

"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*
<p>VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE</p> <p>Es una preparación purificada de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido en levaduras o líneas celulares de mamíferos por técnica tecnología de ADN recombinante, expresando el gene que codifica para el HBsAg en levaduras o líneas celulares de mamífero. La vacuna puede contener el producto codificado por el gene S (226 aminoácidos, 22 kDa), o una combinación de productos del gene S, del gene pre-S2 (280 aminoácidos, 27 kDa) y del gene pre-S1 (400 aminoácidos, 42 kDa). Para su formulación como producto final inyectable, el antígeno puede ser adsorbido en un adyuvantes minerales tales como hidróxido de aluminio, e fosfato de aluminio hidratado o lípido A monofosforilado. El antígeno HBsAg purificado resultante debe ser inmunogénico.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA. La preparación de referencia es parte de un lote representativo que muestra ser al menos tan inmunogénico en animales como un lote que en estudios clínicos en adultos jóvenes y saludables produce seroconversión no menor al de 95 %, correspondiente a un nivel de anticuerpos neutralizantes no menor de 10 mUI/mL. La preparación de referencia no debe contener aditivos o adyuvantes ausentes en la preparación de prueba.</p>		
<p>CARACTERIZACIÓN DEL ANTÍGENO. El fabricante lleva a cabo estudios de desarrollo para caracterizar el antígeno y establecer la estructura completa de la proteína completa, y así como el contenido de lípidos y carbohidratos. Las características morfológicas de partículas del antígeno se establecen por microscopía electrónica. La densidad promedio de flotación de las partículas de antígeno se determina por un método fisicoquímico tal como la centrifugación en gradiente. Se deben caracterizar los epítopos antigénicos. La fracción de proteína del antígeno se caracteriza en términos de la estructura primaria, por ejemplo por la determinación de la composición de aminoácidos, por secuencia parcial de aminoácidos y por mapeo de péptidos.</p>		
<p>ANTÍGENO PURIFICADO. Para la preparación de la vacuna en su forma de granel final, solamente se utilizará el antígeno purificado que cumplea con los siguientes requisitos:</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>PROTEÍNA TOTAL. MPB 0860. Entre 80 y 120 % (m/v) del límite aprobado para este producto. La proteína total deberá ser determinada por un método validado. Los límites del contenido de proteína deberán estar entre los límites aprobados por el fabricante.</p>		
<p>IDENTIDAD Y CONTENIDO DE ANTÍGENO. La relación antígeno/proteína debe estar dentro de los límites aprobados para este producto. La cantidad y la identidad especificidad de HBsAg se determinan por comparación con una preparación de referencia Internacional o por una preparación de referencia del fabricante por un método inmunoquímico validado, tal como radio inmunoensayo (RIA), ELISA, inmunoblot (preferentemente usando un anticuerpo monoclonal dirigido contra un epítipo protector) o difusión radial simple. La relación antígeno/proteína debe estar dentro de los límites aprobados para este producto. El peso molecular de la banda mayor revelada en el análisis de electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS (MGA 0311), bajo condiciones reductoras corresponde al valor esperado en relación a la secuencia de aminoácidos establecida y las secuencias del polipéptido y su posible glicosilación.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos, Debe ser estéril, utilizar un volumen de 10 mL para cada medio de cultivo.</p>		
<p>PUREZA. La pureza del antígeno se determina por comparación con una preparación de referencia</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>usando el MGA 0241, CLAR o bien otros métodos tales como MGA 0311, Electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS, con tinción con azul ácido 92 y plata. Un método adecuado debe ser suficientemente sensible para detectar un contaminante potencial a una concentración de 1 % de proteína total. No menos de 95 % de la proteína total consiste de HBsAg.</p>		
<p>COMPOSICIÓN. Se debe determinar el contenido de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos, usando métodos validados, y deben estar dentro del límite aprobado para este producto.</p>		
<p>ADN RESIDUAL. Si se usa una línea celular continua de mamífero para la producción, no No debe haber más de 100 pg de adn en la cantidad de antígeno equivalente a una dosis.</p>		
<p>AGENTES AUXILIARES EN LA PURIFICACIÓN. Si se usa sal de cesio, de bromo, sacarosa u otros agentes durante el proceso de producción, llevar a cabo una prueba para detección de sus residuos en el antígeno purificado. Su contenido debe estar dentro de los límites autorizados para este producto.</p>		
<p>PRUEBAS ADICIONALES. Se pueden requerir en el antígeno purificado pruebas tales como: contenido de albúmina animal residual, cuando se usa suero animal para la producción (≤ 50 ng/dosis), o pruebas para detección de compuestos químicos residuales usados durante la extracción y purificación. Si se utiliza adsorción en</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lípidos A monofosforilado (MPL) como adyuvante debe determinarse el grado de adsorción por un método adecuado y validado.</p>		
<p>GRANEL FINAL</p>		
<p>Se prepara a partir de antígeno purificado y puede incluir un preservativo y un adyuvante. Solamente un granel final que cumple con los siguientes requisitos se puede usar en la preparación de un lote final.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos Debe ser estéril. Utilizar un volumen de 10 mL para cada medio de cultivo.</p>		
<p>POTENCIA. Se puede comprobar mediante dos métodos alternativos: A. Método <i>in vivo</i>. La prueba consiste en medir la seroconversión para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en grupos de ratones inmunizados con diferentes diluciones de la vacuna de muestra y vacuna de referencia, expresando el valor obtenido como potencia relativa. Utilizar grupos de no menos de 10 ratones de 4 semanas de edad entre 14 y 16 g de una cepa susceptible al virus de la hepatitis B, los cuales se inoculan con un volumen de entre 0.5 y 1.0 mL de la vacuna de muestra por vía intraperitoneal dependiendo de la dosis, emplear cuando menos cuatro diluciones diferentes con un factor de dilución constante que permitan calcular el 50 % de seroconversión contra el HBsAg. Usar como diluyente solución de SR de Solución</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>salina adicionada con hidróxido de aluminio a la concentración utilizada por el fabricante en el producto. Inocular grupos similares de ratones con la vacuna de referencia. Simultáneamente inocular a otro grupo de 10 ratones únicamente con el diluyente. Sangrar los ratones entre los 28 y 32 días. Se colecta suero de cada animal por separado; la determinación de anticuerpos anti-HBsAg se realiza por medio de una prueba sensible como la de radioinmunoensayo o la de ELISA.</p> <p>Los resultados obtenidos del grupo testigo negativo (ratones inoculados solo con el diluyente), se utilizan para calcular el valor de corte indicado en el método. La DE₅₀ se calcula por un método estadístico para ensayos de respuesta cuantitativa.</p> <p>La prueba es válida si:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La DE₅₀ está comprendida entre la dilución más baja y la más alta probada. 2. El análisis estadístico muestra paralelismo. 3. El límite de confianza de la potencia relativa está comprendido entre el 33 y 300 % de la potencia estimada. 		
<p>B. Método <i>in vitro</i>. El método utilizado será previamente validado por el fabricante. En general consiste en preparar diluciones de la vacuna de prueba y de una vacuna de referencia (en algunos casos la vacuna a probar requiere un pretratamiento) y por el sistema de ELISA se determina el contenido de HBsAg.</p> <p>Las diluciones de la vacuna a probar y de la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>vacuna de referencia deben mostrar relación dosis-respuesta, a fin de lograr una relación lineal. Para el cálculo de potencia relativa se utiliza un método estadístico como el de líneas paralelas. La prueba es válida si:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La prueba de ELISA empleada cumple con los criterios de aceptación establecidos por el fabricante del reactivo. 2. El ensayo cumple con los parámetros de linealidad y paralelismo. 		
<p>PRESERVATIVO. Tiomersal. <i>MPB 0920</i>. Cuando aplique, determinar la cantidad de preservativo seleccionado por el fabricante, por método químico o fisicoquímico. La cantidad no es menor que la mínima cantidad demostrada como efectiva y no mayor de 115 % de la cantidad indicada en el marbete.</p>		
<p>FORMALDEHÍDO LIBRE. <i>MPB 0500</i>. No más de 0.02 % (m/v).</p>		
<p>MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO (SUSPENSIÓN INYECTABLE)</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Suspensión homogénea de color blanco, libre de partículas extrañas y grumos.</p>		
<p>Nota: El granel final será dosificado dentro de un sistema contenedor-cierre que asegure la esterilidad del producto. Si al granel final se le aplican las pruebas de <i>formaldehído residual, preservativo y actividad</i>, pueden ser omitidos en el lote final.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>A. La prueba de actividad o el perfil electroforético de la vacuna se pueden utilizar como pruebas de identidad.</p>		
<p>B. El HBsAg puede identificarse con la técnica de ELISA en la prueba de antigenicidad o con otro método inmunoquímico previamente validado (por ejemplo electroforesis en gel de PAGE-SDS).</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. No más de 3 UEI de endotoxina por dosis.</p>		
<p>POTENCIA. Se puede comprobar mediante los dos métodos alternativos descritos para el granel final.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>ADYUVANTE. MPB 0120. No más de 1.25 mg por dosis humana individual si se usa hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio hidratado como adyuvante. En el caso de utilizar Si se utiliza adsorción en lípido monofosforilado A (MPL) deberá ser no menor al 80% y mayor al 120% de la cantidad utilizada en la formulación. Deberá ser determinado por un método adecuado y validado, ejemplo, cromatografía de gases. como adyuvante debe determinarse el grado de adsorción por un método validado.</p>		
<p>PRESERVATIVO CONSERVADOR. Tiomersal. MPB 0920. Cuando aplique, determinar la cantidad de preservativo seleccionado por el fabricante, por método químico o fisicoquímico. La cantidad no es menor que la mínima cantidad demostrada como efectiva y no mayor de 115 % de la cantidad indicada en el marbete. Cuando aplique, la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
cantidad no es menor que la mínima cantidad demostrada como efectiva y no mayor de 115 % de la cantidad indicada en el marbete.		
FORMALDEHÍDO LIBRE. MPB 0500. No más de 0.02 % (m/v).		
pH. MGA 0701. Límite especificado por el fabricante.		
OSMOLARIDAD. Límites especificados por el fabricante.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. Evitar la congelación.		

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

CONSULTA