

"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*
<b>VACUNA ANTIVARICELA ATENUADA</b>		
La vacuna contra la varicela es una preparación de virus vivo de la varicela atenuado, cultivado en líneas celulares diploides humanas. La producción se lleva a cabo empleando la cepa OKA. El virus ha demostrado ser inocuo e inmunogénico a la dosis administrada.		
<b>FABRICACIÓN</b>		
La producción de vacuna se basa en un sistema lote-semilla viral y un sistema de banco celular. El método de producción demostrará que permite obtener de manera consistente vacunas con viabilidad uniforme, inmunogenicidad satisfactoria e inocuidad en los humanos. El número de pases del virus no deberá ser mayor de 38 a partir del virus originalmente aislado.		
<b>LOTE SEMILLA VIRAL</b>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La cepa de virus de varicela empleada en la producción de vacuna se identifica por registros históricos que incluyen información sobre el origen de la cepa, el método utilizado para su atenuación y el nivel de pases al cual fueron demostradas la atenuación y la eficacia. En la producción del virus únicamente se utilizan células diploides humanas y nunca se pasará en líneas celulares de cultivo continuo. Los lotes semilla se preparan en la misma clase de células que las utilizadas para la producción de la vacuna final.</p> <p>El lote semilla maestro y el de trabajo, cumplen con la prueba de neurovirulencia en mono. Los lotes semilla de virus se pueden preparar en grandes cantidades, y almacenar a temperaturas inferiores a 20 °C bajo cero, si están liofilizadas, o inferiores a 60 °C bajo cero si no lo están.</p> <p>Sólo se puede utilizar para su propagación un lote semilla de virus que cumpla con los siguientes requisitos:</p>		
<p><b>IDENTIDAD.</b> El lote maestro y el lote semilla se identifican como virus de varicela por neutralización con suero específico en cultivos celulares.</p>		
<p><b>TITULACIÓN DEL VIRUS.</b> MPB 1220. Se determina el título viral en el lote maestro y en el lote semilla de trabajo, para vigilar la consistencia de la producción.</p>		
<p><b>AGENTES ADVENTICIOS.</b> MPB 1300. El lote semilla de trabajo cumple con los requisitos de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>lotes semilla para vacunas de virus vivos; se toma una muestra para la prueba en cultivos celulares.</p>		
<p><b>NEUROVIRULENCIA. MPB 0760.</b> El lote semilla de trabajo cumple con la prueba de neurovirulencia para vacunas de virus vivos.</p>		
<p><b>CULTIVOS CELULARES.</b> Establecer bancos celulares que cumplan con los requisitos de calidad establecidos. A partir de éstos se realizan subcultivos hasta alcanzar el nivel de pase aprobado para la producción. Estos cultivos celulares estarán libres de agentes adventicios, carecen de tumorigenicidad y poseen cariología e identidad normales.</p>		
<p><b>PROPAGACIÓN DEL VIRUS Y COSECHA</b> El procesamiento del banco celular y cultivos que se hagan a partir de éste, se hacen bajo condiciones asépticas en un área donde no se manejan otras células simultáneamente. El suero y tripsina usados en la preparación de suspensiones celulares y medios estarán libres de agentes adventicios. El medio para cultivo de células puede contener un indicador de pH tal como rojo de fenol y antibióticos aprobados a la concentración más baja que sea efectiva. Es preferible tener un sustrato libre de antibióticos durante la producción.</p>		
<p><b>Cultivos celulares control.</b> Una porción de 5 % del volumen total, pero no menos de 50 mL y no más de 1 000 mL de los cultivos celulares empleados para producción de la vacuna se conservan por separado como cultivos no infectados (control de células). Observar estos</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cultivos al microscopio para determinar cualquier alteración atribuible a la presencia de agentes adventicios, cuando menos 14 días después de la inoculación de los cultivos celulares utilizados para la producción, o hasta la última cosecha de virus, si esta se efectúa posteriormente. Al final del período de observación, de cada cultivo control se toma una muestra del medio de cultivo, y la mezcla se somete a la prueba de agentes adventicios. Las muestras que no se analizan inmediatamente se almacenan a 60 °C bajo cero o menos. Si en alguna prueba se demuestra la presencia de agentes adventicios en los cultivos control, la cosecha viral no se utiliza en la producción de vacuna. Para que una prueba sea válida, al final del período de prueba, no debe haberse desechado más del 20 % de los recipientes de cultivo por razones no específicas. Al final del período de observación, el 25 % de los cultivos celulares control son investigados para detectar la presencia de virus hemadsorbentes, no hemadsorbentes y pruebas de identidad (MPB 1300).</p>		
<p><b>Infección de cultivos celulares.</b> En el día de inoculación, observar cada cultivo celular de producción y cada cultivo celular control para detectar si existe degeneración por agentes infecciosos. Si se comprueba la presencia de agentes adventicios, no se utilizará el grupo de cultivos en la producción de la vacuna. Si se usa suero animal en el medio de crecimiento</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>o mantenimiento para cultivos celulares, el suero se eliminará antes o después de la inoculación con la semilla viral, pero antes de la cosecha. Antes de cosecharse, los cultivos celulares se enjuagarán y será reemplazado el medio de crecimiento por medio de mantenimiento que no contenga suero. En la etapa de producción no se empleará penicilina ni otros antibióticos betalactámicos.</p>		
<p><b>Cosechas virales individuales.</b> Las células infectadas constituyen una cosecha individual, éstas se lavan y desprenden de la superficie de soporte y se reúnen en un recipiente. Romper por vibración sónica la suspensión celular. Un volumen de 20 mL de cada cosecha individual, como mínimo, se somete a pruebas para demostrar la ausencia de bacterias y hongos. Preparar las mezclas de virus a partir de varias cosechas individuales. A esta mezcla viral se le realizan pruebas para demostrar la ausencia de bacterias y hongos. Someter la mezcla de virus a un método de clarificación que elimine células y desechos celulares. Inmediatamente después de la clarificación tomar muestras para verificar que no existen restos celulares. Asimismo, verificar el título viral.</p>		
<p><b>Suspensión final a granel.</b> Preparar la suspensión final a granel a partir de varias mezclas de virus clarificados y agregar los estabilizadores correspondientes. En la suspensión a granel se</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
realizarán las pruebas indicadas en la producción del <i>Lote semilla viral</i> .		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.		
<b>PROTEÍNAS RESIDUALES DEL SUERO ANIMAL.</b> Si se ha utilizado suero en el cultivo celular, en una muestra de la suspensión final a granel se verifica la cantidad residual de albúmina sérica, la cual será menor de 50 ng por dosis individual humana.		
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>		
El lote final a granel se envasa asépticamente y se liofiliza para lograr un contenido de humedad favorable para la estabilidad de la vacuna.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> Liofilizado de apariencia pulverulenta o de sólido poroso frágil que puede ser de color amarillo o rosa claro, libre de partículas. El diluyente es agua de calidad inyectable, libre de partículas.		
<b>IDENTIDAD. MPB 1220.</b> La prueba de titulación puede utilizarse como prueba de identidad. Después de neutralizar el virus de la vacuna con un suero específico, la muestra incubada deberá ser incapaz de infectar a cultivos celulares susceptibles.		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.		
<b>INOCUIDAD. MPB 0680.</b> Cumple los requisitos.		
<b>TITULACIÓN VIRAL. MPB 1220.</b> Titular la vacuna utilizando por lo menos tres envases independientes y empleando una vacuna de referencia del virus, hacer el ensayo por triplicado para demostrar la validez de la prueba o por una		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
técnica validada por el fabricante. La concentración del virus no es menor que la señalada en la etiqueta del producto envasado y contiene por lo menos 1 000 UFP por dosis de 0.5 mL.		
<b>ESTABILIDAD TÉRMICA.</b> La prueba de estabilidad térmica se utiliza para demostrar consistencia de producción. Cumple con las especificaciones del fabricante en cuanto a la temperatura, tiempo y pérdida de título.		
<b>HUMEDAD.</b> MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v). MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v).		
<b>ALBÚMINA BOVINA.</b> No más de 0.5 µg/dosis. Determinar por método inmunoquímico validado por el fabricante.		
<b>pH.</b> MGA 0701. Cumple con la especificación del fabricante.		
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN.</b> MGA 0981. Cuando aplique. Cumple con no menos de lo indicado en la etiqueta.		
<b>CONSERVACIÓN.</b> Entre 2 y 8 °C. Proteger de la luz.		

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