



“2025, Año de la Mujer Indígena”

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 2025, 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>TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO</p> <p>El toxoide tetánico es preparado se prepara mediante la destoxificación de la toxina producida durante el crecimiento de <i>Clostridium tetani</i>. La fabricación del toxoide se basa origina en el sistema de lote semilla.</p> <p>El toxoide tetánico se utiliza para la inmunización, combinado con el toxoide diftérico (Td, DT), o con toxoide diftérico y pertussis de células completas (DTP), o con toxoide diftérico y antígenos de pertussis acelular (DTaPa / TdPa). El toxoide tetánico se utiliza también en otras vacunas combinadas que pueden contener, además de antígenos de difteria y pertussis, poliovirus inactivados, conjugados de polisacárido capsular de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) y antígeno de superficie de la hepatitis b-B o alguna combinación de estos. en varias combinaciones posibles. Si se emplea como acarreador del Hib, el</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>toxoides de tetánico purificado debe cumplir con los requisitos descritos en esta monografía, además de aquellos específicos de la monografía correspondiente. Actualmente todas las vacunas contra la difteria que contienen toxoide tetánico emplean hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, como adyuvante. El toxoide tetánico también se utiliza y como una proteína transportadora en las vacunas conjugadas de polisacáridos y proteínas como la vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugada y también cumplirá con los requisitos de esta monografía.</p> | | |
| <p>FABRICACIÓN</p> | | |
| <p>Cepas de producción y lotes semilla. Las cepas utilizadas en la producción del toxoide estarán identificadas mediante un registro completo de su historia, incluyendo su origen, y las pruebas realizadas para verificar sus características iniciales y su manipulación subsiguiente. Se utilizan cepas que han demostrado ser altamente toxigénicas. La consistencia de producción será demostrada y podrá verificarse con la determinación del contenido de límites de floculación (Lf) por mililitro. Los cultivos de los lotes semilla de trabajo tendrán las mismas características que los cultivos de la cepa de la cual fue derivada la semilla maestra. Especificar el número máximo de pases del lote semilla, basado en la obtención de un producto que sea seguro y efectivo. eficaz. Sólo los lotes semilla de trabajo que cumplan con los siguientes requisitos serán utilizados para propagación.</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>IDENTIDAD. Las cepas serán identificadas mediante técnicas microbiológicas. Pueden utilizarse pruebas moleculares, bioquímicas o genéticas para su identificación., además pruebas bioquímicas, moleculares y genéticas para su identificación y caracterización.</p> | | |
| <p>OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA. MGA 0921. Sus características morfológicas corresponden a las del cultivo maestro para cada una de las cepas en estudio.</p> | | |
| <p>PUREZA. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p> | | |
| <p>Medio de cultivo para la producción de toxina. <i>Clostridium tetani</i> será cultivado en un medio líquido apropiado para el crecimiento de la bacteria y asegurar una buena producción de toxina tetánica.</p> <p>El medio de cultivo estará libre de agentes adventicios, y componentes que puedan causar reacciones alérgicas en los seres humanos. No debe utilizarse sangre humana o productos derivados de la sangre. Si el medio se prepara a partir de hidrolizado de caseína o músculo digerido, se tomarán precauciones para asegurar que la digestión se ha realizado completamente. Los materiales o componentes de origen animal empleados y su uso cumplirán con las directrices que sobre las encefalopatías espongiiformes transmisibles que han sido establecidas. Los métodos para la detección de estas sustancias y cualquier cambio en los medios utilizados estarán aprobados por la Autoridad Agencia Regulatoria Nacional.</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Cosechas individuales. Se demostrará la consistencia de la producción. Este proceso implica medidas el control de la pureza del cultivo, la cinética de crecimiento, el pH, el período de incubación, la temperatura y el rendimiento de toxina producida, entre otros.</p> | | |
| <p>Cualquier cultivo que presente anomalías desviaciones en las características de crecimiento debe investigarse y se demostrará que es satisfactorio antes de ser aceptado como una cosecha individual. Los cultivos contaminados serán desechados.</p> <p>Las cosechas individuales que cumplen los criterios de aceptación podrán ser mezcladas mezclarse para preparar el granel de toxoide purificado. Los tiempos de almacenamiento estarán sustentados por los datos obtenidos de estudios de estabilidad.</p> | | |
| <p>Control de pureza bacteriana. Se usarán Mmuestras de los cultivos utilizados para la preparación de las cosechas individuales serán para verificadas en su pureza bacteriana, mediante el examen microscópico de frotis teñidos y por inoculación en medios de cultivo adecuados o por otro procedimiento apropiado. Las cosechas individuales se desechan si ha ocurrido contaminación en cualquier etapa de la fabricación.</p> <p>El medio de cultivo que contiene la toxina será colectado asépticamente o de manera que se minimice la biocarga. Se utilizarán condiciones y medidas adecuadas de almacenamiento para minimizar el crecimiento de microorganismos.</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>Filtración. Después de que el medio de cultivo ha sido muestreado para controlar de su pureza, se procede tan pronto como sea posible a la filtración para separar asépticamente el medio asépticamente de la masa bacteriana tan pronto como sea posible. Se puede adicionar un preservativo, a excepción del fenol. Para facilitar la filtración, los cultivos pueden ser centrifugados, tomando las precauciones adecuadas para evitar la formación de aerosoles potencialmente peligrosos.</p> | | |
| <p>Determinación de la concentración de la toxina cruda. En el sobrenadante del cultivo previo a la destoxificación, se determina el contenido de toxina mediante la prueba de floculación (MPB 0925). Se debe incluir en la prueba un material de referencia calibrado en Lf contra el estándar internacional para el toxoide tetánico para pruebas de floculación, o un material de referencia equivalente aprobado por la Autoridad Regulatoria Nacional, y los resultados se expresarán en uUnidades de floculación (Lf). La medida del contenido de la toxina (definido en Lf/mL) es un buen indicador de la consistencia de la producción y los límites de aceptación se definen para propósitos de monitoreo. Es preferible que los filtrados de cultivo contengan al menos 40 Lf/mL de toxina.; aunque concentraciones más bajas han sido utilizadas por algunos fabricantes con resultados satisfactorios.</p> | | |
| <p>Destoxificación y purificación. La destoxificación de la toxina tetánica se realiza en puede llevarse a cabo a partir de la toxina cruda (filtrado del cultivo) o de la toxina purificada.; mediante un proceso</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>validado. La purificación de la toxina antes de la destoxificación resulta en un producto más puro y permite quitar componentes que son susceptibles de causar reacciones adversas en seres humanos, aunque el punto de mayor cuidado será durante la destoxificación, porque puede aumentar el riesgo de reversión a la toxicidad. El proceso de purificación estará validado. El formaldehído es el reactivo destoxicante más utilizado, y se puede adicionar lisina o glicina para facilitar los enlaces cruzados de moléculas de toxina y evitar la reversión. Las condiciones de destoxificación estarán bien definidas y controladas con respecto a la temperatura, tiempo, concentración de reactivo destoxicante, concentración de toxina y cualquier otro parámetro crítico, con el fin de producir de manera consistente consistente y que el toxoide inactivado de forma permanente sea de que posea la inmunogenicidad deseada. Pese a ser un proceso validado, la velocidad de detoxificación puede variar de lote a lote, por lo que se debe monitorear la toxicidad residual durante la detoxificación. La purificación de la toxina antes de la detoxificación da como resultado un toxoide más puro, del que se han eliminado componentes que pueden causar reacciones adversas en seres humanos, aunque debe ponérsele especial cuidado a la detoxificación de estos materiales, porque puede aumentar el riesgo de reversión a la toxicidad. El toxoide crudo puede ser concentrado concentrarse mediante ultrafiltración antes de la con</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>anterioridad a su purificación por fraccionamiento con sulfato de amonio, diálisis, gel de filtración en gel, cromatografía de intercambio iónico, o una combinación de estos métodos. También pueden realizarse es conveniente llevar a cabo pruebas de carga microbiana después de la purificación para asegurar confirmar que se han minimizado los niveles potenciales de contaminación se han mantenido a un grado aceptable, ya que para los pasos posteriores que no se realizan asépticamente. En la vacuna final a granel se determina, la cantidad de formaldehído libre residual después de la detoxificación y purificación, (MPB 0500. Determinación de formaldehído libre, no más de 0.02 % (m/v) por cualquiera de los dos métodos descritos). Las cosechas individuales son tratadas como con agente detoxificante se consideran potencialmente tóxicas y están sujetas a las restricciones de seguridad apropiadas, hasta que se haya demostrado que la destoxificación es completa, a través por medio de una prueba de toxicidad específica. como el ensayo en células Vero o un método apropiad validado.</p> | | |
| <p>GRANEL PURIFICADO El granel purificado corresponde a la mezcla estéril de una o varias cosechas individuales. Se puede adicionar un preservativo que no afecte la seguridad e inmunogenicidad del toxoide. Cada lote de granel purificado cumplirá con los siguientes requisitos antes de utilizarse en la preparación del un granel final.</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| <p>Es recomendable esterilizar el granel purificado por filtración. La consistencia en la producción garantiza la calidad del producto.</p> | | |
| <p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Utilizar por lo menos 10 mL del granel purificado para cada medio. Si se ha añadido un preservativo al producto purificado, se deben tomar las medidas adecuadas para evitar cualquier interferencia en la prueba de esterilidad.</p> | | |
| <p>PUREZA ANTIGÉNICA. No menos de 1 000 Lf/mg de nitrógeno proteico.</p> | | |
| <p>Cada granel de toxoide purificado se analiza en pureza antigénica mediante la determinación de la concentración de antígeno en Lf (MPB 0940, Método 2-B. Prueba de floculación para toxinas y toxoides, Lf/mL) y la concentración de nitrógeno proteico no dializable (MPB 0840, Determinación de proteínas por Kjeldahl), la concentración de antígeno será determinada por comparación con un material de referencia calibrado contra el estándar internacional de toxoide diftérico para la prueba de floculación. El método de prueba también estará aprobado por dicha Autoridad. El granel purificado cumple los requisitos si contiene no menos de 1 000 Lf/mg de nitrógeno proteico. Esta pureza antigénica se calcula en términos relativos a partir de la determinación de antígeno en Lf (MPB 0925) y la concentración de nitrógeno proteico no dializable (MPB 0840).</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>La prueba de floculación es adecuada para medir el contenido de antígeno. Se pueden emplear Los Métodos de análisis fisicoquímicos como electroforesis en gel de poliacrilamida dodecil sulfato de sodio (SDS-PAGE, MGA 0311) y la cromatografía líquida de alta resolución (MGA 0241, CLAR) pueden utilizarse para monitorear la pureza antigénica, y proporcionar información adicional sobre la integridad del antígeno, y el grado de agregación y proteólisis del antígeno. Estas pruebas adicionales de caracterización deben realizarse cada vez que se introduce una nueva semilla de trabajo.</p> | | |
| <p>TOXICIDAD ESPECÍFICA (AUSENCIA DE TOXINA)</p> | | |
| <p>Prueba en cobayos. Inocular por vía subcutánea 1.0 mL de una dilución del toxoide en la solución reguladora que se emplea en la vacuna final, que contenga al menos 500 Lf, en cada uno de al menos cinco cobayos de 250 a 350 g que no se hayan usado con anterioridad. Observar a los animales en prueba diariamente durante 21 días. Los animales que mueran por cualquier causa deben ser sometidos a una necropsia. El producto pasa la prueba si ningún cobayo muestra signos de intoxicación específica: (parálisis tetánica) y si al menos el 80 % de los animales sobrevive dentro del periodo de prueba. Si más de un animal muere por causas no específicas, la prueba se repite utilizando al menos cinco cobayos más. Si muere más de un animal en la esta segunda prueba, el granel de toxoide no cumple debe</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|--|------------|----------------|
| <p>descartarse. Esta prueba puede ser omitida en el granel final de la vacuna en que se incluya el <i>Toxoide Purificado a Granel</i>, si los resultados obtenidos en esta etapa son satisfactorios.</p> | | |
| <p>REVERSIÓN A LA TOXICIDAD Prueba en cobayos. Con el mismo diluyente utilizado para formular la vacuna, preparar una dilución del toxoide de prueba que contenga la misma concentración y condiciones químicas que la vacuna en el producto excepto por la presencia del adyuvante. Dividir la solución en dos partes iguales, incubar una parte entre 2 y 8 °C y la otra entre 34 y 37 °C durante 6 semanas. Posterior al período de incubación, inocular por vía subcutánea 5 mL (10 dosis individuales humanas, utilizando varios sitios de inoculación) de cada solución en cada uno de cinco cobayos de 280 a 300 g. Pesar los animales al inicio, al tercer día después de la inoculación y cada semana hasta finalizar el período de observación durante 21 días. El producto pasa la prueba si ningún cobayo muestra signos de toxicidad específica como parálisis u otros signos de tétanos.</p> | | |
| <p>ALMACENAMIENTO DEL GRANEL PURIFICADO El tiempo de almacenamiento del granel purificado estará soportado por los estudios de estabilidad. El toxoide tetánico obtenido hasta esta etapa del proceso de fabricación, corresponde al granel purificado, y servirá como base para la preparación del granel final de la vacunas que será lo contengan de manera adsorbida en a un acarreador mineral tal</p> | | |



“2025, Año de la Mujer Indígena”

| Dice | Debe decir | Justificación* |
|---|------------|----------------|
| como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, o como parte de un polisacárido conjugado, y se le puede adicionar un preservativo que no sea del tipo fenólico, ya que afecta la actividad antigénica. El granel final será formulado según el tipo de vacuna combinada a fabricar. | | |

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

CONSULTA