajustar para asegurar la elusión completa de todas las impurezas relacionadas con la insulina.</p>		
<p>Procedimiento. Inyectar 20 µL de la preparación de la muestra y 20 mL µL ya sea de la preparación de referencia (a), para preparaciones de insulina que contengan 100 UI/mL, o preparación de referencia (b), para preparaciones de insulina que contengan 40 UI/mL. Si es necesario, ajustar el volumen de inyección entre 10 y 20 µL de acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba de linealidad descrita en la prueba de <i>Potencia</i>. Correr los cromatogramas durante aproximadamente 50 min. Si es necesario, efectuar los ajustes necesarios para que los conservadores preservativos presentes en la preparación de muestra estén bien separados de la insulina y muestren un tiempo de retención más corto menor.</p>		
Una pequeña reducción en la concentración del acetonitrilo incrementa el tiempo de retención de los picos de insulina, relativamente más que los		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>tiempos de retención de los preservativos preservantes. En el cromatograma obtenido, ya sea con la preparación de referencia (a) o con la preparación de referencia (b), la insulina desamido A21 aparece como un pequeño pico después del pico principal y tiene un tiempo de retención relativo de 1.3 respecto al del pico principal.</p>		
<p>En el cromatograma correspondiente a la preparación de la muestra, integrar el área bajo la curva del pico de la insulina desamido A21, el pico de la insulina y de otras especies presentes en la muestra. no debe ser mayor que 5.0 % del área total de los picos; la suma de las áreas de todos los picos, excepto de aquella debida a la insulina humana y de la debida a la insulina desamido A21, no es mayor al 6.0 % del área total de todos los picos. No considerar los picos de los conservadores ni de la protamina. Calcular el porcentaje de insulina con la siguiente fórmula:</p>		
$\% I = 100 \left(\frac{rl}{\sum rs} \right)$		
<p>Donde: rl = Área del pico de insulina. Σrs = Suma de las áreas de todos los picos.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de insulina desamido A21 con la siguiente fórmula:</p>		
$\% D = 100 \left(\frac{rd}{\sum rs} \right)$		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Donde: rd = Área del pico de la insulina desamido A21. Σrs = Suma de las áreas de todos los picos.</p>		
<p>Calcular el porcentaje de otros compuestos relacionados con la siguiente fórmula:</p>		
<p>%CR = 100 - (%I + %D)</p>		
<p>ZINC TOTAL. MGA 0331. No más de lo estipulado en las especificaciones del fabricante, determinado por espectrofotometría de absorción atómica. Usar este método, a menos que se especifique otro en la monografía individual.</p>		
<p>Preparación de la muestra. Agitar suavemente la preparación y diluir el volumen que contenga 200 UI de insulina a 25.0 mL con ácido clorhídrico 0.01 M. Diluir si es necesario a una concentración de zinc (por ejemplo de 0.4 a 1.6 µg de zinc por mililitro) con ácido clorhídrico 0.01 M.</p>		
<p>Preparaciones de referencia. Usar soluciones conteniendo 0.40, 0.80, 1.00, 1.20 y 1.60 µg de zinc por mililitro, recientemente preparadas diluyendo la solución estándar de zinc (5 mg/mL de zinc) con ácido clorhídrico 0.01 M. Medir la absorbancia a 213.9 nm usando una lámpara con cátodo de zinc como fuente de radiación en una flama de aire-acetileno (por ejemplo 11 L de aire y 2 L de acetileno por minuto).</p>		
<p>ZINC EN SOLUCIÓN. Esta determinación sólo aplica en aquellas preparaciones donde la insulina sea de acción prolongada. No más de lo estipulado en las especificaciones del fabricante, determinado por espectrofotometría de absorción atómica. Usar</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
este método, a menos que se especifique otro en la monografía individual:		
Preparación de la muestra. Centrifugar la preparación a ser examinada y diluir 1 mL del sobrenadante claro obtenido a 25.0 mL con agua. Diluir si es necesario, a una concentración de zinc (por ejemplo de 0.4 a 1.6 µg de zinc por mililitro) con agua.		
Preparaciones de referencia. Usar soluciones conteniendo 0.40, 0.80, 1.00, 1.20 y 1.60 µg de zinc por mililitro, recientemente preparadas diluyendo la solución estándar de zinc (5 mg/mL de zinc) con ácido clorhídrico 0.01 M. Medir la absorbancia a 213.9 nm usando una lámpara con cátodo de zinc como fuente de radiación en una flama de aire-acetileno (por ejemplo 11 L de aire y 2 L de acetileno por minuto).		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Menos de 80 UE \dagger por 100 UE \dagger de insulina.		
POTENCIA. MGA 0241, CLAR.		
De 90% a 110% con respecto a lo indicado en el marbete. 100 UI son equivalentes a 3.47 mg de insulina humana.		
Preparación de la muestra. Añadir 4 µL de ácido clorhídrico 6 M por mililitro de la preparación a ser examinada, ya sea solución o suspensión, hasta obtener una solución clara. Cuando se muestree una suspensión, agitar el material de manera que se obtenga una muestra homogénea. Si la suspensión no se aclara después de 5 min de haber agregado el ácido, añadir pequeñas		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>alícuotas de ácido (menos de 4 µL/mL) hasta que se obtenga una solución. Para una preparación que contenga más de 100 UI/mL, es necesario hacer una dilución adicional con ácido clorhídrico 0.01 M para evitar sobrecargar la columna.</p>		
<p>Preparación de referencia (a). Para una preparación que contenga insulina, disolver en ácido clorhídrico 0.01 M el contenido de un frasco de SRef de insulina humana para obtener una concentración de 4.0 mg/mL. Esta preparación de referencia (a) se usa para determinar la potencia de preparaciones de insulina conteniendo 100 UI/mL.</p>		
<p>Preparación de referencia (b). Diluir 4.0 mL de la preparación de referencia (a) a 10.0 mL con ácido clorhídrico 0.01 M. Esta preparación de referencia (b) se usa para la potencia de preparaciones de insulina conteniendo 40 UI/mL.</p>		
<p>Preparación de referencia (c). Disolver el contenido de un frasco de SRef de insulina humana en ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de 4.0 mg/mL.</p>		
<p>Preparación de referencia (d). Disolver el contenido de un frasco vial de SRef de insulina porcina humana en ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de 4.0 mg/mL.</p>		
<p>Preparación de referencia (e). Diluir 1.0 mL de la preparación de referencia (a) a 10.0 mL con ácido clorhídrico 0.01 M.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Preparación de referencia (f). Diluir 1.0 mL de la preparación de referencia (b) a 10.0 mL con ácido clorhídrico 0.01 M.</p>		
<p>Preparación de resolución. Mezclar 1.0 mL de la preparación de referencia (c) y 1.0 mL de la preparación de referencia (d). Mantener todas las soluciones entre 2 y 10 °C y usarlas dentro de las siguientes 48 h. Si cuenta con inyector automático, mantener la temperatura entre 2 y 10°C.</p>		
<p>Condiciones del sistema cromatográfico. Una €Columna de acero inoxidable de 0.25 m × 4.6 mm empacada con octadecilsilil silica gel para cromatografía (5 µm). Como fase móvil a un flujo de 1 mL/min. Las siguientes soluciones son usadas como fase móvil a un flujo de 1 mL/min y son; preparadas y mantenidas a temperaturas menores no de 20 °C.</p>		
<p>Fase móvil A. Disolver 28.4 g de sulfato de sodio anhidro en agua y diluir a 1 000 mL con el mismo disolvente; añadir 2.7 mL de ácido fosfórico; ajustar a pH 2.3, si es necesario con etanolamina; filtrar y desgasificar.</p>		
<p>Fase móvil B. Mezclar 550 mL de fase móvil A con 450 mL de acetonitrilo. Calentar la solución a una temperatura no menor de 20 °C para evitar formación de precipitados (la mezcla de la fase móvil A con acetonitrilo es endotérmica); filtrar y desgasificar. Como detector usar un espectrofotómetro a 214 nm manteniendo la temperatura de la columna a 40 °C. Eluir con una</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
mezcla de 42 volúmenes de fase móvil A y 58 volúmenes de fase móvil B.		
Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la solución de resolución y 20 µL de la preparación de referencia (d). Registrar el cromatograma de la preparación de referencia (d) hasta que el pico principal eluya completamente. En el cromatograma obtenido de la solución de resolución, identificar los picos que corresponden a insulina humana e insulina porcina.		
Criterios de aceptación. La prueba es válida si: Se obtiene una resolución entre el pico de insulina humana y el pico de insulina porcina de por lo menos 1.2. Si es necesario ajustar la concentración de acetonitrilo hasta obtener la resolución indicada.		
Procedimiento. Inyectar 20 µL de la preparación de la muestra y 20 µL ya sea de la preparación de referencia (a) o preparación de referencia (e) para preparaciones de insulina conteniendo 100 UI/mL; o 20 µL de la preparación de referencia (b) y preparación de referencia (e) para preparaciones de insulina conteniendo 40 UI/mL. Si es necesario, ajustar nuevamente la fase móvil de manera que los conservadores preservantes antimicrobianos presentes en la preparación de la muestra se separen adecuadamente de la insulina y muestren tiempos de retención menores.		
Una pequeña reducción en la concentración de acetonitrilo, incrementa el tiempo de retención de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>la insulina relativo a los tiempos de retención de los conservadores preservantes. De ser necesario, después de correr el cromatograma de una solución, lavar la columna con una mezcla de volúmenes iguales de acetonitrilo y agua hasta asegurar la eliminación de sustancias que interfieran antes de inyectar la siguiente solución.</p>		
<p>La prueba no es válida si el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia (a) o preparación de referencia (b) es 10 ± 0.5 veces el área del pico principal obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia (d) o preparación de referencia (e). Si esta prueba falla, ajustar el volumen de inyección entre 10 y 20 μL, a manera de estar en el intervalo de linealidad del detector. Calcular el contenido de insulina más la insulina desamido A21 a partir del área del pico debido a la bajo la curva correspondiente al pico de insulina humana y a cualquier otro pico de insulina desamido A21, considerando el contenido declarado de y el contenido declarado de insulina más insulina desamido A21 en la SRef de insulina humana recombinante. como sea apropiado. 100 UI son equivalentes a 3.47 mg de insulina humana.</p>		
<p>CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. Evitar la congelación.</p>		

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