

"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 agosto y hasta el 30 de septiembre 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>VACUNAS DE VECTORES VIRALES RECOMBINANTES O VACUNAS VECTORIZADAS</b>		
<b>INTRODUCCIÓN</b>		
Las vacunas que contienen vectores virales han sido también denominadas vacunas vectorizadas y son preparaciones de virus activos que han sido modificados por ingeniería genética (virus recombinantes) y que expresan uno o más antígenos de forma heteróloga (contienen los respectivos genes para la expresión de proteínas antigénicas de otros organismos patogénicos). Este tipo de vacunas puede contener virus de replicación competente (aquellos que tienen la capacidad de replicarse dentro del cuerpo humano) o virus de replicación defectiva (cuya replicación no se lleva a cabo dentro del cuerpo humano pero pueden transcribir y expresar el gene del antígeno		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>del patógeno). Ejemplos de vacunas de virus de replicación competente son aquellas que utilizan los genomas de los virus de la fiebre amarilla, virus de sarampión, virus de estomatitis vesicular (VSV) o el virus de la influenza como vehículo para el transgene. Ejemplos de vacunas vectorizadas de virus de replicación defectiva son los vectores provenientes de adenovirus, el virus Ankara modificado de vaccinia (MVA) o el virus de la influenza.</p>		
<p>Actualmente, los virus que se han utilizado como vectores virales para las vacunas vectorizadas y que se encuentran en Fases clínicas III y IV son adenovirus de replicación defectiva de los serotipos 5 y 26.</p>		
<p><b>PRODUCCIÓN DE VACUNAS VECTORIZADAS.</b></p>		
<p><b>Sustratos utilizados para la propagación de vectores virales recombinantes.</b></p>		
<p>Los vectores virales pueden propagarse en líneas celulares (diploides o continuas), en células derivadas de embrión de pollo o en la cavidad alantoidea de embriones de pollo derivados de colonias libres de patógenos específicos.</p>		
<p>En el caso de uso de líneas celulares como sustratos de propagación de los vectores virales, el uso de bancos celulares debe establecerse cumpliendo con los requisitos establecidos en la monografía de <i>Caracterización de los sustratos celulares para la fabricación de productos biológicos y biotecnológicos</i> y con los requisitos de las guías internacionales. Es decir, tanto los</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>bancos celulares maestros, como los bancos celulares de trabajo serán caracterizados mediante las correspondientes pruebas de identidad y se incluirán pruebas para la detección de contaminantes (virus adventicios de diferente naturaleza y micoplasma), así como la prueba de esterilidad.</p>		
<p>Además, en el caso de la producción de vectores virales defectivos, por ejemplo, en el caso del uso de vectores adenovirales defectivos, es necesario realizar pruebas que garanticen que no se generaron virus de replicación-competente durante el proceso de fabricación. La aparición de virus de replicación-competente puede ser significativa cuando se presentan sitios de homología de tamaño significativo entre el genoma viral y el genoma de las células productoras. Dicha presencia puede minimizarse al disminuir la homología entre ambos genomas. El uso de líneas celulares que no presenten secuencias homólogas con el vector se recomiendan para la producción.</p>		
<p><b>Caracterización del vector viral recombinante</b></p>		
<p>La producción del vector recombinante usualmente se basa en un sistema lote semilla.</p>		
<p>La cepa de virus utilizada es identificada por registros históricos que incluyen información de su origen y posterior manipulación genética, haciendo hincapié en las regiones genéticas modificadas o eliminadas. Es necesario hacer una descripción detallada de la secuencia insertada (transgene que codifica al antígeno) y de las regiones control</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>flanqueadoras incluyendo la secuencia de nucleótidos. Asimismo, el origen del transgene y el método por el cual es introducido dentro del vector debe estar documentado.</p>		
<p>Basado en la naturaleza del vector viral y de los estudios de seguridad preclínica (por ejemplo, biodistribución), debe documentarse un análisis de riesgo. De ser necesario, deben realizarse pruebas para viscerotropismo y/o neurotropismo, y neurovirulencia en modelos animales adecuados (por ejemplo, para vectores recombinantes que usen los virus de fiebre amarilla, del virus de sarampión o del VSV como vehículos).</p>		
<p>Las siguientes pruebas deben ser consideradas como el control para los bancos virales:</p>		
<p><b>A). Identificación:</b> El vector es identificado en el lote banco viral maestro y en cada lote del banco viral de trabajo utilizando métodos como métodos inmunoquímicos o pruebas de detección de ácidos nucleicos. Las pruebas de identidad incluirán la identificación de regiones específicas del vector vehículo y de la integridad del transgen insertado. Estas pruebas pueden ser establecidas y validadas por el fabricante. Una prueba cuantitativa del lote puede ser la medición de genomas virales.</p>		
<p><b>B). Caracterización genética, de expresión del transgene y fenotípica:</b> Las siguientes pruebas pueden utilizarse:</p>		
<p>-Secuenciación del genoma completo del vector viral a nivel de pase comparable para el lote de producción. La secuenciación analíticamente</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>determinada se debe comparar con la secuencia teórica de la construcción original del vector y con aquellas reportadas en bases de datos disponibles para garantizar que no se ha presentado ninguna modificación genética y que la identidad del vector se mantiene.</p>		
<p>-Evaluación de subclonas aisladas para la expresión de la secuencia genética del transgene usando pases comparables al lote de producción. Las subclonas que resulten con bajos niveles de expresión requieren de caracterización adicional. Para vectores recombinantes donde puede ocurrir la pérdida de la secuencia insertada (por ejemplo, adenovirus), el porcentaje de clonas que expresen la secuencia genética del transgene insertado debe ser evaluado.</p>		
<p>- Fenotípicamente un virus puede caracterizarse haciendo microscopía electrónica de transmisión o microscopías de alta resolución. Este parámetro se usa para dar identidad al vector viral ya que son características su forma y tamaño.</p>		
<p>- Se deberá realizar un estudio de estabilidad de las clonas y subclonas que permitan evidenciar los niveles de expresión y la seguridad del vector en las diferentes etapas de desarrollo y en los lotes productivos.</p>		
<p><b>C). Título del vector infectivo y concentración de partículas virales totales:</b> El título del vector infectivo y su relación con la concentración de partículas virales totales del vector en el banco viral maestro y en cada banco viral de trabajo</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>deberá ser determinado. Este parámetro debe establecer una relación entre el número de partículas infectivas y número de partículas totales (las cuales consideran las partículas infectivas y además, aquellas partículas que se ensamblan durante el proceso de producción pero no contienen o contienen el genoma incompleto). Para cada sistema de vectores usados en esta aplicación hay reportes en los que se mencionan la relación entre partículas infectivas/partículas totales aceptadas. Las metodologías para determinar partículas infectivas (por ejemplo, dilución por punto final, cuenta de título por generación de PUF/mL, entre otras) y partículas totales (CLAR, ELISA) pueden ser establecidas y validadas por el fabricante.</p>		
<p><b>D). Presencia de agentes extraños.</b></p>		
<p>El banco viral maestro y cada banco viral de trabajo deben de cumplir con las pruebas para identificar la presencia de agentes extraños. El listado de posibles contaminantes debe basarse en una evaluación de riesgo que permita diseñar estrategias analíticas para asegurar la ausencia de agentes extraños cuya naturaleza está relacionada con virus.</p>		
<p><b>E). Ausencia de vectores virales de replicación-competente.</b></p>		
<p>En el proceso de producción de vectores virales de replicación defectiva (por ejemplo los adenovirus), se pueden generar vectores de replicación competente debido a que se presenta una</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>recombinación homóloga entre el ADN del vector viral recombinante y el ADN de la célula hospedera (ya que esta última puede tener integrado en su genoma secuencias del vector viral; por ejemplo las células HEK293 usadas en la producción de adenovirus contienen la región E1 de éste).</p>		
<p>La detección de vectores virales de replicación-competente es generalmente realizada por ensayos de infectividad viral en líneas celulares detectoras sensibles, las cuales no son capaces de complementar los genes eliminados del vector ya que no los contienen. Para ello, es recomendable realizar preferentemente de 3 a 4 pases sucesivos en la línea celular (por ejemplo, células A549) para detección. Después de determinar la infectividad en linajes celulares permisivos hay dos métodos de detección: determinación de ácidos nucleicos o por medio de observación de efecto citopático. La medición por métodos de determinación de ácidos nucleicos de la región viral después de varios pases en células permisivas a la infección pero no a la replicación. También, la presencia de efecto citopático al final de los pases revela la presencia de vectores virales de replicación- competente. Cada prueba debe de incluir controles positivos y negativos para monitorear la sensibilidad de la metodología.</p>		
<p><b>PROPAGACIÓN Y COSECHA</b></p>		
<p>Preferentemente en la producción no se utilizarán antibióticos, sin embargo, si por alguna razón justificada se usan, en ninguna etapa durante la</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>producción se usarán penicilina ni estreptomina. Una porción de la producción del cultivo celular debe colocarse aparte e identificarse como cultivo celular sin infección (células control). Si el virus se propaga en huevos embrionados, una porción de los huevos de producción también se colocará aparte y se utilizarán como huevos control no infectados.</p>		
<p>Las siguientes pruebas se pueden considerar para el control de cada lote cosechado:</p>		
<p><b>A) Identidad.</b> La identidad se determina tanto para el vector viral recombinante como para la secuencia genética del transgene de interés:</p>		
<p><b>Identificación del vector viral recombinante.</b> Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos, pruebas de detección de ácidos nucleicos o CLAR. Las pruebas de identidad incluirán la identificación de regiones específicas del vector vehículo y de la integridad del transgen insertado. Éstas pruebas pueden ser establecidas y validadas por el fabricante. Una prueba cuantitativa del lote puede ser la medición de genomas virales.</p>		
<p><b>Confirmación de la secuencia de interés.</b> La secuencia de interés puede corroborarse utilizando PCR o qPCR, y la posterior secuenciación. La secuencia del transgene obtenida debe compararse con la secuencia original de la construcción y con las establecidas en las bases de datos para garantizar la identidad del transgene en el producto terminado.</p>		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>B) Concentración de partículas del vector.</b> Es determinada por un método validado por el fabricante. Algunos de los métodos, por ejemplo para adenovirus, pueden medirse por un método espectrofotométrico, CLAR, o qPCR siempre y cuando se establezca la relación entre partículas virales totales, genomas virales y partículas infectivas.</p>		
<p><b>C) Concentración de genomas.</b> Se puede utilizar un método molecular estandarizado como por ejemplo PCR cuantitativo o PCR de punto final utilizando un estandar densitométrico. Esta prueba es complementaria. En este caso, es necesario establecer la relación mediante prueba estadística de partículas virales totales, genomas virales y partículas infectivas.</p>		
<p><b>D) Título del vector viral infectivo</b></p>		
<p>El título del vector viral infectivo en las cosechas individuales es determinado después de la inoculación en cultivos celulares, utilizando técnicas disponibles, como por ejemplo el ensayo de placa o ensayo de DICC<sub>50</sub>, ensayo de focos fluorescentes, por método de dilución punto final u otro método validado por el fabricante.</p>		
<p><b>E) Agentes adventicios.</b> Los lotes individuales cumplen con la prueba para agentes adventicios tal y como lo indicado para el banco viral maestro y de trabajo.</p>		
<p><b>F) Control de células o huevos.</b> Los controles celulares o los huevos control cumplen con las pruebas relacionadas con la ausencia de agentes</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>adverticios. Tal y como en el caso del lote semilla, las células control también cumplen con todos los requisitos de identificación por medio del control de bancos de trabajo.</p>		
<p><b>COSECHAS PURIFICADAS</b></p>		
<p>Las cosechas individuales que cumplen con las especificaciones de calidad, pueden ser mezcladas antes del proceso de purificación. El proceso de purificación debe ser validado para demostrar la apropiada eliminación de impurezas.</p>		
<p>Las siguientes pruebas pueden realizarse para el control de las cosechas purificadas:</p>		
<p><b>Identidad.</b> La identidad se determina tanto para el vector viral recombinante como para la secuencia genética del transgene de interés:</p>		
<p><b>Identificación del vector viral recombinante.</b> Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos, pruebas de detección de ácidos nucleicos o CLAR. Las pruebas de identidad incluirán la identificación de regiones específicas del vector vehículo y de la integridad del transgen insertado. Éstas pruebas pueden ser establecidas y validadas por el fabricante. Una prueba cuantitativa del lote puede ser la medición de genomas virales.</p>		
<p><b>Confirmación de la secuencia de interés.</b> La secuencia de interés puede corroborarse utilizando PCR o qPCR, y la posterior secuenciación. La secuencia del transgene obtenida debe compararse con la secuencia original de la construcción y con las establecidas en las bases</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
de datos para garantizar la identidad del trangene en el producto terminado.		
<b>Concentración de partículas del vector.</b> Es determinada por un método validado por el fabricante. Algunos de los métodos, por ejemplo para adenovirus, pueden medirse por un método espectrofotométrico, CLAR, o qPCR siempre y cuando se establezca la relación entre partículas virales totales, genomas virales y partículas infectivas.		
<b>Concentración de genomas.</b> Se puede utilizar un método molecular estandarizado como por ejemplo PCR cuantitativo o PCR de punto final utilizando un estandar densitométrico. Esta prueba es complementaria.		
<b>Título del vector viral infectivo.</b> El título del vector viral infectivo en las cosechas individuales es determinado después de la inoculación en cultivos celulares, utilizando técnicas disponibles, por ejemplo, el ensayo de dilución en placa o ensayo de DICC <sub>50</sub> , ensayo de focos fluorescentes, u otro método validado por el fabricante.		
<b>Relación entre la concentración de partículas del vector y el título del vector viral infectivas.</b> Si se mide la concentración de partículas del vector, se especifica una relación entre la concentración de partículas del vector y el título de vectores infectivas. Dependiendo del vector viral producido, existen relaciones entre la cantidad de partículas infectivas y partículas totales. Dicha relación debe utilizar unidades similares		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
(partículas/mL) y permanecer dentro de los intervalos establecidos entre las diferentes cosechas.		
<b>Relación entre el título del vector viral infectivo y la concentración total de proteína de la cosecha.</b> Para los vectores con mayor dificultad de purificación, por ejemplo, los poxvirus, la concentración total de proteína de la cosecha se determina mediante un método adecuado. Se calcula la relación entre el título del vector infectivo y la concentración total de proteínas.		
<b>Medición de la expresión de la secuencia genética del transgene.</b> Para vectores virales de replicación defectiva es necesario determinar la expresión del transgene después de la inoculación de cultivos celulares y, una vez transcurrido el tiempo de producción de los vectores virales (por ejemplo, para adenovirus entre las 72 y 120 h) con la preparación de prueba, a una determinada multiplicidad de infección y evaluar dicha proteína por análisis inmunohistoquímicos, bioquímicos, o por citometría de flujo. Pueden utilizarse por ejemplo, métodos como SDS-PAGE, Western Blot, u otro método validado por el fabricante.		
<b>SEGURIDAD</b>		
<b>Proteínas celulares residuales de la célula hospedera.</b> La concentración de proteínas celulares residuales es determinada por métodos disponibles, como SDS-PAGE, ELISA, HPLC, a menos que el proceso haya sido validado para demostrar la eliminación.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Agregados del vector viral.</b> La agregación de vectores virales puede presentarse durante los estudios de caracterización y puede determinarse por métodos disponibles validables, como por ejemplo, SEC-MALS (Cromatografía de exclusión de tamaño con dispersión de luz láser de múltiples ángulos, por sus siglas en inglés), TRPS (Detección de Pulso Resistivo Sintonizable, por sus siglas en inglés), DLS (Dispersión Dinámica de Luz, por sus siglas en inglés), u otros métodos validados por el fabricante.</p>		
<p><b>ADN residual de la célula hospedera.</b> El contenido de ADN residual de la célula hospedera no debe ser mayor de 10 ng por dosis individual humana, determinada por un método validado por el fabricante.</p>		
<p><b>Reactivos residuales-</b> Se realizarán pruebas para reactivos que son utilizados en las cosechas purificadas, como por ejemplo benzonasa, a menos que el proceso haya sido validado para demostrar la eliminación.</p>		
<p><b>Antibióticos residuales.</b> Cuando durante el proceso de producción se hayan agregado antibióticos, la concentración residual deberá determinada por métodos disponibles tales como: ensayo microbiológico o cromatografía de líquidos, a menos que el proceso haya sido validado para demostrar la eliminación.</p>		
<p><b>Ausencia de vectores virales de replicación-competente.</b> En el caso de vectores de replicación defectiva, debe evaluarse que no se tengan</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>vectores de replicación competente en cada cosecha.</p>		
<p>La detección de vectores virales de replicación competente, al igual que en el apartado de bancos virales, se realiza por ensayos de infectividad viral en líneas celulares detectoras sensibles, las cuales no son capaces de complementar los genes eliminados del vector. Otros indicadores de replicación viral pueden ser utilizados tales como métodos de amplificación de genes específicos del virus que hayan sido eliminados, tales como el caso de la región E1 del adenovirus. El resultado debe de ser negativo para esta prueba. Es necesario tener controles positivos y negativos validados para el desempeño de la prueba microbiológica o de ácido nucleico.</p>		
<p><b>Control microbiológico.</b> <i>Monitoreo de la biocarga, Esterilización, Sistemas críticos.</i> Dependiendo de la preparación de la vacuna vectorizada que se trate, se debe cumplir con la prueba de esterilidad o de biocarga. El uso de métodos microbiológicos para demostrar esterilidad puede ser posible, siempre y cuando se brinde la validación respectiva incluyendo la demostración de la equivalencia con el método farmacopéico.</p>		
<p><b>Endotoxinas bacterianas.</b> El nivel de endotoxinas bacterianas es monitoreado para asegurar que se cumpla con la especificación en el lote final.</p>		
<p><b>Ovoalbúmina</b> Si la producción del vector se realizó en embrión de pollo, el contenido de ovoalbúmina estará</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
dentro de los límites establecidos por el fabricante. Menos de 50 ng/dosis individual humana.		
<b>GRANEL FINAL</b>		
Diferentes cosechas purificadas que cumplan con las especificaciones pueden ser mezcladas para preparar el granel final. Pueden adicionarse estabilizadores y otros excipientes para completar la formulación final.		
Las siguientes pruebas pueden considerarse para demostrar la calidad del granel final:		
<b>Control microbiológico.</b> La calidad microbiológica del granel final es controlada a través de la prueba de biocarga (la filtración estéril se hace posterior al proceso de producción, por ejemplo, en la etapa de llenado) o a través de la prueba de esterilidad (cuando el producto formulado fue esterilizado por filtración o cuando la esterilidad es garantizada a través de condiciones asépticas). Ciertos vectores virales tales como aquellos que usan a los poxvirus como vehículo no son filtrables, por lo que se requieren procesos asépticos.		
<b>Vectores virales de replicación competente.</b> Cumple con lo establecido por el fabricante. Si los resultados son satisfactorios, puede omitirse en producto terminado. Este parámetro se aplica en vacunas que utilicen vectores de replicación no competente.		
<b>Ovoalbúmina.</b> Si la producción del vector se realizó en embrión de pollo, el contenido de ovoalbúmina estará dentro de los límites establecidos por el fabricante.		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Preservativo/preservante.</b>		
Cuando aplique, la cantidad de preservativo/preservante es determinada por metodologías químicas y fisicoquímicas disponibles.		
Se podrá utilizar un preservativo/preservante 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 ya se realizó este ensayo en el granel final, puede omitirse en el producto terminado.		
<b>PRODUCTO TERMINADO</b>		
Para el control del lote final se tomarán en cuenta las siguientes pruebas. Cuando la prueba de de ovoalbúmina (cuando aplique) se haya realizado con resultados satisfactorios en el granel final o la cosecha purificada, podrá omitirse en el lote final.		
<b>DESCRIPCIÓN.</b> El producto se inspecciona para detectar el grado de opalescencia, de coloración y la presencia de partículas extrañas visibles en suspensión.		
<b>APARIENCIA.</b> Cumple con lo especificado por el fabricante. El grado de opalescencia, de coloración deberá ser establecido para cada formulación y cumplir con lo especificado.		
<b>PARTÍCULAS SUBVISIBLES.</b> Cumple con lo especificado por el fabricante.		
<b>IDENTIDAD.</b> La identidad se determina tanto para el vector viral recombinante como para la secuencia genética del transgene de interés:		



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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Identificación del vector viral recombinante.</b> Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos, pruebas de detección de ácidos nucleicos o CLAR. Las pruebas de identidad incluirán la identificación de regiones específicas del vector vehículo y de la integridad del transgen insertado. Éstas pruebas pueden ser establecidas y validadas por el fabricante. Una prueba cuantitativa del lote puede ser la medición de genomas virales.</p>		
<p><b>Confirmación de la secuencia de interés.</b> La secuencia de interés puede corroborarse utilizando PCR o qPCR, y la posterior secuenciación. La secuencia del transgene obtenida debe compararse con la secuencia original de la construcción y con las establecidas en las bases de datos para garantizar la identidad del transgene en el producto terminado.</p>		
<p><b>PRUEBA DE INOCUIDAD GENERAL PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS. MPB 0680.</b> Cumple los requisitos para las vacunas de vectores virales no competentes.</p>		
<p><b>ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316.</b> Deberá cumplir con las especificaciones establecidas por el fabricante y aprobadas por la Autoridad Regulatoria Nacional.</p>		
<p><b>VIRUS ADENO ASOCIADO.</b> Negativo. Cuando proceda como es el caso para vacunas de vectores adenovirales recombinantes.</p>		
<p><b>CONCENTRACIÓN DE PARTÍCULAS VIRALES DEL VECTOR.</b> Para algunos vectores, por ejemplo, los adenovirus, la concentración de</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>partículas totales se realiza mediante una técnica adecuada, por ejemplo, ELISA o HPLC (cromatografía líquida de alta resolución de intercambio aniónico). Puede utilizarse la metodología de qPCR siempre y cuando exista la relación con el número de cápsides totales. En todos los casos debe de utilizarse un estándar de referencia apropiado para validar cada ensayo. La concentración de partículas virales está dentro de los límites establecidos para la preparación particular.</p>		
<p><b>POTENCIA.</b> Se realiza una combinación de pruebas para evaluar la potencia de la vacuna. Se pueden considerar las siguientes:</p>		
<p><b>A) Títulación del vector viral infeccioso.</b> La preparación a evaluar se titula para el vector infeccioso después de la inoculación en cultivos celulares utilizando una técnica adecuada (por ejemplo, ensayo de placa o ensayo DICC<sub>50</sub>, que pueden emplear inmunotinción o ensayo de focos fluorescentes o por citometría de flujo/FACS). En caso de utilizar la medición de genomas virales (por ejemplo, por qPCR) es necesario demostrar la relación con una de las pruebas de inmunotinción en cultivo celular. Se debe titular un estándar de referencia del vector viral apropiado para validar cada ensayo. El título del vector infeccioso de la preparación durante su vida útil no es menor al título indicado en la etiqueta. Cumple con las especificaciones autorizadas para el fabricante.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Relación entre la concentración de partículas virales y el título del vector viral infeccioso.</b> Si se mide la concentración de partículas virales, la relación entre la concentración de partículas virales y el título de vectores virales infecciosos estará dentro de los límites establecidos para la preparación en evaluación considerando el mismo sistema de unidades.</p>		
<p><b>Expresión del producto del transgene.</b> En el caso de los vectores virales no replicativos, la expresión del producto o productos de inserción genética se determina siempre que sea posible, tras la inoculación de animales de prueba o cultivos celulares humanos con la preparación a evaluar con una multiplicidad predeterminada de infección o mediante ensayos inmunoquímicos o bioquímicos adecuados o por métodos validados por el fabricante, como Western blot, ELISA o por citometría de flujo.</p>		
<p><b>ESTABILIDAD TÉRMICA.</b> Esta prueba puede llevarse a cabo para monitorear la consistencia de lote a lote. Para ello, se deben mantener las muestras del producto terminado a una temperatura (por ejemplo 37°C) por un período de tiempo que esté adaptado a una preparación particular. Determinar la concentración de partículas infecciosas después de calentar y determinar de manera paralela la concentración de partículas infecciosas en una muestra sin calentamiento.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La estimación de la diferencia entre la concentración del vector infectivo sin calentamiento y después del calentamiento estará dentro de los límites establecidos para la preparación particular.</p>		
<p><b>AGREGADOS DEL VECTOR VIRAL RECOMBINANTE.</b> Cuando se ha demostrado en los estudios de caracterización que se puede producir agregación del vector viral, ésta deberá determinarse por métodos como DLS, SEC-MALS, FFF-MALS u otro método validado por el fabricante.</p>		
<p><b>OVOALBÚMINA.</b> Si la producción del vector se realizó en embrión de pollo, el contenido de ovoalbúmina estará dentro de los límites establecidos por el fabricante.</p>		
<p>Puede omitirse esta prueba en producto terminado cuando se hayan obtenido resultados satisfactorios en granel final.</p>		
<p><b>PRESERVADOR ANTIMICROBIANO:</b> Cuando sea aplicable, determinar la cantidad de preservador antimicrobiano por un método químico o fisicoquímico disponible. El contenido no es menor que la cantidad mínima mostrada ser efectiva y no es mayor que el 115% de la cantidad establecida en el marbete.</p>		
<p><b>VECTORES VIRALES DE REPLICACIÓN COMPETENTE.</b> Cumple con lo establecido por el fabricante.</p>		
<p><b>OSMOLALIDAD. MGA 0621.</b> Cumple los requisitos de los límites establecidos para la preparación particular.</p>		

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

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>POLISORBATO 80.</b> Cuando proceda, cumple con las especificaciones del fabricante.		
<b>pH. MGA 0701.</b> Conforme a las especificaciones del fabricante.		
<b>VARIACIÓN DE VOLUMEN. MGA 0981.</b> No menor de lo declarado en la etiqueta.		
<b>HERMETICIDAD. MGA 0486.</b> Cumple los requisitos.		
<b>ESTERILIDAD. MGA 0381.</b> Cumple los requisitos.		
<b>HUMEDAD RESIDUAL.</b> Se encuentra dentro de los límites establecidos para una preparación liofilizada.		
<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.

CONSULTA