"2026, Año de Margarita Maza"

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 hasta el 31 de diciembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al correo electrónico: consultas@farmacopea.org.mx.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
SOMATROPINA		
La somatropina ~~es producida por un~~ se produce mediante un método basado en la tecnología de ADN recombinante. La somatropina es una proteína de 191 residuos de aminoácidos, cuya secuencia corresponde a ~~con la estructura primaria de~~ la hormona de crecimiento producida por la glándula pituitaria humana y presenta la siguiente secuencia de aminoácidos:		
		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
 *Figura 1*. Secuencia de aminoácidos de somatropina. $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ MM 22 125		
Contiene entre 91.0 y 105.0 % de la sustancia anhidra o de la solución concentrada de somatropina indicada en la etiqueta. La solución concentrada puede contener sales amortiguadoras y otras sustancias auxiliares. Por convención, con el propósito de etiquetado en las preparaciones de somatropina, se considera que 1 mg de somatropina anhidra ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) ~~es~~ equivale~~nte~~ a 3.0 UI de actividad biológica. Durante el desarrollo del proceso de fabricación debe demostrarse que se obtiene un producto con actividad biológica no menor de 2.5 UI/mg, utilizando un bioensayo validado, basado en la promoción de crecimiento.		
BIOFÁRMACO		
DESCRIPCIÓN. Polvo blanco o casi blanco o solución incolora, clara o ligeramente ~~turbia~~ opalescente.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD. Deberán aplicarse una de las siguientes alternativas, comparando con una preparación de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia: Alternativa 1: A y C. Alternativa 2: B y C.		
A. Electroforesis capilar. *MGA 0312*. Como se describe en la prueba para *Variantes de carga* con las siguientes modificaciones: Inyección: preparación de la muestra ~~2~~ bajo presión o vacío, empleando la siguiente secuencia, inyección de muestra durante al menos 3 s, luego la solución amortiguadora de inyección CZE durante 1 s. En el electroferograma resultante se observa ~~solamente~~ únicamente un pico principal, ~~que~~ correspond~~e~~iente a la somatropina.		
B. *MGA 0241*, *CLAR*. Examinar los cromatogramas obtenidos en la prueba de proteínas relacionadas. El pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de la muestra es similar en el tiempo de retención y tamaño al pico principal en el cromatograma obtenido con la preparación de referencia.		
C. Mapeo de péptidos. ~~*MGA 0241, CLAR*~~ *MGA 0536*. El perfil del cromatograma obtenido con la preparación de la muestra corresponde al obtenido con la preparación de referencia.		
Preparación de referencia. Preparar al mismo tiempo que la muestra y sigui~~endo~~r el mismo procedimiento, empleando SRef de somatropina en lugar de la sustancia a examinar.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la sustancia a examinar o diluir la solución concentrada para obtener una concentración de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
2.0 mg/mL de somatropina en una solución amortiguadora 0.05 M tris-clorhidrato a pH 7.5 y transferir 1.0 mL a un tubo de polipropileno. Preparar una solución de tripsina a 1 mg/mL ~~de tripsina para mapeo de péptidos~~ en solución amortiguadora (SA) 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5 y adicionar 30 µL de esta solución a la solución de la sustancia que se va a ~~ser~~ examina~~dar~~. Tapar el tubo y colocarlo en un baño de agua a 37 °C durante 4 h. Retirar del baño de agua y detener inmediatamente la reacción, por ejemplo, ~~por medio de~~ mediante congelación. Si se analiza inmediatamente ~~usando un~~ con un inyector automático, mantener ~~la temperatura~~ entre 2 y 8 °C. ***Nota:*** para el caso de la solución concentrada si no se logra una concentración de 2 mg/mL de somatropina, se puede utilizar una relación proteína-enzima similar (microgramos de tripsina por miligramo de somatropina).		
Fase móvil 1. Diluir 1.0 mL de ácido trifluoroacético a 1 000 mL con agua.		
Fase móvil 2. A 100 mL de agua adicionar 1 mL de ácido trifluoroacético y diluir a 1 000 mL con acetonitrilo para cromatografía y mezclar.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 214 nm, columna de 4.6 mm × 25 cm, empacada con L1 (5 a 10 µm) y tamaño de poro de 30 nm, temperatura 30 °C, velocidad de flujo de 1 mL/min. Volumen de inyección de 100 µL.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Programar el cromatógrafo de acuerdo con la siguiente tabla: **Tiempo (min)** / **Fase móvil 1 % (v/v)** / **Fase móvil 2 % (v/v)** 0-20 / 100 → 80 / 0 → 20 20-40 / 80 → 75 / 20 → 25 40-65 / 75 → 50 / 25 → 50 65-70 / 50 → 20 / 50 → 80 **Aptitud del sistema.** Los cromatogramas obtenidos con la preparación de ~~referencia y de la muestra son similares entre sí y con el~~ cromatograma proporcionado con la SRef de somatropina digerida.		
PROTEÍNAS RELACIONADAS. *MGA 0241*, *CLAR*. No más de 6.0 %. Emplear el método de normalización de áreas. Mantener las preparaciones ~~a temperatura~~ entre ~~de~~ 2 ~~a~~ y 8 °C y utilizarlas dentro las siguientes 24 h. Si se emplea inyector automático, mantenerlo ~~a una temperatura de entre~~ 2 ~~a~~ y 8 °C.		
Solución A: Diluir 5 µL de una solución de peróxido de hidrógeno grado reactivo en 100 mL de una solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M pH 7.0		
Preparación de referencia A. Preparar una solución de SRef de somatropina para obtener una concentración de ~~2.0~~ 1.6 mg/mL en una solución amortiguadora 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5.		
Preparación de la referencia de resolución B. Disolver el contenido de un vial de la SRef mezcla		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
de resolución de somatropina/ desamidosomatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5 para obtener una concentración de ~~2~~ 1.6 mg/mL de somatropina o disolver el contenido de un vial de la SR de Somatropina en solución A a una concentración final de 1.6 mg/mL y dejar reposar entre 1 y 7 días para obtener suficientes formas oxidadas.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la sustancia a examinar a una concentración de ~~2.0~~ 1.6 mg/mL de somatropina en una solución amortiguadora 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5. En caso de no obtener ~~la~~ dicha concentración ~~de 2.0 mg/mL~~, ajustar el volumen de inyección para que el análisis se realice con una cantidad equivalente de somatropina.		
Fase móvil A. ~~Mezcla 29:71 (v/v) de propanol, solución amortiguadora 0.05 M de tris-clorhidrato a pH 7.5~~. Disolver 82.6 g de sulfato de amonio y 34.5 g de hidrógeno de fosfato de sodio monohidratado en 2 950 mL de agua para cromatografía. Añadir 25 mL de ácido perclórico y 2 000 mL de acetonitrilo. Diluir en 5 000 mL de agua para cromatografía.		
Fase móvil b. Mezclar 4 000 mL de acetonitrilo y 1 000 mL de agua para cromatografía		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a ~~220~~ 215 nm, columna de 4.~~6~~0 mm × 25 cm, (7 µm) ~~empacada al tope con L26 (5 µm)~~ y tamaño de poro de ~~30~~100 nm.~~; con~~		

CONSULTA

<table>
<tr><th>Dice</th><th>Debe decir</th><th>Justificación*</th></tr>
<tr><td>~~una precolumna saturadora de sílice colocada entre la bomba y la válvula del inyector.~~
Temperatura de la columna a 45 °C, velocidad de flujo de ~~0.51~~ mL/min y volumen de inyección de 20 µL.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>Tiempo (min)</th><th>Fase móvil A % (v/v)</th><th>Fase móvil B % (v/v)</th></tr>
<tr><td>0-60</td><td>77 → 72</td><td>23 → 28</td></tr>
<tr><td>60-61</td><td>72 → 77</td><td>28 → 23</td></tr>
<tr><td>61-72</td><td>77</td><td>23</td></tr>
</table>
De ser necesario, se ajusta el % de fase móvil B en el gradiente para que el pico principal de la Somatropina eluya a los 40 min.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>~~**Preacondicionamiento de la columna.** Enjuagar con 200 a 500 mL de una solución al 0.1 % (v/v) de ácido trifluoroacético en una solución al 50 % (v/v) de acetonitrilo; repetir si es necesario para mejorar el funcionamiento de la columna. El tiempo de retención de la somatropina deberá ser cerca de 33 min. Si es necesario, ajustar la proporción de propanol en la fase móvil.~~
~~El tiempo de retención relativo entre la somatropina y la desamidosomatropina deberá ser cerca de 0.85.~~</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>**Aptitud del sistema.** ~~El cromatograma obtenido con la referencia de resolución, deberá tener un factor de simetría entre 0.9 y 1.8 para el pico de la somatropina y una resolución no menor de 1.0 entre los picos de la desamidosomatropina y somatropina~~</td><td></td><td></td></tr>
</table>

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
Solución de referencia B: relación pico a valle de mínimo 2.0 donde Hp corresponde a la altura del pico de la Somatropina [MetO^{14}] y la Hv es la altura del menor punto de la curva que separa la Somatropina [MetO^{14}] de la Somatropina.		
Tiempos de retención relativos a Somatropina (tiempo aproximado de 40 min): Somatropina [MetO^{125}] (pico doble) = aproximadamente 0.4. Somatropina [ß-Asp^{107}] =aproximadamente 0.78. Somatropina [MetO^{14}] =aproximadamente 0.91. [130,131 anhidrosomatropina]= aproximadamente 1.27. [Seco 130/131] Somatropina= aproximadamente 1.31.		
DÍMEROS Y AGREGADOS DE ALTO PESO MOLECULAR. *MGA 0241*, *CLAR*. Cromatografía por exclusión de tamaño, emplear el método de normalización de áreas. La suma de los picos con tiempo de retención menor que el del pico principal no es mayor del 4.0 %.		
Preparación de referencia A. Disolver el contenido de un vial de la SRef de somatropina en una solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0 y diluir con la misma solución para obtener una concentración de 1.0 mg/mL.		
Preparación de referencia ~~de resolución~~B. Colocar un vial de la SRef de somatropina en una estufa a 50 °C durante el tiempo suficiente para generar 1 a 2 % del dímero (típicamente entre 12 y 24 h). Disolver el contenido en una solución		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0 y diluir con la misma solución para obtener una concentración de 1.0 mg/mL.		
Preparación de la muestra. Preparar una solución de la sustancia a examinar o diluir en el caso de la solución concentrada para obtener una concentración de 1.0 mg/mL de somatropina en solución amortiguadora de fosfatos 0.025 M a pH 7.0.		
Fase móvil. Mezcla 3:97 (v/v) de 2-propanol: solución amortiguadora de fosfatos 0.063 M a pH 7.0, filtrar y desgasificar.		
Condiciones del equipo. Cromatógrafo de líquidos con detector UV a 214 nm, columna de 7.8 mm × 30 cm, empacada con sílica gel hidrofílica para cromatografía de un grado apropiado para fraccionamiento de proteínas globulares de masa molecular relativa entre 5 000 y 150 000, velocidad de flujo 0.6 mL/min, volumen de inyección 20 µL. El tiempo de retención del monómero de somatropina debe ser de 12 a 17 min. El tiempo de retención relativo de los agregados de alto peso molecular respecto al monómero debe ser cerca de 0.65 y para el dímero de somatropina cerca de 0.9.		
Aptitud del sistema. En el cromatograma de la referencia de resolución, la relación pico a valle no es menor de 2.5 donde Hp es la altura del pico correspondiente al dímero y Hv es el punto más bajo de la curva que separa el pico del dímero del pico del monómero.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
VARIANTES DE CARGA. *MGA 0312, Electroforesis capilar*. Formas desamidadas no más de 5.0 %, cualquier otra impureza: para cada impureza no más de 2.0 %, total: no más del 10.0 %.		
Preparación de referencia. Disolver el contenido de un vial de la SRef de somatropina en ~~agua~~ buffer Tris HCl 0.05 M pH 7.5 y diluir con el mismo disolvente para obtener una concentración de 1 mg/mL.		
Preparación de la muestra 1. Una solución de la sustancia a examinar a una concentración de 1 mg/mL de somatropina.		
Preparación de la muestra 2. Mezclar volúmenes iguales de la preparación de la muestra 1 y la preparación de referencia.		
Solución amortiguadora CZE. Solución de fosfato de amonio 13.2 g/L, ajustado a pH 6 con ácido fosfórico y filtrado.		
Condiciones del equipo. Capilar de sílice fundido, longitud efectiva de 70 cm × 50 µm, temperatura 30 °C, detector UV a 200 nm, mantener el automuestreador a 4 °C durante el análisis.		
Preacondicionamiento del capilar. Enjuagar con hidróxido de sodio 1 M durante 20 min, posteriormente con agua durante 10 min y con la solución amortiguadora CZE por 20 min.		
Enjuague entre corridas. Con hidróxido de sodio 0.1 M durante 2 min y con la solución amortiguadora CZE durante 6 min. ***Nota:*** los tiempos de enjuague pueden ser		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
ajustados de acuerdo a la longitud del capilar y equipo utilizado.		
Procedimiento. Inyectar con presión o vacío la preparación de la muestra 1 y la preparación de referencia de acuerdo a la siguiente secuencia: muestra durante al menos 3 s enseguida la solución amortiguadora CZE durante 1 s. El tiempo de inyección y la presión pueden ~~adaptarse~~ ajustarse para cumplir con los criterios para la aptitud del sistema. Para la migración aplicar un campo de fuerza de 217 V/cm (20 kV para capilares de longitud total de 92 cm) durante 80 min, empleando la solución amortiguadora CZE como electrolito en ambos reservorios de amortiguador. La migración relativa de las formas desamidadas con respecto a somatropina debe estar entre 1.02 a 1.11.		
Aptitud del sistema. Realizar con la preparación de referencia, el electroferograma obtenido es similar al electroferograma de la somatropina entregado con la SRef de somatropina; donde son claramente visibles 2 picos (I~~1~~$_1$, I~~2~~$_2$) que eluyen antes del pico principal y al menos 2 picos (I~~3~~$_3$, I~~4~~$_4$) que eluyen después del pico principal. El tiempo de retención de la forma deamidada I_4 (que eluye como un doblete) respecto a la Somatropina debe ser de al menos 1.02. Para el resto de las formas: I_1 tiempo de retención relativo a Somatropina de 0.93 a 09.6; I_2 (forma hidrolizada) de 0.96 a 0.98; I_3 de 1.01 a 1.03.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~***Nota:*** el pico I2 corresponde a la forma truncada y el pico I4 corresponde a la forma desamidada, eluyendo como un pico doble.~~		
LÍMITES MICROBIANOS. *MGA 0571*. Cuenta aérobica total no más de 300 UFC/g ~~para~~ en la presentación sólida del biofármaco (0.2 - 0.3 g polvo liofilizado). No más de 5 UFC/mL ~~para~~ en la presentación líquida del biofármaco. Cumple con los criterios para los microorganismos específicos.		
AGUA. *MGA 0041*, *Titulación directa*. No más del 10 % para el producto liofilizado.		
pH. *MGA 0701*. Entre 6.2 a 7.4.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. *MGA 0316*. No más de 5 UI de endotoxinas por miligramo de somatropina, si se va a emplear en la fabricación de preparaciones parenterales sin posterior procedimiento para eliminación de endotoxinas bacterianas. La somatropina cumple con los siguientes requisitos adicionales:		
PROTEÍNAS DERIVADAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA. No más de 10 ppm ~~cuando se~~ al emplear un ensayo por *ELISA*.		
VALORACIÓN. *MGA 0241*, *CLAR*. Realizar por cromatografía de exclusión de tamaño como se describe en la prueba de *Dímeros y agregados de alto peso molecular* descrita en el biofármaco de somatropina. Calcular el contenido de somatropina a partir del contenido declarado en la SRef de somatropina.		

CONSULTA

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

CONSULTA

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

CONSULTA

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

CONSULTA

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

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

CONSULTA