

"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 CONJUGADA DE <i>Haemophilus Influenzae</i> TIPO B</p>		
<p>Es una preparación líquida o liofilizada del polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, polirribosil ribitol fosfato, comúnmente denominado PRP, unido por enlaces covalentes a una proteína acarreadora. Como resultado de la conjugación molecular de una proteína acarreadora a un polisacárido, el proceso de producción, purificación, caracterización y pruebas para control de calidad son más complejas. De tal forma que el método de producción demostrará producir consistentemente la vacuna conjugada de adecuada seguridad e inmunogenicidad en el humano. Es importante recordar que la configuración y tamaño del polisacárido, así como la proteína acarreadora pueden variar entre los diferentes productos comercializados.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La producción de PRP y de la proteína acarreadora se basa en el sistema lote semilla.</p>		
<p>FABRICACIÓN</p>		
<p>LOTE SEMILLA La cepa de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b utilizada para producción estará identificada por registros históricos que incluyan la fuente de obtención y las pruebas realizadas para caracterizar la cepa como: inoculación en medios de cultivo específicos, examen de morfología colonial, características microscópicas y aglutinación con sueros específicos. Se demostrará que la cepa es capaz de producir el polisacárido. Los cultivos derivados de la semilla de trabajo tendrán las mismas características que la cepa utilizada como semilla maestra. El cultivo se realiza en medios que no contengan sustancias relacionadas con grupos sanguíneos u otros polisacáridos de alto peso molecular. La consistencia de crecimiento de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b se demuestra por su tasa de crecimiento, pH y cosechas de PRP. Muestras de cultivo son analizadas antes de la inactivación para determinar su pureza, mediante la tinción de Gram e inoculación en medios apropiados, para observar las características de morfología colonial y microscópica del microorganismo.</p>		
<p>PROTEÍNAS ACARREADORAS. Se han utilizado proteínas como toxoide diftérico, toxoide tetánico y proteínas de membrana externa derivadas de <i>Neisseria meningitidis</i>. El procedimiento de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producción de estas proteínas se realiza bajo los mismos criterios utilizados para la producción de las vacunas dirigidas contra estos microorganismos. Cuando las proteínas acarreadoras son derivadas de toxoides o variantes de una toxina como la proteína diftérica CRM197, se harán pruebas apropiadas durante la producción para asegurar su inocuidad. Las proteínas acarreadoras cumplirán además con las siguientes pruebas: <i>Identificación, Esterilidad</i> y la pureza correspondiente (<i>tabla 1</i>).</p>		
<p>POLIRRIBOSIL RIBITOL FOSFATO (PRP). <i>MPB 1250.</i> El PRP es obtenido del cultivo de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y es separado del medio de cultivo y purificado por métodos validados por el fabricante. Para la preparación del conjugado sólo se utilizará PRP que haya cumplido con las pruebas de humedad, identidad, distribución del tamaño molecular del polisacárido, contenido de ribosa, fósforo, contenido de proteína, contenido de ácido nucleico y endotoxinas bacterianas y cuando sea aplicable la determinación de residuos de los reactivos que se utilizaron durante la inactivación y purificación.</p>		
<p>IDENTIDAD. La prueba se realiza por un método inmunoquímico u otro disponible validado. Por ejemplo espectrometría de resonancia magnética nuclear H¹.</p>		
<p>TAMAÑO MOLECULAR. <i>MGA 0241.</i> El porcentaje de PRP eluido a un valor de K₀ determinado o en un rango de valores de K₀ es determinado por</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>cromatografía de tamaño de exclusión. Donde aplique, la distribución de tamaño molecular se determina también después de la modificación química del polisacárido. Puede utilizarse filtración en gel utilizando sepharosa CL-4B o CL-2B, cromatografía de líquidos con detección de dispersión de luz de múltiples ángulos o cromatografía de exclusión de tamaño molecular.</p>		
<p>RIBOSA. MPB 1250. La calidad del polisacárido puede medirse midiendo el contenido de ribosa. El contenido de ribosa es medido como componente activo y no será menor del 32 % estimado por la reacción de orcinol del peso seco del polisacárido.</p>		
<p>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. El nivel de endotoxina será menor de 10 UI/μg de PRP.</p>		
<p>PROTEÍNAS. MPB 0860. Cada lote de PRP purificado deberá contener no más del 1.0 % de contaminantes proteicos calculado sobre peso seco de polisacárido y determinado por el método de Lowry.</p>		
<p>ÁCIDO NUCLEICO. MPB 0040. No más del 1.0 % calculado sobre peso seco.</p>		
<p>FÓSFORO. El contenido de fósforo cumple con las especificaciones del fabricante aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional para un producto en particular calculado sobre peso seco.</p>		
<p>REACTIVOS RESIDUALES Cuando aplique, se realizarán pruebas para determinar el contenido de los reactivos utilizados durante la inactivación y purificación y cumplirán</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>con los límites establecidos. Cuando los estudios de validación han demostrado la remoción de los reactivos residuales, la prueba sobre el PRP puede omitirse.</p>		
<p>PROTEÍNA ACARREADORA. En la <i>tabla 1</i> se muestran las proteínas que se utilizan como acarreadoras y los métodos de acoplamiento aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional. Solamente la proteína que cumpla con los siguientes requisitos puede ser utilizada en la preparación del conjugado:</p>		
<p>IDENTIDAD. Cumple con los requisitos.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple con los requisitos. Realizar la prueba utilizando 10 mL de cada medio o el equivalente a 100 dosis, lo que sea menor.</p> <p>Toxide diftérico. Cumple con los requisitos del granel purificado descritos en la monografía correspondiente.</p> <p>Toxide tetánico. Cumple con los requisitos del granel purificado descritos en la monografía correspondiente, excepto que la pureza antigénica no será menor a 1 500 Lf por miligramo de nitrógeno proteico.</p> <p>Proteína diftérica CRM197. Mínimo 90 %.</p> <p>Proteína de membrana externa de meningococo del grupo B. Cumple con los siguientes requisitos: Lipopolisacárido: máximo 8 %. Pirógenos: inyectar a cada conejo 0.25 µg de la proteína de membrana externa por kilogramo de masa corporal.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>HUMEDAD. Conforme a las especificaciones del fabricante.</p>		
<p>GRANEL CONJUGADO El PRP purificado es modificado por métodos químicos para su posterior conjugación a la proteína acarreadora conforme a métodos validados por el fabricante y posteriormente es purificado para eliminar los reactivos utilizados en el proceso. El procedimiento de conjugación puede variar de un fabricante a otro. Se demostrará que los grupos funcionales residuales que no reaccionaron en el proceso de conjugación son eliminados al final del proceso de producción. En la <i>tabla 2</i>, se presentan los requisitos que cumplirán los graneles conjugados de algunas vacunas existentes que han demostrado su eficacia. Después que el conjugado ha sido purificado, las siguientes pruebas son realizadas para asegurar la consistencia lote a lote. Para cada prueba y para cada producto en particular se establecen límites de aceptación y cada lote de granel conjugado cumplirá con estos límites. Para vacunas liofilizadas algunas de estas pruebas se realizan en el producto final, debido a que el proceso de liofilización puede afectar el componente a evaluar.</p>		
<p>REACTIVOS RESIDUALES. Se demostrará que se eliminan los reactivos residuales utilizados para conjugación de acuerdo a los estudios de validación del proceso de purificación.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>GRUPOS FUNCIONALES RESIDUALES REACTIVOS. Cada lote muestra estará libre de grupos funcionales residuales reactivos, ya sea sobre el polisacárido modificado químicamente o en la proteína acarreadora, a través del análisis lote a lote o por la validación del proceso. El conjugado cumplirá con las especificaciones establecidas para el contenido de PRP, el contenido de PRP conjugado y libre, contenido de proteína, proporción de proteína-PRP, distribución de tamaño molecular, esterilidad y toxicidad específica de la proteína acarreadora en el conjugado.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>GRANEL FINAL Pueden adicionarse algún adyuvante, preservativo y estabilizador al granel conjugado antes de diluir a la concentración final. Para el producto final, existen vacunas con diferentes formulaciones, algunas de las cuales se presentan en la <i>tabla 1</i>. El granel final utilizado para el lote final cumple con los requisitos siguientes.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		
<p>Nota: la tabla 1 se describe al final de esta monografía.</p>		
<p>Nota: la tabla 2 se describe al final de esta monografía.</p>		
<p>PRESERVATIVO. Tiomersal. <i>MPB 0920</i>. No más de 0.02 % (m/v). Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
no es menor del 85 % y no es mayor de 115 % de lo indicado en la etiqueta.		
PRODUCTO TERMINADO		
DESCRIPCIÓN. El liofilizado tiene apariencia pulverulenta o de un sólido poroso, frágil de color blanco o amarillo claro. El producto reconstituido corresponde a una preparación de color blanco, libre de partículas. El producto líquido es una preparación transparente ocasionalmente con fibrillas de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.		
IDENTIDAD. MPB 0600. Establecer por comparación con un patrón del polisacárido por la técnica de inmunodifusión radial o contra inmunolectroforesis.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.		
INOCUIDAD. MPB 0680. Cumple los requisitos.		
PIRÓGENOS. MGA 0711. Cumple los requisitos. Inocular 1.0 mg de PRP cuando la proteína acarreadora es toxoide diftérico, 0.1 mg para el caso de toxoide tetánico y 0.025 mg para proteína de membrana externa.		
PRP CONJUGADO. MPB 1250. La vacuna contendrá no menos del 80.0 % (m/v) de la cantidad declarada en la etiqueta. El PRP es determinado por el ensayo de ribosa o por el contenido de fósforo, por métodos inmunoquímicos o por cromatografía de líquidos de intercambio aniónico con detección amperométrica pulsada.		
PRP LIBRE. Cumple con la especificación del fabricante.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
HUMEDAD. MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v). MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v).		
ADYUVANTE. Cuando se utiliza aluminio no excederá de 1.25 mg, por dosis individual.		
PRESERVATIVO. Tiomersal. MPB 0920. No más de 0.02 % (m/v). Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración no es mayor de 115 % de lo indicado en la etiqueta y no menor de lo demostrado como efectivo y seguro. Si la prueba es realizada en granel final y es satisfactoria, puede omitirse en el producto terminado.		
pH. MGA_0701. Conforme a las especificaciones del fabricante. En el producto liofilizado, reconstituir con su diluyente.		
VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981. No menos de la cantidad declarada en la etiqueta. Cuando aplique.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C.		

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

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

Tabla 1. Características de producto y especificaciones para PRP y proteína acarreadora en productos actualmente aprobados.

Acarreador			Polisacárido <i>Haemophilus</i>		Conjugación	
Tipo	Pureza	Cantidad nominal por dosis	Tipo de PRP	Cantidad nominal por dosis	Método de acoplamiento	Procedimiento
Toxoide diftérico	> 1 500 Lf por miligramo de nitrógeno	18 µg	PRP de tamaño reducido K ₀ : 0.6-0.7, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados	25 µg	Activación de PRP bromuro de cianógeno	Toxoide diftérico activado (D-AH+) PRP activado con bromuro de cianógeno
Toxoide tetánico	> 1 500 Lf por miligramo de nitrógeno	20 µg	PRP ≥ 50 % ≤ K ₀ : 0.3, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados	10 µg	Mediado por carbodiimida	PRP ADH-activado (PRP-covalente-AH) + toxoide tetánico + EDAC
Proteína diftérica CRM197	> 90 % de proteína diftérica	25 µg	PRP de tamaño reducido D _p = 15 - 35 o 10 - 35	10 µg	Aminación reductiva (método de un paso) o activación con N-hidroxisuccinimida	Acoplamiento directo de PRP a CRM197 (activada con cianoborohidruro)

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

Tabla 1. Características de producto y especificaciones para PRP y proteína acarreadora en productos actualmente aprobados.

Acarreador		Polisacárido <i>Haemophilus</i>	Conjugación
Proteínas de membrana externa de meningococo del grupo B	Vesículas de proteína de membrana externa: ≤ 8 % de lipopolisacárido	125 µg o 250 µg	PRP de tamaño reducido K ₀ : < 0-6, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados o M _w r 50x10 ³
		7.5 µg o 15 µg	Uniones tioeter
			Activación de PRP por CDI PRP-IM + BuA2 + BrAc = PRP-BuA2-BrAC + PME tioactivada

ADH = Ácido adipico dihidrazida
BrAc = Cloruro de bromoacetilo
BuA2 = 1,4-Diamina butano
CDI = Carbonildiimidazol

D_p = Grado de polimerización
EDAC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carboimida
IM = Imidazol
M_w = Peso promedio del peso molecular
PME = Proteínas de membrana externa

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

Tabla 2. Requisitos de los conjugados a granel PRP-proteína en algunas vacunas Anti Haemophilus influenzae tipo b^{*1}.

Prueba	Toxoide diftérico	Toxoide tetánico	CRM 197 ^{*2}	PME ^{*3}
PRP libre	< 37 %	< 20 %	< 25 %	< 15 %
Proteína libre	< 4 %	< 1 % cuando aplique	< 1 % o < 2 % dependiendo del método de acoplamiento	No aplica
Relación PRP / Proteína Tamaño molecular (Kd)	1.25 – 1.8	0.30 – 0.55	0.3 – 0.7	0.05 – 0.1
Cromatografía en agarosa R	95 % < 0.75	60 % < 0.2	50 % 0.3 – 0.6	85 % < 0.3
Cromatografía en agarosa R1	0.6 - 0.7	85 % < 0.5	---	---

*1 En vacunas liofilizadas algunas pruebas se pueden realizar de preferencia en el lote final, en vez del producto a granel, tomando en cuenta que el proceso de liofilización puede afectar a algunos componentes.

*2 CRM 197 = Proteína diftérica.

*3 PME = Proteína de membrana externa.