

"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 noviembre y hasta el 31 de diciembre 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>INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRACIÓN SUBCUTANEA</b>		
Es una preparación líquida o liofilizada concentrada <b>obtenida de plasma humano para fraccionamiento</b> , conteniendo inmunoglobulinas humanas principalmente del tipo IgG, aunque puede contener otras proteínas. Contiene anticuerpos del tipo IgG de sujetos normales y es destinado para administración subcutánea. Esta monografía no aplica a productos intencionalmente preparados para contener fragmentos de IgG o IgG modificada químicamente.		
<b>REQUISITOS DE VALIDACIÓN VIROLÓGICA.</b> En su proceso de producción, todos los hemoderivados deberán incluir cualquiera de las siguientes dos opciones:		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Dos o más procesos validados de inactivación.		
Uno o más procesos de inactivación y uno o más procesos de eliminación validados.		
Cualquiera de estas dos opciones, aplica a agentes infecciosos virales con y sin envoltura, así como bacterianos y parasitarios. La disminución acumulada de partículas virales, durante el proceso, debe ser como mínimo del orden de 10 logaritmos.		
<b>FABRICACIÓN</b>		
<p>La inmunoglobulina humana normal para administración subcutánea se prepara a partir de por lo menos una mezcla de plasmás de 1000 donantes que cumplan con los <i>Requisitos de la materia prima para elaborar hemoderivados</i>, que se señalan al principio de este capítulo. El método de preparación incluye la eliminación de agentes procoagulantes. La preparación puede contener soluciones estabilizadoras como la albúmina humana. El método de preparación debe demostrar la eliminación de residuos de sustancias empleadas para inactivación o eliminación de virus que pudieran causar efectos adversos en pacientes tratados con esta inmunoglobulina, en el método de preparación también se debe demostrar los pasos que eliminan los agentes productores de trombosis o que ocasionen interferencia en la prueba de titulación de anticuerpos. Se requiere identificar factores de coagulación y sus zimógenos y pasos del proceso que causan su activación. Además se debe tomar en cuenta a otros agentes</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
procoagulantes que puedan ser introducidos en el proceso de manufactura.		
La inmunoglobulina debe ser tolerada cuando se administra subcutáneamente y demostrarse con estudios en animales y clínicos. Cualquier agente estabilizador utilizado deberá mostrar que no tiene efecto deletéreo en la cantidad presente del producto final, la preparación puede contener excipientes tales como estabilizadores.		
La inmunoglobulina humana normal para administración subcutánea está preparada como una solución estabilizada, por ejemplo, en una solución de 9 g/L de cloruro de sodio, una solución de 22.5 g/L de solución de glicina o, si la preparación es liofilizada, una solución de 60 g/L de solución de glicina. No se debe adicionar antibióticos al plasma utilizado y la preparación no debe contener antibiótico como preservativo. La solución debe ser filtrada para retener bacterias. La preparación puede ser posteriormente liofilizada y los contenedores deberán estar cerrados al vacío o bajo un gas inerte.		
<b>TITULACIÓN DE ANTICUERPOS.</b> A una concentración de proteínas de 50 g/L, deberá contener anticuerpos protectores contra al menos a un virus y a una bacteria patógena para el humano, titulados por un método cuantitativo en el cual se requieren preparaciones estándar de referencia internacional, la concentración de tales anticuerpos deberá ser tres veces o más en comparación con el que se obtuvo previamente en la mezcla de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
plasmas utilizados como materia prima para el fraccionamiento.		
Deberá tener una distribución definida de subclases IgG y debe cumplir con la prueba para la función Fc MPB 0520. <i>Determinación de la función Fc de las inmunoglobulinas.</i> No debe presentar actividad trombogénica.		
El fabricante selecciona los agentes patógenos usados para la prueba y el método de titulación apoyados por un estándar internacional de referencia; ambos deben ser aceptados por la Autoridad Regulatoria Nacional. El método de titulación podrá ser sustituido por otro <del>en que haya sido demostrado satisfactoriamente</del> <b>haya sido validado con resultados satisfactorios, utilizando estándares de referencia internacional, con estudios de investigación científica, y en comparación con el estándar de referencia internacional</b> y con una correlación con la respuesta protectora en humanos.		
<b>DESCRIPCIÓN</b>		
<b>Preparación líquida.</b> Apariencia clara o ligeramente opalescente, incolora o ligeramente amarillo o café claro; durante su almacenamiento puede mostrar formación de ligera turbidez o pequeñas cantidades de partículas visibles.		
<b>Preparación liofilizada.</b> Es un polvo o un sólido poroso friable, de color blanco o ligeramente amarillo e higroscópico. <b>Se debe reconstituir conforme se indica en la etiqueta o instructivo justo antes de realizar las</b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>pruebas, excepto las pruebas de <i>Solubilidad y Humedad</i>.</p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b> A. <i>MPB 0600</i>. Da reacción positiva a antisueros específicos para proteínas plasmáticas humanas y reacción negativa a los antisueros específicos para proteínas plasmáticas de conejo, bovino y equino. B. <i>MGA 0311. Inmunoelectroforesis</i>. Usando un antisuero contra suero humano normal, comparar un suero humano normal y la preparación a ser examinada, ambos diluidos para obtener una concentración de proteínas de 10 g/L. El componente principal de la muestra corresponde a la fracción de IgG del suero humano normal. La solución de la muestra puede presentar pequeñas cantidades de otras proteínas plasmáticas, si la albúmina humana ha sido adicionada como estabilizador debe contemplarse como un componente.</p>		
<p><b>SOLUBILIDAD</b>. Para la preparación del producto liofilizado, adicionar el volumen de disolvente indicado en la etiqueta a la temperatura recomendada. La preparación se debe disolver completamente dentro de 20 min a una temperatura entre 20 y 25°C.</p>		
<p><b>ESTERILIDAD</b>. <i>MGA 0381</i>. Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS</b>. <i>MGA 0316</i>. Cumple los requisitos. La preparación contiene no más de 5.0 UE/mL. Esta prueba puede ser reemplazada por <i>la prueba de Pirógenos</i>.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>PIRÓGENOS.</b> MGA 0711. Cumple los requisitos. Inyectar 1.0 mL/kg de peso corporal del conejo. Esta prueba puede ser reemplazada por <i>Endotoxinas bacterianas</i>.</p>		
<p><b>HUMEDAD.</b> MGA 0041. No más del 3.0 % en el producto liofilizado.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS TOTALES.</b> MPB 0860. La concentración de proteínas de la preparación no debe ser menor de 100 g/L y no más de 220 g/L, conteniendo no menos de 90 % y no más de 110 % de la cantidad de proteína declarada en la etiqueta.</p>		
<p>Diluir la preparación para ser examinada en una solución de 9 g/L de cloruro de sodio para obtener una concentración de proteína aproximada de 7.5 mg/mL. Colocar 2.0 mL de esta solución en un tubo y adicionar 2 mL de una solución de 75 g/L de molibdato de sodio y 2 mL de una mezcla de un volumen de SR ácido sulfúrico exento de nitrógeno y 30 volúmenes de agua. Centrifugar por 5 min, decantar el sobrenadante e invertir el tubo para drenar en un filtro de papel. Determinar el nitrógeno en el residuo centrifugado por el método de digestión de ácido sulfúrico (MGA 0611. <i>Determinación de nitrógeno por Kjeldahl</i>) y calcular el contenido de proteína multiplicando el resultado por 6.25.</p>		
<p><b>COMPOSICIÓN PROTÉICA.</b> Zona de electroforesis. Usar tiras de gel de acetato de celulosa o gel de agarosa como medio de soporte y SA de barbital, pH 8.6 como solución de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>electrolitos. Si el material de soporte es acetato de celulosa, el método descrito abajo puede ser usado. Si es usado gel de agarosa y son parte de un sistema automatizado se deben seguir las instrucciones del fabricante.</p>		
<p><b>Solución de prueba.</b> Diluir la preparación a ser examinada con una solución de 9 g/L de cloruro de sodio para obtener una concentración de proteína de 30 g/L.</p>		
<p><b>Solución de referencia.</b> Reconstituir la inmunoglobulina humana para electroforesis y diluir con una solución de 9 g/L de cloruro de sodio para obtener una concentración de proteína de 30 g/L. A una tira aplicar 4.0 µL de solución de prueba en una banda de 10 mm o aplicar 0.4 µL/mm si se usa una tira más angosta. Para otra tira aplicar de la misma manera el mismo volumen de la solución de referencia. Aplicar un campo eléctrico adecuado de tal forma que la banda de albúmina de suero humano normal aplicada en una tira control migre al menos 30 mm. Teñir la tira con solución <i>amido negro 10B</i> (Una solución de 5 g/L de amido negro 10B R en una mezcla de 10 volúmenes de ácido acético R y 90 volúmenes de metanol R) por 5 min. Decolorar con una mezcla de 10 volúmenes de <i>ácido acético glacial</i> y 90 volúmenes de metanol. Medir la absorbancia de las bandas a 600 nm en un instrumento que tenga una respuesta lineal sobre el rango de medición.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Calcular el resultado con la media de tres mediciones de cada tira.		
<b>Idoneidad del Sistema.</b> En el electroferograma obtenido con la solución de referencia, la proporción de proteínas en la banda principal se encuentra dentro de los límites declarados en la etiqueta que acompaña la solución de referencia.		
<b>Resultados.</b> En el electroferograma obtenido con la solución de prueba no más del 10 % de las proteínas deberán tener una movilidad diferente de la banda principal. Este límite no es aplicable si ha sido adicionada albúmina a la preparación como estabilizador, para tales preparaciones se debe realizar una prueba para composición de proteínas durante la fabricación antes de la adición del estabilizador.		
<b>AGREGADOS MOLECULARES.</b> MPB 0100, Método B. El gel de sílice hidrofílico debe ser de un grado adecuado para fraccionamiento de proteínas globulares con masas moleculares relativas en un rango de 10 000 a 500 000. La suma de monómeros y dímeros representa no menos del 85 % del área total del cromatograma y los polímeros y agregados representan no más del 10 % del área total del cromatograma. Este requerimiento no es aplicable si la albúmina ha sido adicionada como estabilizador.		
<b>FUNCIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA.</b> MPB 0520. Cumple los requisitos.		
<b>ACTIVADOR DE PREKALIKREÍNA (APK).</b> MPB 0820. No más de 35 UI/mL, calculado contra una		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
preparación de referencia que contiene 30 g/L de inmunoglobulina.		
<b>HEMAGLUTININAS ANTI-A Y ANTI-B. MPB 0560.</b> Si el producto contiene más de 30 g/L de inmunoglobulinas, diluir la muestra hasta esta concentración, antes de preparar las diluciones en las cuales se realiza la prueba. El producto cumple si no muestra aglutinación en una dilución (1:64).		
<b>ANTICUERPOS ANTI-D. MPB 0620.</b> Cumple con la prueba para anticuerpos Anti-D en inmunoglobulina humana.		
<b>ANTICUERPOS CONTRA EL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS B DE LA HEPATITIS.</b> No menos de 0.5 UI/g de inmunoglobulina determinado por un método inmunoquímico adecuado, con al menos <b>90% 99,5% de sensibilidad y 99 % de especificidad.</b>		
<b>DETERMINACIÓN DE INMUNOGLOBULINA A. Método inmunoturbidimétrico.</b> La inmunoglobulina A reacciona con el anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez provocada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de IgA en la muestra y puede medirse espectrofotométricamente.		
<b>Material y método:</b> <i>Reactivo A.</i> Solución fisiológica tamponada, pH 7.5. <i>Reactivo B.</i> Anticuerpo monoespecífico anti-IgA. <i>Reactivo C.</i> Solución fisiológica. <i>Reactivo D.</i> Calibrador de nivel alto de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>inmunoglobulina A. Espectrofotómetro. Cubetas espectrofotométricas de caras paralelas. Tubos de Kahn.</p>		
<p><b>Condiciones de reacción.</b> Longitud de onda a 340 nm, la temperatura de reacción es a temperatura ambiente (25 °C). El control de la temperatura no es crítico, puede oscilar entre 22 y 30 °C, el tiempo de reacción es de 30 min.</p>		
<p><b>Procedimiento curva de calibración.</b> Realizar en tubos de Kahn, las siguientes diluciones en solución fisiológica del calibrador nivel alto: 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 y 1:160, empleando solución fisiológica como punto cero.</p>		
<p><b>Calibrador Proteínas diluido 50 µL.</b> <i>Reactivo A</i> 900 µL. Homogeneizar y leer la absorbancia de cada dilución a 340 nm (DO<sub>1</sub>) llevando el aparato a cero con agua destilada. Luego agregar 80 µL de <i>Reactivo B</i>, mezclar e incubar durante 30 min a temperatura ambiente. Leer la absorbancia a 340 nm (DO<sub>2</sub>), llevando el aparato a cero con agua destilada. Calcular la diferencia de absorbancia (<math>\Delta A = DO_2 - DO_1</math>) para cada dilución del <i>Calibrador de nivel alto</i>, incluyendo el punto cero. Representar en papel milimétrico las diferencias de absorbancia <math>\Delta A</math>, en función de la concentración en mg/dL (g/L) del calibrador proteínas.</p>		
<p><b>Procedimiento.</b> Realizar diluciones 1:10 de las muestras en solución fisiológica, con una muestra diluida 50 µL, con 900 µL de <i>Reactivo A</i>, homogeneizar y leer la absorbancia a 340 nm (DO<sub>1</sub>), llevando el aparato a cero con agua</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
destilada. Luego agregar 80 µL de <i>Reactivo B</i> , mezclar e incubar 30 min a temperatura ambiente. Leer la absorbancia a 340 nm (DO <sub>2</sub> ), llevando el aparato a cero con agua destilada.		
<b>Cálculo de los resultados.</b> Calcular la diferencia de absorbancia ( $\Delta A = DO_2 - DO_1$ ) correspondiente a cada muestra analizada. Interpolarse esta $\Delta A$ en la curva de calibración para determinar la concentración en mg/dL (g/L) correspondiente a la muestra estudiada. Las muestras con absorbancias superiores a la del Calibrador de nivel alto deben ser diluidas 1:2 con solución fisiológica y procesada nuevamente. Multiplicar el resultado obtenido por 2.		
<b>Conversión de unidades al sistema internacional de unidades.</b> IgA (mg/dL) x 10 = IgA (mg/L)		
<b>Método de control de calidad.</b> Colocar una muestra conocida con valor alto y bajo.		
<b>INMUNOGLOBULINA A.</b> Determinado por un método inmunoquímico adecuado, el contenido de inmunoglobulina A no debe ser mayor al máximo contenido mencionado en la etiqueta.		
<b>PRESERVATIVOS.</b> MPB 0920 u otro método validado por el fabricante. No excede el máximo declarado en la etiqueta.		
<b>pH.</b> MGA 0701. Entre 4.6 y 7.2. Diluir la preparación a examinar con una solución de 9 g/L de cloruro de sodio para obtener una concentración de 10 g/L.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN.</b> MGA 0981. Cumple los requisitos, para la presentación líquida.		
<b>CADUCIDAD.</b> De acuerdo a estudios de estabilidad validados por el fabricante y aceptados por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Mantener en recipiente <b>hermético</b> de vidrio transparente, no expuesto a luz directa y a la temperatura indicada en la etiqueta.		
<b>ETIQUETADO.</b> Además de lo establecido en <i>Requisitos de la materia prima para elaborar hemoderivados</i> , que se señalan al principio de este capítulo, deberá indicar:		
1. País de procedencia del plasma.		
2. Para preparaciones líquidas, el volumen de preparación en el contenedor y la cantidad total de proteína expresados en gramos por litro.		
3. Para preparados liofilizados, la cantidad de proteína en el contenedor, el nombre o composición y el volumen del líquido que debe ser adicionado en la reconstitución.		
4. La distribución de subclases de IgG presentes en la preparación.		
5. Señalar que contiene albúmina como estabilizador, cuando aplique.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
6. El contenido máximo de Inmunoglobulina A.		
7. Vía de administración: subcutánea.		
10. La leyenda de riesgo: <i>"La transmisión de agentes infecciosos no es totalmente descartada cuando son administrados productos preparados a partir de la sangre o plasma humano"</i> .		
11. Temperatura en grados centígrados en que deben conservarse y en su caso recomendaciones para su almacenamiento.		

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

CONSULTA