

"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.

DATOS DEL PROMOVENTE

Nombre: _____
Institución o empresa: _____
Teléfono: _____

Cargo: _____
Dirección: _____
Correo electrónico: _____

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
VACUNA ANTIRRUBÉOLA LIOFILIZADA		
Es una preparación de virus de rubéola atenuados que se formulan con estabilizadores. Actualmente esta vacuna se utiliza en forma monovalente o combinada con sarampión, (vacuna SR), o con sarampión y parotiditis, (vacuna SRP, triple viral).		
FABRICACIÓN		
La producción de la vacuna se basa en un sistema lote-semilla de virus y en un sistema de banco celular. El método de producción mostrará consistencia para obtener vacunas seguras e inmunógenas. A menos que se justifique lo contrario, el virus en la vacuna final no tendrá mayor número de pases a partir de la semilla maestra, que el virus de los lotes que fueron utilizados en los ensayos clínicos.		
CEPA DEL VIRUS DE RUBÉOLA. La cepa utilizada para la producción se identifica a través		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de registros históricos, que incluyan información del origen, el método de atenuación y el nivel de pase en el cual la atenuación fue demostrada a través de ensayos clínicos. De igual manera los métodos utilizados para producir la semillas maestra, de trabajo y las cosechas individuales, serán idénticos a los utilizados para producir la vacuna para realizar estos ensayos, poniendo particular atención en mantener las condiciones de multiplicidad de infección, y de cultivo como temperatura y tiempo de incubación. Estos cultivos cumplen con la <i>Caracterización de los sustratos celulares para la fabricación de productos biológicos</i>. Almacenar a 20 °C bajo cero si está liofilizada, o menor de 60 °C bajo cero si se encuentra en estado líquido. Sólo los lotes semilla que cumplen con lo siguiente serán utilizados para propagación viral:</p>		
<p>IDENTIDAD. MPB 1140. Los lotes semilla maestra y de trabajo se identifican por pruebas de neutralización en cultivo celular, utilizando para ello sueros específicos contra el virus de rubéola.</p>		
<p>AGENTES ADVENTICIOS. MPB 1300. Los lotes semilla de trabajo estarán libres de agentes adventicios detectables y cumplir con los requisitos de lotes semilla.</p>		
<p>TITULACIÓN VIRAL. MPB 1260. La concentración de virus de la semilla maestra y de trabajo se determina para calcular la cantidad de semilla viral a utilizar en la producción del virus.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>NEUROVIRULENCIA. MPB 0760. Cada lote de semilla maestra o de trabajo cumplirá con la prueba de neurovirulencia en especies de monos susceptibles al virus de rubéola (<i>Macaca y Cercopithecus</i>).</p>		
<p>Criterios de aceptación La prueba es válida si: 1. Por lo menos el 80 % de los monos inoculados son serológicamente positivos para rubéola y todas las muestras de los monos control son negativas. 2. No hay evidencias histopatológicas de daño en sistema nervioso central atribuible al virus inoculado.</p>		
<p>SUSTRATO PARA LA PROPAGACIÓN DE VIRUS. El virus se propaga en células diploides humanas.</p>		
<p>BANCOS DE CÉLULAS DIPLOIDES HUMANAS. Cuando se utilizan células diploides humanas para la propagación viral, se establecerán bancos celulares, en los que se demuestre que están libres de agentes adventicios, y que presenten cariología normal en el pase en el que las células son utilizadas para el cultivo viral. Estas células no se utilizan más allá de dos tercios del número de generaciones totales de su vida finita. El suero que se utilice para el crecimiento celular demostrará que está libre de contaminación y que proviene de áreas libres de encefalopatías espongiformes y de leucosis bovina. No utilizar suero de origen humano. La tripsina utilizada para preparar los cultivos</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>celulares será bacteriológicamente estéril y libre de micoplasmas y virus, especialmente parvovirus porcinos.</p>		
<p>CULTIVOS CELULARES CONTROL. MPB 1300. Para que una prueba sea válida, no más de 20 % de los cultivos pueden desecharse por razones no específicas al final del período de prueba. Si alguno de los cultivos de pruebas muestra evidencia de agentes adventicios en los controles celulares (pruebas para virus hemadsorbentes y pruebas para agentes adventicios no hemadsorbentes), la cosecha viral correspondiente no deberá utilizarse en la producción. Asimismo se demostrará la identidad como células de origen humano, por métodos tales como: análisis de isoenzimas, pruebas inmunológicas, HLA y cariotipo.</p>		
<p>PROPAGACIÓN Y COSECHA</p>		
<p>El día de la inoculación de la semilla de virus, cada cultivo celular de producción y de control será revisado para búsqueda de degeneración causada por agentes contaminantes. Si se demuestra contaminación, el lote completo de cultivo se desecha. Si se utiliza suero para el crecimiento de los cultivos celulares, este se elimina antes de la inoculación del virus. No utilizar penicilina u otros antibióticos beta-lactámicos durante la producción del virus. Una cosecha individual puede ser una combinación de varias cosechas consecutivas de un mismo lote</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de cultivo de producción. Las cosechas son almacenadas a 60 °C bajo cero hasta su mezcla, y no agregar antibióticos al momento de la cosecha. Sólo las cosechas que cumplen con los siguientes requisitos pueden ser utilizadas en la preparación del granel final:		
IDENTIDAD. MPB 1140. Las cosechas individuales son identificadas por neutralización en cultivo celular, utilizando antisueros específicos.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Analizar una muestra de por lo menos 20 mL de cada cosecha individual para esterilidad y para micoplasma.		
TITULACIÓN VIRAL. MPB 1260. Esta prueba permite demostrar la consistencia de producción y cumple con las especificaciones del fabricante.		
MEZCLA DE VIRUS Dependiendo del fabricante, la mezcla de virus se prepara de una o de varias cosechas, las siguientes pruebas son realizadas, a menos que se hayan efectuado a nivel de cosechas individuales, en tal caso la mezcla se analiza para esterilidad.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
TITULACIÓN VIRAL. MPB 1260. Cumple con las especificaciones del fabricante.		
PRUEBAS PARA AGENTES ADVENTICIOS EN CULTIVO CELULAR UTILIZANDO VIRUS NEUTRALIZADOS. MPB 1300. Utilizar no menos de 500 dosis o 50 mL (lo que represente mayor cantidad) de la mezcla de virus y neutralizar con suero específico contra virus de rubéola. Utilizar células de mono y humanas, así como las células		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>utilizadas en la producción, pero de diferente lote. Observar los cultivos durante 14 días. La prueba cumple si no existe evidencia de la presencia de agentes adventicios, y si no más del 20 % de los cultivos fueron desechados por razones inespecíficas.</p> <p>En el caso de que se utilicen células derivadas de riñón de conejo, muestrear un mínimo de 15 mL de cada mezcla viral e inocular cinco conejos sanos, con un peso entre 1.5 y 2.5 kg, vía intradérmica en múltiples sitios, un total de 1.0 mL y un total de 2.0 mL vía subcutánea y observar durante 30 días. Si algún conejo muere después de las 24 h de la inoculación, realizar la necropsia y examinar muestras de cerebro y de otros órganos. La mezcla cumple la prueba, si por lo menos el 80 % de los conejos permanecen sanos y sobreviven el período de observación, y ninguno de los animales muestra lesiones en los sitios de inoculación o ninguno presenta sintomatología de alguna infección viral.</p>		
<p>CLARIFICACIÓN DE LA MEZCLA VIRAL La clarificación es llevada a cabo por un método que elimine al máximo las células y restos celulares. Observar al microscopio muestras de la suspensión clarificada. Realizar las pruebas de:</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>TITULACIÓN VIRAL. MPB 1260. Cumple con las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>GRANEL FINAL</p>		
<p>El granel final es preparado a partir de una o más suspensiones de virus clarificado, las cuales</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cumplirán con las pruebas mencionadas anteriormente. Un estabilizador puede ser adicionado. Sólo cuando un granel cumple con las siguientes pruebas será utilizado para preparar el lote final:</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>PROTEÍNAS SÉRICAS RESIDUALES DE ORIGEN ANIMAL. MPB 0840. Si se utilizó suero en el sistema de cultivo celular, una muestra de granel final será probada para comprobar la cantidad residual de albúmina, la cual será menor de 50 ng por dosis individual humana.</p>		
<p>PRODUCTO TERMINADO</p>		
<p>Un título viral mínimo es establecido por el fabricante, con la finalidad de asegurar que el producto cumpla con la prueba de estabilidad. El producto en su envase final cumplirá con los siguientes requisitos:</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. El liofilizado tiene apariencia pulverulenta o de un sólido poroso, de color blanco, ligeramente amarillo o rosado, ya que puede contener rojo de fenol como indicador de pH, libre de partículas. El diluyente es agua de calidad inyectable, libre de partículas. El producto reconstituido corresponde a una preparación de color ligeramente amarillo o de color rosa, libre de partículas.</p>		
<p>IDENTIDAD. MPB 1140. Cumple los requisitos.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>INOCUIDAD. MPB 0680. Cumple los requisitos.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
TITULACIÓN. MPB 1260. Una dosis individual humana de 0.5 mL contiene no menos de 3.0 log ₁₀ DICC ₅₀ o no menos de 1 000 DICC ₅₀ .		
ESTABILIDAD TÉRMICA. MPB 1260. Incubar muestras de la vacuna liofilizada a 37 °C durante 7 días. Conservar el mismo número de muestras entre 2 y 8 °C durante 7 días. Reconstituir y evaluar por el mismo método utilizado en la titulación. La vacuna mantenida a 37 °C retiene como título no menos de lo establecido en la prueba de titulación. La pérdida no es mayor de 1.0 log ₁₀ con respecto al título de la vacuna conservada entre 2 y 8 °C.		
HUMEDAD. MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v). MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v).		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. Proteger de la luz. Evitar la congelación.		

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