

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

### COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de mayo y hasta el 30 de junio de 2022, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

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

#### DATOS DEL PROMOVENTE

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

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

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>VACUNA ANTIMENINGOCÓCCICA DE POLISACÁRIDOS DEL GRUPO C CONJUGADA</b></p> <p>La vacuna antimeningocócica del grupo C conjugada es una preparación líquida o liofilizada del polisacárido capsular purificado obtenido de una cepa adecuada de <i>Neisseria meningitidis</i> del serogrupo C, unido por enlace covalente a una proteína transportadora. El polisacárido meningocócico del grupo C está constituido por unidades repetidas de ácido siálico parcialmente O-acetiladas u O-desacetiladas, unidas por enlaces glicosídicos 2<math>\alpha</math>→9. La proteína transportadora, cuando está conjugada al polisacárido del grupo C, es capaz de inducir una respuesta inmunitaria de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T frente al polisacárido. La vacuna puede contener un adyuvante.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Debido a la ausencia de modelos animales para determinar la potencia de esta vacuna, el control de calidad se fundamenta en el uso de pruebas que evalúan la pureza y permiten la caracterización molecular del polisacárido, demostrando así la consistencia de producción. El polisacárido tiene una composición definida y su tamaño molecular estará dentro de los límites establecidos.</p>		
<p><b>FABRICACIÓN</b> El método de producción habrá mostrado consistencia de manera reproducible y obtención de vacunas antimeningocócicas del grupo C conjugadas de poder inmunógeno y seguridad satisfactorias para el hombre. La producción del polisacárido meningocócico del grupo C y de la proteína transportadora está basada en el sistema lote semilla. Durante los estudios de desarrollo y siempre que sea necesaria se hará una revalidación del proceso de producción, se realizará una prueba de pirógenos en conejos, con la inoculación de una dosis adecuada del lote final. La vacuna mostrará que es aceptable con respecto a la ausencia de actividad pirogénica. El método de producción se valida para demostrar que la vacuna, si se analiza cumplirá con la prueba de toxicidad anormal para inmunosueros y vacunas para uso humano. Asimismo, durante los estudios de desarrollo y siempre que sea necesaria una revalidación del proceso de producción, se demostrará mediante ensayos en animales que la vacuna induce de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>manera reproducible una respuesta inmunitaria de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T. La estabilidad del lote final y de los productos intermedios pertinentes es evaluada utilizando uno o más ensayos indicadores que pueden incluir la determinación del tamaño molecular, la determinación de polisacáridos libres en el conjugado o la valoración del poder inmunógeno en animales.</p>		
<p><b>LOTES SEMILLA</b></p>		
<p>Las cepas bacterianas utilizadas como lotes semilla de siembra estarán identificadas por registros históricos que incluyan información sobre su origen y las pruebas utilizadas para la caracterización de la cepa. Los cultivos de cada lote de la semilla de trabajo tendrán las mismas características que la cepa utilizada para preparar el lote semilla maestro.</p> <p>La pureza del cultivo bacteriano se verifica por métodos de sensibilidad demostrada. Estos métodos pueden incluir la inoculación en medios adecuados, examen de la morfología colonial, examen microscópico de frotis teñidos por el método de Gram y aglutinación de cultivos con antisueros específicos adecuados.</p>		
<p><b>POLISACÁRIDO MENINGOCOCCICO DEL GRUPO C</b></p> <p><i>N. meningitidis</i> se cultiva en un medio líquido que no contenga polisacáridos de alta masa molecular y que esté exento de sustancias que puedan precipitar con bromuro de cetiltrimetilamonio</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>(BCTA). El cultivo puede inactivarse por calor y filtrarse antes de la precipitación del polisacárido por adición de BCTA. El precipitado se purifica utilizando métodos adecuados para eliminar ácidos nucleicos, proteínas y lipo polisacáridos. La etapa final de purificación consiste en la precipitación con etanol. Puede incluirse una etapa de O-desacetilación. Las sustancias volátiles, incluida el agua, presentes en el polisacárido purificado se determinan por un método adecuado como termogravimetría. El valor obtenido se utiliza para calcular los resultados de otras pruebas con respecto a la sustancia seca, como se indica más adelante.</p> <p>Para la preparación del conjugado sólo podrá utilizarse un polisacárido que cumpla con los siguientes requisitos.</p>		
<p><b>IDENTIDAD Y ESPECIFICIDAD SEROLÓGICA.</b> Se determinan por un método inmunoquímico u otro método adecuado, por ejemplo espectrometría de resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> Menos de 100 UI de endotoxina por microgramo de polisacárido meningocócico del grupo C.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS. MPB 0860.</b> No más de 1.0 %, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>ÁCIDO NUCLEICO. MPB 0040.</b> No más de 1.0 %, calculado con referencia a la sustancia seca.</p>		
<p><b>GRUPOS O-ACETILO.</b> Determinar por un método adecuado. Se establece un valor aceptable para el</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producto considerado y se demostrará que cada lote de polisacárido meningocócico del grupo C cumple este límite.</p>		
<p><b>ÁCIDO SIÁLICO.</b> No menos de 0.800 g de ácido siálico por gramo de polisacárido meningocócico del grupo C, utilizando ácido N-acetilneuramínico para preparar la solución de referencia.</p>		
<p><b>REACTIVOS RESIDUALES.</b> Cuando aplique, determinar el contenido residual de los reactivos utilizados durante la inactivación y la purificación. Para cada reactivo, se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de polisacárido meningocócico del grupo C cumple la especificación. Si los estudios de validación han demostrado la eliminación del reactivo residual, puede omitirse la prueba en el polisacárido meningocócico del grupo C purificado.</p>		
<p><b>TAMAÑO MOLECULAR. MGA 0241.</b> El tamaño molecular de cada lote de polisacárido purificado es indicador de la consistencia en la producción, y se verifica por el análisis de cromatografía de exclusión por tamaño molecular. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de polisacárido meningocócico del grupo C cumple la especificación. Cuando proceda, determinar también la distribución del tamaño molecular después de la modificación química del polisacárido meningocócico.</p>		
<p><b>PROTEÍNA ACARREADORA</b></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La proteína acarreadora se elige y cuando esté conjugada al polisacárido meningocócico del grupo C será capaz de inducir una respuesta inmunitaria dependiente de los linfocitos T. El toxoide tetánico y el mutante atóxico de la proteína similar a la toxina diftérica, CRM 197, son adecuados como proteínas transportadoras. La proteína acarreadora se produce por cultivo de un microorganismo adecuado, cuya pureza bacteriana es verificada.</p> <p>Para la preparación del conjugado sólo puede utilizarse una proteína acarreadora que cumpla los siguientes requisitos.</p>		
<p><b>IDENTIDAD.</b> La proteína acarreadora se identifica por un método inmunoquímico adecuado.</p>		
<p><b>CRM 197.</b> Si se utiliza una proteína similar a la toxina diftérica como proteína acarreadora su contenido no será menor de 90 % de CRM 197, determinado por un método adecuado. Se llevan a cabo las pruebas habituales para la validación, y para demostrar que el producto no es tóxico.</p>		
<p><b>TOXOIDE TETÁNICO.</b> Cuando se utiliza el toxoide tetánico como proteína acarreadora, se produce como se describe en la monografía adsorbido y cumplirá los requisitos ahí descritos para el granel de toxoide purificado, con la excepción de que la pureza antigénica no es menor de 1500 Lf por miligramo de nitrógeno proteico y no se requerirá la prueba de esterilidad.</p>		
<p><b>GRANEL CONJUGADO</b></p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El polisacárido meningocócico del grupo C se modifica químicamente para permitir la conjugación; habitualmente, el polisacárido se despolimeriza parcialmente antes o durante la conjugación. El conjugado se obtiene por unión covalente del oligosacárido meningocócico del grupo C activado y la proteína transportadora. El proceso de purificación del conjugado se diseña para eliminar los reactivos residuales utilizados durante la conjugación. La remoción de reactivos residuales y de subproductos de reacción se confirma por ensayos adecuados o por la validación del proceso de purificación.</p> <p>Para la preparación de la vacuna final a granel sólo puede utilizarse un granel conjugado que cumpla los siguientes requisitos. Para cada prueba y cada producto particular se establecen límites de aceptación y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple las especificaciones.</p>		
<p><b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL para cada medio o el equivalente de 100 dosis, eligiendo la cantidad que sea menor.</p>		
<p><b>TAMAÑO MOLECULAR. MGA 0241.</b> Analizar por cromatografía de exclusión por tamaño molecular. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple la especificación.</p>		
<p><b>POLISACÁRIDOS.</b> Determinar el contenido de polisacáridos con una prueba validada adecuada. También puede utilizarse un sistema de cromatografía de líquidos de intercambio de</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>aniones con detección amperométrica de impulsos. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple la especificación.</p>		
<p><b>PROTEÍNAS. MPB 0860.</b> Determinar el contenido de proteínas por un método adecuado. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple la especificación.</p>		
<p><b>RELACIÓN POLISACÁRIDO/PROTEÍNA.</b> Determinar esta relación por cálculo.</p>		
<p><b>POLISACÁRIDOS LIBRES.</b> Determinar el contenido de polisacáridos libres después de la remoción del conjugado, por ejemplo, por cromatografía de líquidos por intercambio de aniones, cromatografía de exclusión por tamaño molecular o hidrofóbica, ultrafiltración u otros métodos validados. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple la especificación.</p>		
<p><b>PROTEÍNA ACARREADORA LIBRE.</b> Determinar el contenido directamente por un método adecuado o por cálculo a partir de los resultados de otras pruebas. Se establece un valor aceptable para el producto considerado y se demostrará que cada lote de granel conjugado cumple la especificación.</p>		
<p><b>REACTIVOS RESIDUALES.</b> La eliminación de los reactivos residuales, como cianuro, se confirma</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
utilizando determinaciones adecuadas o por la validación del proceso de purificación.		
<b>GRANEL FINAL DE LA VACUNA</b>		
Se puede añadir un adyuvante y un estabilizador al granel conjugado antes de la dilución de la concentración final con un diluyente adecuado. Para la preparación del lote final sólo puede utilizarse una vacuna final a granel que cumpla los siguientes requerimientos.		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos. Utilizar 10 mL de vacuna para cada medio.		
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>		
Sólo un lote final que este dentro de los límites aprobados para el producto considerado y que incluye las pruebas de <i>Identidad</i> y <i>Valoración</i> puede ser liberado para su uso.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> El liofilizado es sólido poroso de color blanco o ligeramente amarillo, libre de partículas, una vez reconstituido, corresponde a una preparación homogénea de color blanco y libre de partículas. El diluyente corresponde a una suspensión homogénea de color blanco y libre de partículas. La presentación líquida corresponde a una preparación homogénea de color blanco, libre de partículas.		
<b>IDENTIDAD.</b> La vacuna se identifica por un método inmunoquímico adecuado.		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.		
<b>INOCUIDAD. MPB 0680.</b> Cumple los requisitos.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> Menos de 25 UI de endotoxina por dosis individual humana.		
<b>HUMEDAD. MGA 0041.</b> No más del 3.0 % (m/v), para el producto liofilizado.		
<b>ADYUVANTE.MPB 0120.</b> Máximo 1.25 mg por dosis individual humana, si se utiliza hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio hidratado como adyuvante.		
<b>PRESERVATIVO.</b> Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante, cuya concentración no sea mayor del 115 % de lo indicado en la etiqueta del producto y no menor de lo demostrado como efectivo y seguro.		
<b>pH. MGA 0701.</b> El pH de la vacuna reconstituida, estará dentro de $\pm 0.5$ unidades de pH del valor aprobado para el producto considerado.		
<b>POLISACÁRIDOS LIBRES.</b> Determinar el contenido de polisacáridos libres después de la remoción del conjugado, por ejemplo por cromatografía de líquidos por intercambio de aniones, cromatografía de exclusión por tamaño molecular o hidrofóbica, ultrafiltración u otros métodos validados. Se establece un valor aceptable para el producto considerado que corresponda a una inmunogenicidad adecuada, verificada en ensayos clínicos, y se demostrará que cada lote final cumplirá la especificación.		
<b>POLISACARIDO.</b> No menos del 80 % del contenido de polisacárido meningocócico del grupo C indicado en la etiqueta. El contenido de		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
polisacárido se determina por un método validado adecuado, por ejemplo valoración del ácido siálico o cromatografía de líquidos de intercambio de aniones con detección amperométrica de impulsos.		
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN.</b> MGA 0981. Cumple los requisitos.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Entre 2 y 8 °C. No congelar.		

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

CONSULTA