



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

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 agosto y hasta el 30 de septiembre de 2024, 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 LISPRO La insulina lispro está constituida por dos cadenas peptídicas y contiene 51 aminoácidos. La cadena A se compone de 21 aminoácidos y la cadena B se compone de 30 aminoácidos. Es idéntica en estructura primaria a la insulina humana, solamente difieren en secuencia de aminoácidos en las posiciones 28 y 29 de la cadena B. La insulina humana es Pro (B28), Lys (B29), mientras que la insulina lispro es Lys (B28), Pro (B29). Al igual que en la insulina humana, la insulina lispro contiene 2 enlaces disulfuro entre cadenas y un enlace disulfuro en la cadena 1.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
H - Gly - Ile - Val - Glu - Gln - Cys - Cys - Thr - Ser - Ile - Cys - Ser - Leu- Tyr - Gln - Leu - Glu - Asn - Tyr - Cys - Asn - OH H - Phe - Val - Asn - Gln - His - Leu - Cys - Gly - Ser - His - Leu - Val - Glu - Ala - Leu - Tyr - Leu - Val - Cys - Gly - Glu - Arg - Gly - Phe - Phe - Tyr - Thr - Lys - Pro - Thr -OH <i>Nota:</i> las líneas representan puentes disulfuro. <i>Figura 1.</i> Secuencia de Insulina lispro.		
C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆ Mr 5808 Insulina 28 ^B -L-lisina-29 ^B -L-prolina (humano)		
BIOFÁRMACO		
Contiene no menos de 27.0 unidades por miligramo de insulina lispro, calculado con referencia a la sustancia seca. Contiene 94.0 a 104.0 % de insulina lispro con respecto a la sustancia seca.		
Por convención 0.0347 mg de insulina lispro es equivalente a 1 UI.		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco.		
SOLUBILIDAD. Es prácticamente insoluble en agua y en etanol (96 %). Se disuelve en ácidos minerales diluidos y con descomposición en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.		
PROTEÍNAS DERIVADAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA. Método de <i>ELISA</i> validado. No más de 10 ppm. Puede usarse el método descrito en la monografía de <i>Insulina humana recombinante</i> .		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
PRECURSOR DE CADENA SENCILLA. Método de <i>ELISA</i> validado. No más de 10 ppm. Puede usarse el método descrito en la monografía de <i>Insulina humana recombinante</i> .		
ENSAYOS DE IDENTIDAD Realizar A y B.		
A. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El pico principal en el cromatograma obtenido con la muestra es similar en el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.		
B. MAPEO DE PÉPTIDOS. MGA 0536, <i>Mapeo peptídico</i> . El perfil del cromatograma obtenido con la solución de la muestra corresponde al del cromatograma obtenido con la solución de referencia.		
Fase móvil A. Mezclar 100 mL de acetonitrilo para cromatografía, 200 mL de SA de sulfato pH 2.0 y 700 mL de agua, filtrar y desgasificar.		
Fase móvil B. Mezclar 200 mL de SA de sulfato pH 2.0, 400 mL de acetonitrilo para cromatografía y 400 mL de agua, filtrar y desgasificar.		
Solución de la muestra. Preparar una solución que contenga 2.0 mg/mL de la muestra en ácido clorhídrico 0.01 M. Transferir 500 µL de esta solución a un tubo limpio. Adicionar 2.0 mL de SA de HEPES pH 7.5 y 400 µL de una solución que contenga 1 mg/mL de la proteasa de <i>Staphylococcus aureus</i> cepa V8, tipo XVII- B (también referida como Endoproteinasa Glu-C).		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*															
Tapar el tubo e incubar a 25 °C durante 6 h. Detener la reacción mediante la adición de 2.9 mL de SA de sulfatos pH 2.0.																	
Solución de referencia. Preparar al mismo tiempo y en la misma manera que para la solución de la muestra, usando la SRef de insulina lispro.																	
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 214 nm. Columna L1 (5 µm) de 10 cm × 4.6 mm. Temperatura de la columna a 40 °C. Velocidad de flujo de 0.8 mL/min. Volumen de inyección de 50 µL. Calibrar el equipo en las condiciones iniciales durante al menos 15 min. Llevar a cabo un ensayo en blanco utilizando el gradiente de la <i>tabla 1</i> .																	
<i>Tabla 1. Fase móvil.</i> <table><tr><th>Tiempo</th><th>Fase móvil A</th><th>Fase móvil B</th></tr><tr><th>(min)</th><th>(% v/v)</th><th>(% v/v)</th></tr><tr><td>0 a 60</td><td>90 → 30</td><td>10 → 70</td></tr><tr><td>60 a 65</td><td>30 → 0</td><td>70 → 100</td></tr><tr><td>65 a 70</td><td>0</td><td>100</td></tr></table>	Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B	(min)	(% v/v)	(% v/v)	0 a 60	90 → 30	10 → 70	60 a 65	30 → 0	70 → 100	65 a 70	0	100		
Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B															
(min)	(% v/v)	(% v/v)															
0 a 60	90 → 30	10 → 70															
60 a 65	30 → 0	70 → 100															
65 a 70	0	100															
Aptitud del sistema. Inyectar 50 µL de la solución de referencia y registrar los picos respuesta. Los cromatogramas obtenidos con la solución de la muestra y la solución de referencia son cualitativamente similares al cromatograma proporcionado por la SRef de insulina lispro digerida. En el cromatograma obtenido con la solución de referencia, identificar los picos correspondientes a																	



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
los fragmentos I, II, III y IV, provenientes de la digestión. El factor de simetría es no más de 1.5 para los picos de los fragmentos II y III. La resolución es no menos de 8.0 entre los picos de los fragmentos II y III.		
Nota: los tiempos de retención de los fragmentos I, II y IV son los mismos que para la insulina humana. El tiempo de retención del fragmento III difiere de la insulina humana debido a diferencias en la secuencia en las posiciones 28 y 29 de la cadena B.		
IMPUREZAS CON MASAS MOLECULARES MAYORES QUE LA DE INSULINA LISPRO. MGA 0241, CLAR. Cromatografía de exclusión de tamaño. No más de 0.25 %. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.		
Fase móvil. Mezcla de ácido acético glacial:acetonitrilo:solución de arginina (1.0 g/L), (15:20:65). Filtrar y desgasificar.		
Solución de muestra. Preparar una solución que contenga 4 mg/mL de la muestra en ácido clorhídrico 0.01 M. Mantener la solución entre 2 y 8 °C. Utilizar la solución en un período no mayor a 48 h.		
Solución de resolución. Utilizar una solución de insulina (aproximadamente 4 mg/mL), que contenga más de 0.4 % de proteínas de alto peso molecular. Una preparación inyectable de insulina en solución o en suspensión, que ha sido clarificado con una cantidad suficiente de ácido		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
clorhídrico 6 M, que contenga el porcentaje indicado de proteínas de alto peso molecular, o una solución de insulina preparada disuelta en ácido clorhídrico 0.01 M. Insulina que contenga el porcentaje indicado de proteínas de alto peso molecular puede ser preparada dejando el polvo de insulina a temperatura ambiente aproximadamente durante 10 días. Mantener la solución entre 2 y 8 °C y utilizar antes de 8 días.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 276 nm. Columna L1 (5 a 10 μ m) de 30 cm $\times$ 7.8 mm, con un tamaño de poro de 12 a 12.5 nm, de un grado adecuado para la separación de monómero de insulina a partir de dímeros y polímeros. Velocidad de flujo de 0.5 mL/min. Volumen de inyección de 100 μ L.		
Tiempo de corrida. Aproximadamente 35 min. El equipo se calibra con al menos 3 inyecciones de la solución de resolución; la columna se equilibra cuando se obtienen resultados repetibles para 2 inyecciones posteriores.		
Aptitud del sistema. Inyectar 100 μ L de la solución de resolución y registrar los picos respuesta. La distancia del pico a valle no es menor a 2.0, donde H_p = altura por encima de la línea base del pico debido al dímero y H_v = altura por encima de la línea de base del punto más bajo de la curva de separación de este pico debido al monómero. El factor de simetría no es mayor a 2.0 para el pico debido a la insulina lispro.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
Los tiempos de retención son: para polímeros de insulina lispro = 13 a 17 min; dímero de insulina lispro = 17.5 min; monómero de insulina lispro = aproximadamente 20 min; sales = proximadamente 22 min. La suma de las áreas de los picos con un tiempo de retención menor que el del pico principal no es mayor que 0.25 % de la superficie total de los picos. Sin considerar los picos con un tiempo de retención mayor que el pico debido al monómero de insulina lispro.		
PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		
Impurezas Individuales. No más de 1.0 % para la insulina lisprodesamido A-21.		
Otras Impurezas individuales. No más de 0.50 % de cualquier otra impureza.		
Impurezas totales. No más de 2.0 % excluyendo la insulina lisprodesamido A-21. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.		
Fase móvil A. Mezcla de una solución de sulfato de sodio anhidro (28.4 g/L) ajustado a pH 2.3 con ácido fosfórico:acetonitrilo, (82:18). Filtrar y desgasificar.		
Fase móvil B. Mezcla de una solución de sulfato de sodio anhidro (28.4 g/L) ajustado a pH 2.3 con ácido fosfórico:acetonitrilo, (50:50). Filtrar y desgasificar		
Solución de muestra. Disolver 3.5 mg de la muestra en 1.0 mL de ácido clorhídrico 0.01 M.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*																		
Mantener la solución entre 2 y 8 °C. Utilizar la solución en un periodo no mayor a 56 h.																				
Solución de resolución. Disolver 3.5 mg de la muestra en 1.0 mL de ácido clorhídrico 0.01 M. Dejar reposar a temperatura ambiente para obtener una solución que contenga entre 0.8 y 11 % de insulina lispro desamido A-21.																				
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 214 nm. Columna L1 (5 a 10 µm) de 25 cm × 4.6 mm. Temperatura de la columna a 40 °C. Velocidad de flujo de 1 mL/min. Volumen de inyección de 20 µL.																				
Ajustar la composición de la fase móvil para obtener un tiempo de retención de 41 min para insulina lispro. La insulina lispro desamido A-21 eluye cerca del inicio de la elución de acuerdo con el siguiente gradiente:																				
<table><tr><th>Tiempo</th><th>Fase móvil A</th><th>Fase móvil B</th></tr><tr><th>(min)</th><th>(% v/v)</th><th>(% v/v)</th></tr><tr><td>0 a 61</td><td>81</td><td>19</td></tr><tr><td>60 a 63</td><td>81 → 51</td><td>19 → 49</td></tr><tr><td>83 a 84</td><td>51 → 81</td><td>49 → 19</td></tr><tr><td>84 a 94</td><td>81</td><td>19</td></tr></table>	Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B	(min)	(% v/v)	(% v/v)	0 a 61	81	19	60 a 63	81 → 51	19 → 49	83 a 84	51 → 81	49 → 19	84 a 94	81	19		
Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B																		
(min)	(% v/v)	(% v/v)																		
0 a 61	81	19																		
60 a 63	81 → 51	19 → 49																		
83 a 84	51 → 81	49 → 19																		
84 a 94	81	19																		
Aptitud del sistema. Inyectar 20 µL de la solución de resolución y registrar los picos respuesta. La resolución no es menor a 1.5, entre el pico correspondiente a insulina lispro y el segundo pico correspondiente a insulina lispro desamido A-21. El																				



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
factor de simetría para el pico debido a la insulina lispro no es mayor a 2.0.		
pH. MGA 0701. De acuerdo a la especificación del fabricante.		
ZINC. MGA 0331, Absorción atómica, técnica de flama. Método I. No más de 1.0 % con relación a la sustancia seca.		
Solución de muestra. Disolver por lo menos 50 mg de la muestra en ácido clorhídrico 0.01 M y diluir a 25 mL con el mismo disolvente. Si es necesario, diluir con ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de zinc entre 0.4 y 0.6 µg/mL.		
Solución de referencia. Utilizar soluciones de referencia que incluyan concentraciones de zinc esperado en las muestras, por ejemplo, entre 0.2 y 0.8 µg/mL, preparadas recientemente a partir de la solución patrón de zinc (5 mg/mL) con ácido clorhídrico 0.01 M.		
Condiciones del equipo. Espectrofotómetro de absorción atómica equipado con lámpara de cátodo hueco para zinc y flama oxidante de aire-acetileno de composición adecuada (por ejemplo, 11 L de aire y 2 L/min de acetileno). Longitud de onda a 213.9 nm.		
PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671. No más de 10.0 %. Determinar en 200 mg de la muestra, secar en un horno a 105 °C durante 16 h.		
RESIDUO A LA IGNICIÓN. MGA 0751. No más de 2.5 %, determinar en 200 mg de la muestra seca.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 10 UI de endotoxinas por miligramo de muestra.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. No menos de 27.0 U/mg de insulina lispro calculado en base seca.		
Solución de la muestra. Disolver la muestra en ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de 0.8 mg/mL. Mantener la solución de 2 a 8 °C y utilizar en un periodo no mayor a 48 h.		
Solución de referencia. Disolver el contenido de un vial de la SRef de insulina lispro en ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de 0.8 mg/mL. Mantener la solución de 2 a 8 °C y utilizar en un periodo no mayor a 48 h.		
Solución de resolución. Disolver aproximadamente 10 mg de la muestra en 10 mL de ácido clorhídrico 0.01 M. Dejar reposar a temperatura ambiente para obtener una solución que contenga entre 0.8 y 11 % de A-21 lispro desamido insulina. Mantener la solución de 2 a 8 °C y utilizar dentro de los 14 días.		
Condiciones del equipo.		
Columna: L1 de 10 cm × 4.6 mm (3 µm) con un tamaño de poro de 8 nm.		
Temperatura: 40 °C.		
Fase móvil: mezcla de 745 volúmenes de una solución de 28.4 g/L de sulfato de sodio anhidro R ajustado a un pH de 2.3 con ácido fosfórico R y		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
255 volúmenes de acetonitrilo para cromatografía R; filtrar y desgasificar.		
Velocidad de flujo: 0.8 mL/min.		
Detección: espectrofotómetro a 214 nm.		
Inyección: 20 µL.		
Tiempo de retención: insulina lispro = aproximadamente de 24 min.		
Aptitud del sistema: Solución de resolución:		
- Resolución: mínimo 1.8, en medio del primer pico (insulina lispro) y el segundo pico (A-21 desamido insulina lispro), en el cromatograma obtenido con la solución de resolución. - Repetibilidad: desviación estándar relativa máxima de 1.1 % después de 3 inyecciones de la solución de referencia.		
Calcular el contenido de insulina lispro C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆ usando los cromatogramas obtenidos con la muestra y la solución de referencia y analizar el contenido declarado de la SRef de insulina lispro C ₂₅₇ H ₃₈₃ N ₆₅ O ₇₇ S ₆ .		
ALMACENAMIENTO		
En un recipiente hermético, protegido de la luz, igual o inferior a - 18 °C. Cuando se encuentre descongelado, la insulina lispro se almacena y se pesa en condiciones definidas por el fabricante para mantener los atributos de calidad de la sustancia farmacéutica y se utiliza para la fabricación de preparaciones en un corto período de tiempo. Para evitar la absorción de humedad del aire cuando ésta se pese, la insulina lispro		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
debe estar a temperatura ambiente antes de abrir el recipiente		
ETIQUETADO		
Indicar en el rótulo que se ha preparado con insulina lispro, producido por métodos basados en la tecnología del ADN recombinante. Señalar en la etiqueta las condiciones de almacenamiento en refrigeración y evitar la congelación.		
MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO		
DESCRIPCIÓN. La insulina lispro inyectable es una solución transparente e incolora en agua para inyectable.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. MGA 0241, CLAR. Examinar los cromatogramas obtenidos en la <i>Valoración</i> . El pico principal en el cromatograma obtenido con la muestra es similar en el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 80 Unidades de endotoxina por cada 100 UI de insulina lispro. Por convención 0.0347 mg de insulina lispro es equivalente a 1 UI.		
OSMOLARIDAD. MGA 0621. Debe ser una solución isotónica.		
pH. MGA 0701. Entre 7.0 y 7.8.		
PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.		



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

Dice	Debe decir	Justificación*
De acuerdo con lo establecido en el apartado del Biofármaco..		
No más de 1.5 % para insulina lispro desamido A-21. No más de 4.0 % para el total de impurezas (sin incluir A-21). Manteniéndose el límite de cualquier otra impureza desconocida individual con un valor de no más de 0.5 %. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas		
IMPUREZAS CON MASAS MOLECULARES MAYORES QUE LA DE INSULINA LISPRO. MGA 0241, CLAR. Cromatografía de exclusión de tamaño. De acuerdo con lo establecido en el apartado del Biofármaco. No más de 1.7 %. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.		
ZINC TOTAL. MGA 0331. Entre 14 y 35 µg por cada 100 UI de insulina lispro.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. Cumple los requisitos.		
PRESERVATIVO. MGA 0241, CLAR. Cuando aplique. <i>m</i> -Cresol: 3.15 mg por cada 100 a 200 UI.		
VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR. Contiene no menos de 95.0 % y no más de 105.0 % de la potencia indicada en la etiqueta, expresado en unidades por mililitro de Insulina lispro.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C.		

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