



“2025, Año de la Mujer Indígena”

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 2025, 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: _____

NUEVA MONOGRAFÍA

Dice	Debe decir	Justificación*
TERIPARATIDA		
H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn- 10 Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg- 20 Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp- 30 Val-His-Asn-Phe-OH		
$C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$		
DEFINICIÓN		
Teriparatida, también denominada rhPTH (1-34), es un péptido de cadena simple que contiene 34 aminoácidos idénticos a los 34 aminoácidos N-terminales de la hormona paratiroidea humana. La teriparatida se produce tanto por tecnología de ADN recombinante (rADN) como por síntesis química.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Durante el desarrollo del producto debe demostrarse que el proceso de fabricación produce una proteína biológicamente activa, empleando un bioensayo adecuado aprobado por la autoridad competente.		
Antes de su comercialización, se realizan las siguientes pruebas en cada lote de teriparatida, a menos que la autoridad competente haya concedido una exención.		
PROTEÍNAS DERIVADAS DE CÉLULAS HOSPEDERA. El límite ha sido aprobado por la autoridad competente.		
ADN DERIVADO DE LA CÉLULA HOSPEDERA Y DEL VECTOR. El límite ha sido aprobado por la autoridad competente.		
Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de teriparatida, calculado sobre una base anhidra, libre de ácido acético y libre de cloruro.		
CARACTERISTICAS		
Aspecto: Polvo blanco o casi blanco, muy higroscópico.		
Solubilidad: Soluble en agua y en metanol, prácticamente insoluble en acetonitrilo.		
IDENTIFICACIÓN		
A. La relación entre el tiempo de retención del pico de teriparatida de la solución de muestra y el de la solución estándar, obtenida en el ensayo, es 1.00 ± 0.03 .		
B. MAPEO PEPTÍDICO MGA 0536.		
Nota: La adecuabilidad del sistema debe realizarse tanto antes de comenzar la prueba de la muestra como al final de cada corrida de muestra.		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

<p>Solución A: Ácido trifluoroacético al 0.1 % (v/v) en agua.</p> <p>Solución B: Acetonitrilo, ácido trifluoroacético y agua (60: 0.1: 40).</p> <p>Fase móvil: Revisar <i>tabla 1</i>.</p>																							
<p>Tabla 1. Fase móvil</p> <table border="1"><thead><tr><th>Tiempo (min)</th><th>Solución A (%)</th><th>Solución B (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>6</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>20</td><td>45</td><td>55</td></tr><tr><td>25</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>25.1</td><td>96</td><td>4</td></tr><tr><td>35</td><td>96</td><td>4</td></tr></tbody></table>	Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)	0	96	4	6	96	4	20	45	55	25	0	100	25.1	96	4	35	96	4		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)																					
0	96	4																					
6	96	4																					
20	45	55																					
25	0	100																					
25.1	96	4																					
35	96	4																					
<p>Preparación soluciones de digestión.</p> <p>Buffer de fosfato de sodio 20 mM:</p> <p>2.30 mg/mL de fosfato disódico anhidro dibásico y 0.60 mg/mL de fosfato de sodio monobásico monohidratado en agua. Ajustar con hidróxido de sodio o ácido fosfórico a un pH de 7.8 antes de la dilución final.</p>																							
<p>Solución enzimática:</p> <p>Aproximadamente 0.25 mg/mL de proteasa V8 de <i>Staphylococcus aureus</i> en buffer de fosfato de sodio 20 mM. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena de 2– 8°C.</p>																							
<p>Solución estándar:</p> <p>Preparar una solución de 1.5 ± 0.15 mg/mL de estándar de referencia de teriparatida en buffer de fosfato de sodio 20 mM. Combinar esta solución con la solución enzimática para obtener una</p>																							



“2025, Año de la Mujer Indígena”

relación teriparatida:proteasa de 10:1 (p/p). Mezclar e incubar a 37 °C durante 18–24 horas. Detener la digestión añadiendo el volumen de la solución A necesario para alcanzar una concentración final de teriparatida digerida de aproximadamente 0.25 mg/mL. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2–8°C.		
Solución de muestra: Preparar una solución de 1.5 ± 0.15 mg/mL de teriparatida en buffer de fosfato de sodio 20 mM. Combinar esta solución con la solución enzimática para obtener una relación teriparatida:proteasa de 10:1 (p/p). Mezclar e incubar a 37 °C durante 18–24 horas. Detener la digestión añadiendo el volumen de la solución A necesario para alcanzar una concentración final de teriparatida digerida de aproximadamente 0.25 mg/mL. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2–8°C.		
Blanco: Combinar buffer de fosfato de sodio 20 mM con solución enzimática en las mismas proporciones utilizadas para la solución estándar y la solución de muestra. Mezclar e incubar a 37 °C durante 18–24 horas. Detener añadiendo el mismo volumen de solución A que para la solución estándar y la solución de muestra. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2–8 °C.		
Sistema cromatográfico. Cromatógrafo de líquidos		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Detector:		
UV 214 nm		
Columna: 4.6 mm × 15 cm; material de empaque de 3.5 µm tipo L1		
Temperatura de la columna: 40°		
Velocidad de flujo: 1 mL/min		
Volumen de inyección: 20 µL		
Adecuabilidad del sistema		
Muestra: Solución estándar		
Resolución: No menor de 1.5 entre los picos indicados como fragmentos III y I		
Factor de coleo: No mayor de 2.3 para el pico indicado como fragmento IV		
Similitud del cromatograma: En el cromatograma de la solución estándar, identificar los picos correspondientes a los fragmentos de digestión I, II, III, IV y V. El cromatograma de la solución estándar corresponde al cromatograma típico proporcionado con el certificado del estándar de referencia de teriparatida.		
Análisis de muestras		
Muestras: Solución estándar, solución de muestra y blanco		
Registrar los cromatogramas. Para cada uno de los cinco fragmentos, determinar la relación entre el tiempo de retención del fragmento de la solución de muestra con respecto al tiempo de retención correspondiente del fragmento de la solución estándar obtenida a partir de la primera inyección de adecuabilidad del sistema.		
Criterios de aceptación: El perfil cromatográfico de la solución de muestra corresponde al de la		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

solución estándar. Deben estar presentes los cinco fragmentos: I, II, III, IV y V. La relación del tiempo de retención de los fragmentos debe ser 1.00 ± 0.03 para todos los fragmentos.		
C. ENSAYO DE POTENCIA		
Medio basal: Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) estéril, alto en glucosa, que contiene L-glutamina, clorhidrato de piridoxina y 25 mM HEPES.		
Medio de crecimiento: Medio base suplementado al 10% con suero fetal bovino (SFB) preparado de la siguiente manera. A 450 mL de medio basal, agregar		
50 mL de SFB irradiado e inactivado por calor y mezclar. Esterilizar la solución filtrándola con una unidad de filtración estéril de 0.22 μm de baja unión a proteínas y almacenar a 2–8 °C.		
Medio de privación de suero: 0.1 % (p/v) de albúmina sérica bovina (BSA) fracción V en medio basal preparado de la siguiente manera. Añadir 0.50 g de BSA fracción V a 500 mL de medio basal y mezclar. Esterilizar la solución filtrándola mediante una unidad de filtración estéril de 0.22 μm de baja unión a proteínas y almacenar a 2–8 °C.		
Vehículo: 150 mM de cloruro de sodio, 0.1 % (p/v) de BSA fracción V y 0.001 N de ácido clorhídrico, preparado de la siguiente manera. Disolver 1.75 g de cloruro de sodio y 0.2 g de BSA fracción V en 180 mL de agua. Agregar 20.0 mL de ácido clorhídrico 0.01 N a la solución. Esterilizar la solución filtrándola mediante una unidad de		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

filtración estéril de 0.22 µm de baja unión a proteínas y almacenar a 2–8 °C.		
Solución de IBMX 600 mM: Agregar 0.30 g de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) a 2.25 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) y agitar en vórtex hasta disolver. Alícuotar y almacenar a 18 –24 °C.		
Preparación del cultivo celular: Cultivar la línea celular UMR-106 de sarcoma osteogénico de rata en medio de crecimiento a 37 ± 2 °C y en una atmósfera de dióxido de carbono (CO_2) al 10 ± 2 % en una incubadora humidificada. Las células deben ser subcultivadas cuando los cultivos alcancen entre 65 y 85 % de confluencia, determinada microscópicamente a una magnificación apropiada (por ejemplo, 200–400x).		
Nota: No permitir que las células superen el 85 % de confluencia para el subcultivo o el análisis. Niveles de confluencia mayores pueden reducir el rango dinámico del ensayo.		
Para el subcultivo, retirar el medio de las células. Lavar una vez las células con buffer de solución salina de fosfato de Dulbecco (DPBS) estéril sin calcio ni magnesio. Lavar las células con 5–10 mL de tripsina al 0.25 % (p/v) en EDTA 1 mM y retirar inmediatamente todo el volumen, dejando aproximadamente 1–2 mL de la solución de tripsina-EDTA sobre las células. Incubar el cultivo con solución de tripsina-EDTA durante 1–2 minutos a temperatura ambiente o hasta 37°, hasta que las células comiencen a redondearse y desprenderse de la superficie del cultivo. Resuspender las células en un volumen apropiado de medio de		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

crecimiento y contarlas. Subcultivar las células en un frasco de cultivo celular T162 cm ² con aproximadamente 30 mL de medio de crecimiento en un rango de 0.75×10^6 a 6×10^6 células por frasco de cultivo celular.		
Preparación de las células para el análisis: Utilizar células que estén entre los pasos 4 y 10, con una confluencia del 65 al 85 % y de 2 a 5 días posteriores al subcultivo. Nota: Niveles de confluencia mayores pueden reducir el rango dinámico del ensayo.		
Siguiendo el procedimiento descrito en la preparación del cultivo celular, preparar un volumen apropiado de suspensión celular ajustada a 0.75×10^5 células viables por mL en medio de crecimiento. Añadir 200 µL de suspensión celular por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo plano. Mezclar la suspensión celular con frecuencia durante la dispensación para evitar la sedimentación de las células y asegurar una densidad consistente en toda la placa. Incubar las placas durante 18 a 26 horas a 37 ± 2 °C y 10 ± 2 % de dióxido de carbono (CO ₂). Posteriormente, retirar el medio de las células y añadir 200 µL de medio de privación de suero a cada pocillo. Incubar nuevamente las placas durante 18 a 26 horas a 37 ± 2 °C y 10 ± 2 % de dióxido de carbono (CO ₂).		
Diluyente A: IBMX 1 mM en solución salina balanceada de Hanks (HBSS) con rojo de fenol preparada de la siguiente manera. Añadir muy lentamente 500 µL de solución de IBMX 600 mM previamente calentada (30 - 40 °C) a 300 mL de		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

HBSS con rojo de fenol calentada, mezclando continuamente en una placa de agitación. Nota: Evitar la precipitación de la solución de IBMX durante la preparación del diluyente A. Desechar la solución si se precipita. Es aceptable sustituir HBSS que contenga rojo de fenol por HBSS sin rojo de fenol. El HBSS que contiene rojo de fenol es preferido porque facilita la visualización de los pozos.		
Solución de ensayo/lisis: 0.55 mM de IBMX en buffer de ensayo/lisis proveniente de un kit de inmunoensayo de cAMP adecuado para placas de 96 pozos, preparado de la siguiente manera. Añadir muy lentamente 27.5 µL de solución de IBMX 600 mM calentada a 30 mL de buffer de ensayo/lisis también calentado.		
Nota: Evitar la precipitación de la solución de IBMX durante la preparación del diluyente. Desechar la solución si se precipita.		
Conjugado cAMP-AP diluido: Diluir el conjugado de cAMP-fosfatasa alcalina (AP) (1:100) con el buffer de dilución del conjugado del mismo kit de cAMP utilizado para la solución de ensayo/lisis. Preparar 2.5 mL de conjugado diluido por cada placa de 96 pozos. Usar dentro de las 4 horas siguientes.		
Solución madre estándar: Disolver el contenido de un vial del estándar de referencia de Teriparatida en un volumen apropiado del vehículo para obtener una solución de 250 µg/mL.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Solución estándar: Preparar una solución de 1 μM mezclando 82.4 μL de la solución madre estándar con 4.92 mL del vehículo.		
Solución madre de muestra: Preparar una solución de teriparatida de 1 mg/mL en vehículo.		
Solución de muestra: Preparar una solución de 1 μM mezclando 20 μL de la solución madre de muestra con 4.98 mL de vehículo.		
Nota: Despues de preparar la solución estándar y la solución de muestra, la dilución y el suministro de las muestras a las células deben realizarse en dentro de los 45 minutos siguientes. Las diluciones deben hacerse en tubos de vidrio de borosilicato. Permitir que todas las soluciones alcancen la temperatura ambiente antes de su uso.		
Preparación de soluciones estándar diluidas y soluciones de muestra: Preparar tres series de diluciones independientes a partir de la solución estándar y de la solución de muestra en tubos de vidrio de borosilicato a diversas concentraciones (por ejemplo, 3.0, 1.0, 0.333, 0.167, 0.0833, 0.0417, 0.0208, 0.0069 y 0.0023 nM) utilizando el diluyente A.		
Nota: Solo se debe preparar y ejecutar una solución estándar y una solución de muestra (tres series de diluciones independientes para cada una) por cada placa de ensayo. Para cada placa de ensayo debe utilizarse una solución estándar y una solución de muestra recién preparadas. Cada ensayo debe consistir en al menos tres corridas independientes (o tres placas de ensayo).		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Análisis: Después de la privación de suero en las células, lavar las células al menos dos veces con 300 µL de HBSS sin rojo de fenol a temperatura ambiente por pozo. Colocar 100 µL por pozo de cada dilución preparada a partir de la solución estándar y la solución de muestra en los pozos correspondientes de la placa.		
Incubar las placas a 25 ± 2 °C durante 20 ± 5 minutos con agitación suave.		
Desechar las soluciones y lavar las células dos veces con 300 µL de HBSS sin rojo de fenol a temperatura ambiente por pozo.		
Añadir 100 µL de la solución de ensayo/lisis por pozo e incubar las placas a 37 ± 2 °C durante 30 ± 5 minutos para lisar las células.		
Mezclar el lisado celular con una pipeta multicanal antes de transferirlo.		
Transferir 60 µL del lisado celular a los pozos correspondientes de la placa de ensayo de 96 pozos del kit de inmunoensayo de cAMP.		
Añadir 30 µL del conjugado cAMP-AP diluido a cada pozo que contenga lisado celular derivado de células tratadas con las soluciones estándar diluidas o las soluciones de muestra diluidas, y mezclar en un agitador de placas durante aproximadamente 1 a 2 minutos.		
Añadir 60 µL de anticuerpo anti-cAMP del kit de cAMP a los pozos e incubar a 25 ± 2 °C durante 60 ± 5 minutos en un agitador de placas con agitación suave.		
Desechar las soluciones y lavar las placas seis veces con 300 µL de tampón de lavado del kit de		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

cAMP por pozo, secando la placa entre cada lavado.		
Añadir 100 µL de solución de sustrato/potenciador del kit de cAMP a cada pozo.		
Mezclar en un agitador de placas durante 1 a 2 minutos.		
Retirar las placas del agitador e incubarlas a temperatura ambiente (aproximadamente 20 - 27 °C) durante 40 ± 10 minutos.		
Leer la placa en un lector de luminiscencia adecuado para microplacas.		
Cálculos: Ajustar una curva logística de 4 parámetros restringida a las medianas de las unidades relativas de luz (RLU) en cada concentración de las soluciones estándar diluidas y de las soluciones de muestra diluidas.		
Calcular la potencia relativa de cada muestra de teriparatida en comparación con los estándares de cada corrida mediante el valor EC ₅₀ .		
Determinar la potencia relativa media combinada ponderada, expresada en porcentaje, de las corridas. La potencia relativa media combinada, expresada en porcentaje, se obtiene como el promedio ponderado de las estimaciones individuales (en escala logarítmica) obtenidas en las corridas válidas, considerando el peso inversamente proporcional a la varianza de cada estimación.		
Adecuabilidad del sistema		
Muestras: Soluciones estándar diluidas y soluciones de muestra diluidas.		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Relación de asintotas: No menor de 3.0 para la relación entre la asintota superior y la asintota inferior de la curva logística de 4 parámetros en cada corrida tanto para las soluciones estándar diluidas como para las soluciones de muestra diluidas.		
Pendiente: No menor de 1.0 para cada corrida.		
Término L: No mayor de 0.2000 para cada corrida. Nota: El término L se determina restando el logaritmo del límite inferior de confianza al 95 % del logaritmo del límite superior de confianza al 95 % de la potencia relativa.		
Término L del ensayo combinado: No mayor de 0.1500.		
Criterios de aceptación: Para Teriparatida producida mediante tecnología de ADN recombinante: 60 al 120 % de la potencia relativa con respecto al estándar de referencia de Teriparatida en su forma original.		
Para Teriparatida producida mediante síntesis química: 60 al 125 % de la potencia relativa con respecto al estándar de referencia de Teriparatida en su forma original.		
ENSAYO. MGA. 0241, CLAR.		
Tampón de sulfato 0.2 M: 28.4 g/L de sulfato de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido fosfórico al 85 % hasta alcanzar un pH de 2.3.		
Solución A: Acetonitrilo y tampón de sulfato 0.2 M (10:90)		
Solución B: Acetonitrilo y tampón de sulfato 0.2 M (50:50)		
Fase móvil: Solución A y solución B (63:37).		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Nota: La composición de la fase móvil puede ajustarse para obtener el tiempo de retención deseado para el pico principal de teriparatida.		
Diluyente: Acetonitrilo y tampón de sulfato 0.2 M (25:75)		
Soluciones estándar: Preparar por triplicado una solución de 250 µg/mL del estándar de referencia teriparatida en diluyente. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2 - 8 °C en un recipiente sellado.		
Soluciones de muestra: Preparar por duplicado una solución de aproximadamente 250 µg/mL de teriparatida en diluyente. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2- 8 C° en un recipiente sellado.		
Nota: La teriparatida debe ser equilibrada y pesada en una cámara de humedad controlada de $25 \pm 5\%$ de humedad relativa, y luego disuelta en diluyente. Determinar el contenido de agua dentro de las 24 horas posteriores al pesado.		
Sistema cromatográfico.		
Modo: Cromatografía líquida (CL)		
Detector: UV a 214 nm		
Columna: 4.6 mm × 15 cm; material de empaque de 3.5 µm tipo L1		
Condiciones del análisis		
Muestrador automático: 2 -8 °C		
Columna: $40 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$		
Velocidad de flujo: 1.0 mL/minuto		
Volumen de inyección: 20 µL		
Tiempo de corrida: 15 minutos		
Adecuabilidad del sistema		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Muestras: Soluciones estándar		
Nota: El tiempo de retención para la teriparatida es de 7.5 a 11.7 minutos.		
Factor de coleo: No mayor a 1.5 para el pico de teriparatida.		
Desviación estándar relativa: No mayor a 1.25 %, calculada a partir de la inyección de tres soluciones estándar separadas.		
Análisis		
Muestras: Soluciones estándar y soluciones de muestra.		
Calcular la concentración de teriparatida (C_S), en $\mu\text{g/mL}$, en cada una de las soluciones estándar: $C_S = (L_S/V_S)$		
Donde:		
L_S = contenido de teriparatida en el estándar de referencia de Teriparatida (μg)		
V_S = volumen de diluyente utilizado para las soluciones estándar (mL)		
Para cada inyección de la solución estándar, calcular un factor de respuesta (F_R): $F_R = (r_S/C_S)$		
Donde:		
r_S = respuesta del pico de teriparatida de la solución estándar		
C_S = concentración del estándar de referencia de teriparatida en la solución estándar ($\mu\text{g/mL}$)		
Calcular el factor de respuesta medio (F_M) para las tres soluciones estándar.		
Calcular el porcentaje (P_U) de teriparatida ($C_{181}\text{H}_{291}\text{N}_{55}\text{O}_{51}\text{S}_2$) en la porción de teriparatida tomada:		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

$P_U = (r_u/F_M) \times [V_U/(W \times F)] \times 100$		
Donde:		
r_u = respuesta del pico de teriparatida de la solución de muestra		
F_M = factor de respuesta medio de las tres soluciones estándar		
V_U = volumen de diluyente utilizado para preparar las soluciones de muestra (mL)		
W = peso de teriparatida utilizada para preparar las soluciones de muestra (mg)		
F = factor de conversión (mg/ μ g), 1000		
Calcular el porcentaje de teriparatida ($C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$) corregido por el contenido de agua, acetato y cloruro: $Resultado = P_U / [(100 - \% \text{ de agua} - \% \text{ de acetato} - \% \text{ de cloruro}) / 100]$		
Si el hidrocloruro no se utiliza en el proceso de fabricación calcular el porcentaje de teriparatida ($C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$) corregido por el contenido de agua y acetato: $Resultado = P_U / [(100 - \% \text{ de agua} - \% \text{ de acetato}) / 100]$		
Criterios de aceptación: 95.0 a 105.0 % sobre base anhidra, libre de ácido acético y libre de cloruro; o 95.0 a 105.0 % sobre base anhidra, libre de ácido acético si el hidrocloruro no se utiliza en el proceso de fabricación.		
OTROS COMPONENTES		
CONTENIDO DE ACETATO. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil: Ácido sulfúrico 0.01 N en agua.		
Solución estándar 1: 0.072 mg/mL de acetato en fase móvil preparado de la siguiente manera.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Pesar aproximadamente 100 mg de acetato de sodio anhidro, colocarlo en un matraz aforado de 100 mL y enrasar con fase móvil. Diluir 1 mL de esta solución con fase móvil hasta 10.0 mL. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2 - 8 C°.		
Solución estándar 2: 0.144 mg/mL de acetato en fase móvil preparado de la siguiente manera.		
Pesar aproximadamente 200 mg de acetato de sodio anhidro, colocarlo en un matraz aforado de 100 mL y enrasar con fase móvil. Diluir 1 mL de esta solución con fase móvil hasta 10.0 mL. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2 - 8 C°.		
Solución estándar 3: 0.216 mg/mL de acetato en fase móvil preparado de la siguiente manera.		
Pesar aproximadamente 300 mg de acetato de sodio anhidro, colocarlo en un matraz aforado de 100 mL y enrasar con fase móvil. Diluir 1 mL de esta solución con fase móvil hasta 10.0 mL. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2 - 8 C°.		
Solución de muestra: Bajo condiciones de humedad relativa controlada de $25 \pm 5\%$, preparar por duplicado aproximadamente 5 mg/mL de Teriparatida en fase móvil. La solución es estable durante 72 horas cuando se almacena a 2 - 8 C°.		
Sistema cromatográfico		
Modo: Cromatografía líquida (CL)		
Detector: UV 210 nm		
Columna: 9.0 mm x 25 cm; material de empaque L22		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Condiciones de análisis		
Muestrador automático: 2 C° a 8 C°		
Columna: Temperatura ambiente		
Velocidad de flujo: 1.0 mL/minuto		
Volumen de inyección: 100 µL		
Tiempo de corrida: 12 a 15 minutos		
Adecuabilidad del sistema		
Muestras: Solución estándar 1, solución estándar 2 y solución estándar 3.		
Nota: El tiempo de retención del acetato es de 9.2 a 11.6 minutos.		
Factor de coleo: No mayor a 1.5, solución estándar 2.		
Desviación estándar relativa: No mayor a 1.25 % a partir de inyecciones triplicadas, solución estándar 2.		
Porcentaje de desviación: No mayor a 2.0 % para cada concentración a partir de inyecciones triplicadas, solución estándar 1, solución estándar 2 y solución estándar 3.		
$\text{Resultado} = \{(rs - b)/a]/Cs\} \times 100$		
Donde:		
rs = respuesta del pico de acetato de la solución estándar 1, solución estándar 2 o solución estándar 3		
b = ordenada al origen de la curva de calibración descrita en el Análisis		
a = pendiente de la curva de calibración descrita en el análisis		
Cs = concentración de acetato en la solución estándar 1, solución estándar 2 o solución estándar 3 (mg/mL)		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Análisis		
Muestras: Soluciones estándar y solución de muestra.		
Determinar la respuesta del pico de acetato.		
Calcular la concentración de acetato (C_s), en mg/mL, en las soluciones estándar:		
$C_s = (W_s/V_s) \times F \times D$		
Donde:		
W_s = peso del acetato de sodio anhidro (corregido por pureza) (mg)		
V_s = volumen inicial de la fase móvil, 100 mL		
F = relación del peso molecular del acetato (59.04 g/mol) con el peso molecular del acetato de sodio anhidro (82.03 g/mol), 0.7197		
D = factor de dilución de 1 mL a 10 mL, 0.1		
Construir una curva de calibración por mínimos cuadrados, utilizando el área del pico de las soluciones estándar frente a sus concentraciones de acetato (mg/mL).		
Determinar la concentración de acetato (C_u), en mg/mL, en la solución de muestra, utilizando la ecuación de la recta para la curva de calibración.		
Calcular el porcentaje de acetato en la porción de teriparatida tomada:		
$\text{Resultado} = C_u \times (V_u/W_u) \times 100$		
Donde:		
C_u = concentración de acetato en la solución de muestra (mg/mL)		
V_u = volumen de la solución de muestra (mL)		
W_u = peso de teriparatida tomada (mg)		
Criterios de aceptación:		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Para teripartida producida mediante tecnología de ADN recombinante: No mayor a 5.0 %		
Para teripartida producida mediante síntesis química: No mayor a 5.0 %		
CONTENIDO DE CLORURO. MGA 0241, CLAR.		
Fase móvil: 1.7 mM de bicarbonato de sodio y 1.8 mM de carbonato de sodio en agua.		
Solución estándar madre: Secar una cantidad suficiente de cloruro de sodio a 105 °C durante aproximadamente 30 minutos.		
Pesar aproximadamente 165.9 mg de cloruro de sodio previamente secado y colocarlo en un matraz aforado de 100 mL. Diluir con agua hasta el volumen. Mezclar hasta disolver completamente. Esta solución contiene el equivalente a 1000 µg/mL de cloruro.		
Solución de adecuabilidad del sistema: Pesar aproximadamente 150 mg de nitrito de sodio y colocarlo en un matraz aforado de 100 mL. Enrasar con agua. Transferir 1.0 mL de esta solución a un matraz aforado de 100 mL.		
Transferir 2.5 mL de la solución estándar madre al mismo matraz. Enrasar con agua y mezclar bien.		
Soluciones estándar: Transferir 1.0, 2.0, 3.0 y 4.0 mL de la solución estándar madre a matracas aforados de 100 mL separados. Enrasar y mezclar bien.		
Solución de muestra: Bajo condiciones de humedad relativa controlada de $25 \pm 5\%$, preparar por duplicado una solución de 1.0 mg/mL de Teriparatida en agua. La solución es estable		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

durante 72 horas cuando se almacena a temperatura ambiente.		
Sistema cromatográfico		
Modo: Cromatografía líquida (CL)		
Detector: Conductividad con supresor de aniones con corriente de 100 mA		
Columnas		
Guarda columna: 4.0 mm × 5.0 cm; material de empaque L94		
Columna Analítica: 4.0 mm × 25.0 cm; material de empaque de 13 µm L94		
Condiciones analíticas		
Temperatura de la columna: Ambiente		
Velocidad de flujo: 2 mL/minuto		
Volumen de inyección: 50 µL		
Tiempo de corrida: 10 minutos		
Adecuabilidad del sistema		
Muestra: Solución de adecuabilidad del sistema.		
Nota: El cloruro eluye antes que el nitrito.		
Criterios de validez		
Resolución: No menor a 1.5 entre los picos de cloruro y nitrito.		
Factor de coleo: Menor a 2.0 para los picos de cloruro y nitrito.		
Desviación estándar relativa de la curva estándar: Menor a 3.0 %.		
Desviación estándar relativa: Menor a 2.0 % para los picos de cloruro y nitrito a partir de cinco inyecciones replicadas.		
ANÁLISIS:		
Muestras: Soluciones estándar y solución de muestra.		



“2025, Año de la Mujer Indígena”

Inyectar las soluciones estándar seguidas de la solución de muestra.		
Calcular la concentración de cloruro (C_s), en $\mu\text{g/mL}$, en la solución estándar madre:		
$C_s = (W_s/V_s) \times F \times D$		
Donde:		
W_s = peso del cloruro de sodio (mg)		
V_s = volumen de agua, 100 mL		
F = relación del peso molecular del cloruro (35.46 g/mol) y el peso molecular del cloruro de sodio (58.45 g/mol), 0.607		
D = factor de conversión (mg/ μg), 1000		
Determinar las concentraciones de cloruro, en $\mu\text{g/mL}$, en las soluciones estándar.		
Construir una curva de calibración por mínimos cuadrados, utilizando el área de los picos de las soluciones estándar frente a sus concentraciones de cloruro ($\mu\text{g/mL}$).		
Determinar la concentración de cloruro (C_u), en $\mu\text{g/mL}$, en la solución de muestra utilizando la ecuación de la recta para la curva de calibración.		
Calcular el porcentaje de cloruro en la porción de teriparatida tomada:		
$\text{Resultado} = [(C_u \times V_u \times F)/W_u] \times 100$		
Donde:		
C_u = concentración de cloruro en la solución de muestra ($\mu\text{g/mL}$)		
V_u = volumen de la solución de muestra (mL)		
F = factor de conversión ($\mu\text{g/mg}$), 0.001		
W_u = peso de teriparatida (mg)		
Criterios de aceptación: No mayor a 4.0 %.		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

SUSTANCIAS E IMPUREZAS RELACIONADAS AL PRODUCTO		
IMPUREZAS RELACIONADAS AL PRODUCTO. MGA 0241, CLAR.		
Tampón de sulfato 0.2 M: 28.4 g/L de sulfato de sodio anhidro en agua. Ajustar con ácido fosfórico al 85 % hasta un pH de 2.3.		
Solución A: Acetonitrilo y tampón de sulfato 0.2 M (10:90)		
Solución B: Acetonitrilo y tampón de sulfato 0.2 M (50:50)		
Nota: Si el sulfato de sodio se precipita, puede ser necesario calentar suavemente y agitar continuamente. El sulfato de sodio no debería volver a precipitar si se sigue este procedimiento. Fase móvil: Revisar la tabla 2.		
Nota: La composición de la fase móvil puede ajustarse para obtener el tiempo de retención deseado del pico de teriparatida. El porcentaje de solución B a los 5 y 35 minutos puede modificarse para cambiar el tiempo de retención, pero se debe mantener la misma pendiente del gradiente.		
Tabla 2. Composición de la fase móvil		
Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	100	0
5	65	35
35	60	40
45	0	100
45.1	100	0
55	100	0



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Solución de adecuabilidad del sistema: Utilizar una solución apropiada que contenga aproximadamente 0.8 % del primer pico posterior al pico principal en la solución A.		
Nota: La teriparatida que contiene el primer pico posterior al pico principal puede prepararse disolviendo teriparatida en agua hasta obtener una concentración de 2 mg/mL. Ajustar el pH a 3.0 con ácido clorhídrico. Incubar esta solución a 50 °C durante 9 días. La solución puede ser alicuotada y almacenada en congelación. Diluir 1:1 con solución A antes de la inyección. El primer pico posterior al pico principal es un producto de degradación resultante de este proceso y eluye inmediatamente después del pico de teriparatida. Los tiempos de retención relativos para la teriparatida y este primer pico posterior al principal son 1.00 y 1.05, respectivamente.		
Solución de muestra: Aproximadamente 0.7 mg/mL de teriparatida en solución A.		
Blanco: Solución A.		
Sistema cromatográfico		
Modo: Cromatografía líquida (CL)		
Detector: UV 214 nm		
Columna: 4.6 mm × 15 cm; material de empaque de 3.5 µm tipo L1.		
Temperaturas		
Muestrador automático: 5 °C		
Columna: 40 °C		
Velocidad de flujo: 1.0 mL/minuto		
Volumen de inyección: 20 µL		
Adecuabilidad del sistema		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Muestra: Solución de adecuabilidad del sistema		
Nota: El tiempo de retención de la teriparatida es de 19.8 minutos a 24.8 minutos.		
Relación pico a valle: La relación entre la altura del primer pico posterior al pico principal y el valle entre el pico de Teriparatida y el primer pico posterior al principal debe ser no menor a 1.5.		
Factor de cola: No mayor a 2.0 para el pico de Teriparatida.		
Análisis		
Muestra: Solución de muestra.		
Medir las respuestas de pico para todos los picos integrados.		
Calcular el porcentaje de sulfoxidos de metionilo de la teriparatida en la porción de teriparatida tomada:		
$\text{Resultado} = [(r_{\text{Met+O}(8)} + r_{\text{Met+O}(18)} + r_{\text{Met+O}(8,18)})/r_T] \times 100$		
Donde:		
$r_{\text{Met+O}(8)}$ = respuesta de pico de Met+O(8) teriparatida (oxidado en Met 8)		
$r_{\text{Met+O}(18)}$ = respuesta de pico de Met+O(18) teriparatida (oxidado en Met 18)		
$r_{\text{Met+O}(8,18)}$ = respuesta de pico de Met+O(8,18) teriparatida (oxidado en Met 8 y Met 18)		
r_T = suma de todas las respuestas de los picos		
Calcular el porcentaje de la principal impureza relacionada con la teriparatida en la porción de teriparatida tomada:		
$\text{Resultado} = (r/r_T) \times 100$		
Donde:		
r = respuesta del pico de la principal impureza relacionada con la Teriparatida		



"2025, Año de la Mujer Indígena"

$r_T = \text{suma de todas las respuestas de los picos}$		
Calcular el porcentaje total de impurezas relacionadas con la teriparatida en la porción de teriparatida tomada:		
$\text{Resultado} = (r/r_T) \times 100$		
Donde:		
$r = \text{suma de las respuestas de los picos de las impurezas relacionadas con la Teriparatida}$		
$r_T = \text{suma de todas las respuestas de los picos}$		
Criterios de aceptación: Revisar la tabla 3.		
<i>Tabla 3. Tiempos de retención y criterios de aceptación</i>		
Nombre	Tiempo de retención relativa	Criterios de aceptación no mayor a (%)
Met+O(8,18) teriparatide	0.38	-
Met+O(8) teriparatide	0.48	-
Met+O(18) teriparatide	0.58	-
Teriparatida	1.0	-
Total de sulfóxidos de metionilo de teriparatida [compuesto por Met+O(8) teriparatida, Met+O(18) teriparatida y Met+O(8,18)]	-	0.5



"2025, Año de la Mujer Indígena"

Otras impurezas individuales más grandes relacionadas	-	0.5		
Total de impurezas	-	2.5		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. Cuando la etiqueta indique que la teriparatida debe someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables, el nivel de endotoxinas bacterianas debe ser tal que se cumpla el requisito establecido en la(s) monografía(s) de la forma farmacéutica correspondiente en la cual se utiliza la teriparatida.				
PRUEBAS DE RECUENTO MICROBIANO Y PRUEBAS PARA MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS. MGA 057, El recuento total de microorganismos aeróbicos no debe exceder de 10^2 UFC/g de sustancia activa de teriparatida.				
DETERMINACIÓN DE AGUA. MGA 0041, No debe exceder el 10.0 %.				
ENVASADO Y ALMACENAMIENTO. A menos que se indique lo contrario, almacenar en un envase hermético, protegido de la luz, a una temperatura inferior a -10 °C.				
ETIQUETADO. Etiquetar para indicar que el material ha sido producido por métodos basados en tecnología de ADN recombinante o procesos sintéticos. Cuando la teriparatida deba someterse a procesamiento adicional durante la preparación de formas farmacéuticas inyectables para asegurar niveles aceptables de endotoxinas bacterianas, debe indicarse en la etiqueta.				
MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO				



"2025, Año de la Mujer Indígena"

DEFINICIÓN La inyección de teriparatida es una solución estéril de teriparatida en agua para inyección. Contiene no menos del 90.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad rotulada de teriparatida. La formulación puede contener un conservador adecuado.		
IDENTIFICACIÓN A. La relación del tiempo de retención del pico de teriparatida de la solución de muestra con respecto al de la solución estándar es 1.00 ± 0.03 , como se obtiene en el Ensayo.		
PRUEBAS ESPECÍFICAS pH. MGA 0701. 3.8–4.5		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No mayor a 100 unidades de endotoxina/mg de producto farmacéutico de teriparatida.		
ESTERILIDAD. MGA 0381 (<i>filtración por membrana</i>). Cumple con los requisitos.		
PARTÍCULAS SUBVISIBLES. Cumple con los requisitos para inyecciones de pequeño volumen.		
REQUISITOS ADICIONALES		
ENVASADO Y ALMACENAMIENTO. A menos que se indique lo contrario, almacenar en un envase estéril, hermético y a prueba de alteraciones, protegido de la luz, a una temperatura de 2–8 °C.		
La inyección no debe ser congelada.		

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