

"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 ANTITIFOÍDICA ORAL Ty21a		
La vacuna antitifoídica oral es una preparación de <i>Salmonella typhi</i> de la cepa Ty21a atenuada liofilizada, la cual ha perdido su poder patógeno, debido a una alteración genética irreversible de la biosíntesis de la pared celular.		
FABRICACIÓN		
ELECCIÓN DE LA CEPA VACUNAL		
La principal característica de la cepa Ty21a es el defecto de la enzima uridina difosfato-galactosa-4-epimerasa. Las actividades de galactopermeasa, galactocinasa y galactosa-1-fosfato uridiltransferasa se reducen de un 50 a 90 %. Indistintamente de las condiciones de crecimiento, la cepa no contiene antígeno Vi. La cepa aglutina con antisuero anti-O:9 sólo si se cultiva en medio con galactosa. Contiene el antígeno flagelar Hd y no producen ácido sulfhídrico (H ₂ S) en agar hierro		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
Kligler. La cepa no es virulenta para los ratones y las células de la cepa Ty21a se lisan cuando se cultivan en presencia de galactosa al 1 %.		
LOTES SEMILLA		
La vacuna se prepara utilizando un sistema de lote semilla. Los lotes semilla de trabajo representan no más de un subcultivo del lote semilla maestra. La vacuna final representa no más de cuatro subcultivos de la vacuna original en que fueron hechas las pruebas clínicas y las pruebas de laboratorio que demostraron que la cepa es adecuada. Sólo un lote de semilla maestra que cumple con los siguientes requisitos puede utilizarse en la preparación de los lotes semilla de trabajo.		
Metabolismo de la galactosa. En un análisis espectrofotométrico, no se presenta actividad de la enzima uridina difosfato-galactosa-4-epimerasa en el citoplasma de la cepa Ty21a, comparado con la cepa Ty21a.		
Biosíntesis de lipopolisacárido. Los lipopolisacáridos son extraídos por el método de fenol caliente y examinados por cromatografía de exclusión de tamaño. La cepa Ty21a cultivada en medios libres de galactosa muestra el tipo rugoso (R) de lipopolisacárido.		
Características serológicas. La cepa Ty21a en medio sintético sin galactosa, no aglutina con antisuero específico anti-O:9. Sean cual sean las condiciones de crecimiento, la cepa Ty21a no		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
aglutina con el antisuero Vi y aglutina con el antisuero flagelar H:d.		
Marcadores bioquímicos. La cepa Ty21a no produce sulfuro de hidrógeno en agar hierro Kligler. Esta propiedad sirve para distinguir la cepa Ty21a de otras cepas de <i>S. typhi</i> galactosa epimerasa negativo.		
Crecimiento celular. Las células de la cepa Ty21a se lisan cuando se cultivan en presencia de galactosa al 1 %.		
PROPAGACIÓN BACTERIANA Y COSECHA		
Las bacterias del cultivo del lote semilla de trabajo se subcultivan en un medio apropiado que contiene galactosa al 0.001 %, a 30 °C durante 13 a 15 h. Las bacterias son cosechadas y estarán libres de microorganismos contaminantes. Sólo cuando una cosecha cumpla con los siguientes requisitos puede utilizarse para la preparación de la cosecha liofilizada.		
Identificación. Cultivar bacterias en un medio de agar con galactosa al 1 % y azul de bromotimol. Se obtienen colonias cóncavas, de color azul claro y transparentes, debido a la lisis celular. No habrá colonias amarillas (fermentadoras de galactosa).		
pH. El pH del cultivo será entre 6.8 y 7.5.		
Densidad óptica. La densidad óptica del cultivo, medido a 546 nm, es de 6.5 a 11.0. Antes de efectuar la medición, diluir el cultivo para obtener una lectura en el intervalo de 0.1 a 0.5 y corregir la lectura tomando en cuenta la dilución.		
COSECHA LIOFILIZADA		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La cosecha es mezclada con un estabilizador adecuado y liofilizada mediante un proceso que asegure la supervivencia de por lo menos el 10 % de las bacterias y un contenido de agua favorable para la estabilidad de la vacuna. No son adicionados preservativos antimicrobianos a la vacuna. Sólo una cosecha liofilizada que cumple con las siguientes pruebas puede utilizarse para la preparación del granel final.</p>		
<p>Identificación. Cultivos bacterianos desarrollados en un medio de agar con galactosa al 1 % y azul de bromotimol presentarán colonias cóncavas, de color azul claro y transparentes, debido a la lisis celular. No habrá colonias amarillas (fermentadoras de galactosa).</p>		
<p>Número de bacterias vivas. No menos de 1×10^{11} de <i>S. typhi</i> cepa Ty21a por gramo.</p>		
<p>HUMEDAD. MGA 0041. Entre 1.5 y 4.0 %.</p>		
<p>GRANEL FINAL</p>		
<p>El granel final se prepara mezclando, bajo condiciones adecuadas, una o más cosechas liofilizadas con excipientes apropiados. Solamente un granel final que cumpla con la siguiente prueba podrá ser utilizado.</p>		
<p>CONTENIDO DE BACTERIAS VIVAS. No menos de 40×10^9 bacterias de <i>S. typhi</i> Ty21a por gramo.</p>		
<p>PRODUCTO TERMINADO</p>		
<p>El granel final será dosificado en la forma farmacéutica correspondiente. En el caso de cápsulas con capa gastro-resistente, solamente un</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
lote final que cumple con los siguientes requisitos puede ser liberado para su uso.		
DESCRIPCIÓN. Cápsulas de gelatina que contienen polvo fino ligeramente amarillo libre de partículas, para administración vía oral.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		
A. Serológica. Aglutina con antisueros específicos anti-O:9 (si crece en un medio con galactosa), H:d, O:Vi para <i>Salmonella</i> ; incluir controles positivo y negativo.		
B. Bioquímica. Ácido sulfhídrico (H ₂ S) negativo.		
C. Crecimiento en agar conteniendo galactosa al 1.0 % (m/v) y azul de bromotimol. Desarrollo de colonias azul claro transparentes.		
LÍMITES MICROBIANOS. MGA 0571. El producto cumple los siguientes requisitos:		
A. Libre de <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y de otras <i>Salmonellas</i> diferentes a la cepa Ty21a.		
B. Bacterias no más de 100 UFC por dosis.		
C. Hongos y levaduras, no mayores de 20 UFC por dosis.		
CUENTA VIABLE. MPB 1150. El mínimo de unidades formadoras de colonias es de 2 × 10 ⁹ por dosis.		
HUMEDAD. MGA 0041. Entre 1.5 y 4.0 % (m/v).		
RESISTENCIA A JUGO GÁSTRICO. MGA 0261. Colocar seis cápsulas en 800 a 1 000 mL en jugo gástrico sintético (0.1 N de HCl = 36.5 g de HCl por 1 000 mL a un pH 2.1 ± 0.1) a temperatura entre 36 y 38 °C, durante 2 h. Las cápsulas colocadas		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>en el desintegrador estarán sometidas a movimiento uniforme de 50 a 60 mm de arriba a abajo durante 30 min. Observar las cápsulas las cuáles no mostrarán cambio aparente, ruptura, signos de daño o de desintegración (estas mismas cápsulas se utilizarán en la prueba de desintegración en jugo intestinal).</p>		
<p>DESINTEGRACIÓN EN JUGO INTESTINAL. MGA 0261. Las cápsulas que se utilizaron en la prueba de resistencia a jugo gástrico se colocan en jugo intestinal sintético (27.5 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 4.8 g de ácido cítrico monohidratado en 100 mL, pH 6.8 ± 0.1). Las cápsulas se desintegrarán después de 30 min.</p>		

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

CONSULTA