

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de noviembre y hasta el 31 de diciembre de 2019, 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. Fax: 5207 6890

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

Nombre: \_\_\_\_\_  
 Institución o empresa: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

Cargo: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Correo electrónico: \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>INSULINA LISPRO</b></p> <p>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.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*				
<p style="text-align: center;"><b>Secuencia de Insulina lispro</b></p> <pre> 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 </pre>						
<p><b>Nota:</b> Las líneas representan puentes disulfuro.</p>						
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"><math>C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6</math></td> <td style="width: 50%; text-align: right;"><math>M_r</math> 5808</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Insulina 28<sup>B</sup> -L-lisina - 29<sup>B</sup> - L- prolina (humano).</td> </tr> </table>	$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$	$M_r$ 5808	Insulina 28 <sup>B</sup> -L-lisina - 29 <sup>B</sup> - L- prolina (humano).			
$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$	$M_r$ 5808					
Insulina 28 <sup>B</sup> -L-lisina - 29 <sup>B</sup> - L- prolina (humano).						
<p>La insulina lispro es producida por un método basado en la tecnología del ADN recombinante (ADNr) en condiciones diseñadas para minimizar el grado de contaminación microbiana.</p>						
<p><b>BIOFÁRMACO</b></p>						
<p>Contiene no menos de 27.0 unidades por miligramo de insulina lispro, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>						
<p>Contiene 94.0 a 104.0 % de insulina lispro con respecto a la sustancia seca.</p>						
<p>Por convención 0.0347 mg de insulina lispro es equivalente a 1 unidad internacional.</p>						
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> Polvo blanco o casi blanco.</p>						
<p><b>SOLUBILIDAD.</b> Es prácticamente insoluble en agua y en alcohol. Se disuelve en ácidos minerales diluidos y con descomposición en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.</p>						

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>PROTEÍNAS DERIVADAS DE LA CÉLULA HOSPEDERA.</b> Método de <i>ELISA</i>. No más de 10 ppm. Véase monografía de <i>Insulina Humana Recombinante</i> (pág. 2010).</p>		
<p><b>PRECURSOR DE CADENA SENCILLA.</b> Método de <i>ELISA</i>. No más de 10 ppm. Véase monografía de <i>Insulina Humana Recombinante</i> (pág. 2011).</p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b></p>		
<p><b>A. MGA 0241, CLAR.</b> 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.</p>		
<p><b>B. MAPEO DE PÉPTIDOS.</b> <i>MGA 0241, CLAR.</i> El perfil del cromatograma obtenido con la solución de la muestra corresponde al del cromatograma obtenido con la solución de referencia.</p>		
<p><b>Fase móvil A.</b> Mezclar 100 mL de acetonitrilo para cromatografía, 200 mL de SA de sulfato pH 2.0 y 700 mL de agua, filtrar y desgasificar.</p>		
<p><b>Fase móvil B.</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.</p>		
<p><b>Solución de la muestra.</b> 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). 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.</p>		
<p><b>Solución de referencia.</b> Preparar al mismo tiempo y en la misma manera que para la solución de la muestra, usando la SRef de insulina lispro.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*												
<p><b>Condiciones del equipo.</b> 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.</p>														
<p>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>.</p>														
<p style="text-align: center;">Tabla 1.</p> <table border="1" data-bbox="128 589 722 748"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>Fase móvil A (% v/v)</th> <th>Fase móvil B (% v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 – 60</td> <td>90 → 30</td> <td>10 → 70</td> </tr> <tr> <td>60 – 65</td> <td>30 → 0</td> <td>70 → 100</td> </tr> <tr> <td>65 - 70</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	0 – 60	90 → 30	10 → 70	60 – 65	30 → 0	70 → 100	65 - 70	0	100		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)												
0 – 60	90 → 30	10 → 70												
60 – 65	30 → 0	70 → 100												
65 - 70	0	100												
<p><b>Aptitud del sistema.</b> 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 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. <i>Nota:</i> 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.</p>														
<p><b>IMPUREZAS CON MASAS MOLECULARES MAYORES QUE LA DE LA INSULINA LISPRO.</b> MGA 0241, CLAR. Cromatografía de exclusión de tamaño. No más de 0.25 %. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.</p>														

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Fase móvil.</b> Mezcla de ácido acético glacial:acetonitrilo:solución de arginina (1.0 g/L), (15:20:65) Filtrar y desgasificar.</p>		
<p><b>Solución de muestra.</b> 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.</p>		
<p><b>Solución de resolución.</b> 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 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 por 10 días. Mantener la solución entre 2 y 8 ° C y utilizar antes de 8 días.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> Cromatógrafo de líquidos equipado con detector de UV a 276 nm. Columna L1 (5 a 10 µm) de 30 cm × 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 µL. 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.</p>		
<p><b>Aptitud del sistema.</b> Inyectar 100 µL de la solución de resolución y registrar los picos respuesta. La distancia del pico a valle no es menor a 2.0, donde <math>H_p</math> = altura por encima de la línea base del pico debido al dímero y <math>H_v</math> = altura por encima de la línea de base del punto más bajo de la curva de separación de este pico debido</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>al monómero. El factor de simetría no es mayor a 2.0 para el pico debido a la insulina lispro. 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 = aproximadamente 22 min.</p>		
<p>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.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b></p>		
<p>No más de 1.0 % para la insulina lispro desamido A-21.</p>		
<p>No más de 0.50 % de cualquier otra impureza.</p>		
<p>Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.</p>		
<p><b>Fase móvil A.</b> 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.</p>		
<p><b>Fase móvil B.</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.</p>		
<p><b>Solución de muestra.</b> Disolver 3.5 mg de la muestra en 1.0 mL de ácido clorhídrico 0.01 M. Mantener la solución entre 2 y 8 °C. Utilizar la solución en un período no mayor a 56 h.</p>		
<p><b>Solución de resolución.</b> 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.</p>		
<p><b>Condiciones del equipo.</b> 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.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*															
<p>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 al siguiente gradiente:</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="113 435 323 500">Tiempo (min)</th> <th data-bbox="323 435 522 500">Fase móvil A (% v/v)</th> <th data-bbox="522 435 737 500">Fase móvil B (% v/v)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="113 500 323 532">0 - 61</td> <td data-bbox="323 500 522 532">81</td> <td data-bbox="522 500 737 532">19</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 532 323 565">60 - 63</td> <td data-bbox="323 532 522 565">81 → 51</td> <td data-bbox="522 532 737 565">19 → 49</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 565 323 597">83 - 84</td> <td data-bbox="323 565 522 597">51 → 81</td> <td data-bbox="522 565 737 597">49 → 19</td> </tr> <tr> <td data-bbox="113 597 323 630">84 - 94</td> <td data-bbox="323 597 522 630">81</td> <td data-bbox="522 597 737 630">19</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)	0 - 61	81	19	60 - 63	81 → 51	19 → 49	83 - 84	51 → 81	49 → 19	84 - 94	81	19		
Tiempo (min)	Fase móvil A (% v/v)	Fase móvil B (% v/v)															
0 - 61	81	19															
60 - 63	81 → 51	19 → 49															
83 - 84	51 → 81	49 → 19															
84 - 94	81	19															
<p><b>Aptitud del sistema.</b> 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 factor de simetría para el pico debido a la insulina lispro no es mayor a 2.0.</p>																	
<p><b>ZINC. MGA 0331, Absorción atómica, técnica de flama. Método I.</b> No más de 1.0 % con relación a la sustancia seca.</p>																	
<p><b>Solución de muestra.</b> 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.</p>																	
<p><b>Solución de referencia.</b> 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.</p>																	
<p><b>Condiciones del equipo.</b> 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 de acetileno por min). Longitud de onda a 213.9 nm.</p>																	

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>PÉRDIDA POR SECADO. MGA 0671.</b> No más de 10.0 %. Determinar en 200 mg de la muestra, secar en un horno a 105 °C durante 16 h.		
<b>RESIDUO A LA IGNICIÓN. MGA 0751.</b> No más de 2.5 %, determinar en 200 mg de la muestra seca.		
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> No más de 10 UI de endotoxinas por miligramo de muestra.		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b>		
<b>Solución de la muestra.</b> Disolver la muestra en ácido clorhídrico 0.01 M para obtener una concentración de 0.8 mg/mL. Mantener la solución de 2-8 °C y utilizar hasta 48 h.		
<b>Solución de referencia.</b> 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 2-8 °C y utilizar hasta 48 h.		
<b>Solución de resolución.</b> 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.		
<b>Condiciones del equipo.</b>		
<i>Columna:</i> L1 de 10 cm × 4.6 mm (3 µm) con un tamaño de poro de 8 nm. <i>Temperatura:</i> 40 °C. <i>Fase móvil:</i> 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 255 volúmenes de acetonitrilo para cromatografía R; filtrar y desgasificar. <i>Velocidad de flujo:</i> 0.8 mL/min. <i>Detección:</i> espectrofotómetro a 214 nm. <i>Inyección:</i> 20 µL. <i>Tiempo de retención:</i> insulina lispro = aproximadamente de 24 min.		
<i>Aptitud del sistema:</i> Solución de resolución:		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Repetibilidad: desviación estándar relativa máxima de 1.1 % después de 3 inyecciones de la solución de referencia.</li> </ul>		
<p>Calcular el contenido de insulina lispro <math>C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6</math> usando los cromatogramas obtenidos con la muestra y la solución de referencia y analizar el contenido declarado de la SRef de insulina lispro <math>C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6</math>.</p>		
<p><b>pH.</b> MGA 0701. Entre 7.0 y 7.8.</p>		
<p><b>ALMACENAMIENTO</b> 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 debe estar a temperatura ambiente antes de abrir el recipiente.</p>		
<p><b>ETIQUETADO</b> 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.</p>		
<p><b>MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO</b></p>		
<p><b>DESCRIPCIÓN.</b> La insulina lispro inyectable es una solución transparente e incolora en agua para inyectable.</p>		
<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b></p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>A. MGA 0241, CLAR.</b> 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.</p>		
<p><b>B. MAPEO DE PÉPTIDOS. MGA 0241, CLAR.</b> El perfil del cromatograma obtenido con la solución de la muestra corresponde al del cromatograma obtenido con la solución de referencia. De acuerdo a lo establecido en el apartado del Biofármaco.</p>		
<p><b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> 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 unidad internacional.</p>		
<p><b>OSMOLARIDAD. MGA 0621.</b> Debe ser una solución isotónica.</p>		
<p><b>pH. MGA 0701.</b> Entre 7.0 y 7.8.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS RELACIONADAS. MGA 0241, CLAR.</b> De acuerdo a lo establecido en el apartado del Biofármaco. No más de 1.0 % para la insulina lispro desamido A-21. No más de 0.50 % de cualquier otra impureza. No más de 2.0 % para el total de impurezas (sin incluir A-21). Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.</p>		
<p><b>IMPUREZAS CON MASAS MOLECULARES MAYOR QUE LA DE LA INSULINA LISPRO. MGA 0241, CLAR.</b> Cromatografía de exclusión de tamaño. De acuerdo a lo establecido en el apartado del Biofármaco. No más de 1.7 %. Utilizar el procedimiento de normalización de áreas.</p>		
<p><b>ZINC TOTAL. MGA 0331.</b> Entre 14 y 35 µg por cada 100 UI de insulina lispro.</p>		

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981.</b> Cumple los requisitos.		
<b>PRESERVATIVO. MGA 0241, CLAR.</b> Cuando aplique. <i>m</i> -Cresol: 3.15 mg por cada 100 a 200 UI.		
<b>VALORACIÓN. MGA 0241, CLAR.</b> 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.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Entre 2 y 8 °C.		

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