



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 hasta el 30 de septiembre de 2026, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sita en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México, o al 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 CONJUGADA DE <i>Haemophilus influenzae</i> TIPO b		
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. La vacuna conjugada contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b es una preparación líquida o		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
lío filizada de un polisacárido, derivado de una cepa disponible de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, unido covalentemente a una proteína acarreadora. El polisacárido, polirribosilribitol fosfato, denominado PRP, es un copolímero lineal compuesto por unidades repetidas de 3-β-D-ribofuranosil-(1→1)-ribitol-5-fosfato [(C₁₀H₁₉O₁₁P)_n], con un tamaño molecular definido. La proteína acarreadora, al conjugarse con el PRP, es capaz de inducir una respuesta inmunitaria de células B dependiente de linfocitos T frente al polisacárido. Es importante recordar que la configuración y tamaño del polisacárido, así como la proteína acarreadora pueden variar entre los diferentes productos comercializados. La producción de PRP y de la proteína acarreadora se basa en el sistema lote semilla.		
FABRICACIÓN		
El método de producción deberá haber demostrado generar de forma consistente vacunas conjugadas contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b seguras e inmunogénicas para el humano. La producción de PRP y de la proteína acarreadora se basa en sistemas de lotes semilla. Durante los estudios de desarrollo, se deberá demostrar que la vacuna induce de forma consistente una respuesta inmunitaria de células B dependiente de células T frente al PRP.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Si se modifica el proceso de fabricación, se deberá demostrar mediante métodos in vitro adecuados que las principales características de la vacuna no se ven afectadas. La estabilidad del lote final y de los productos intermedios se evalúa mediante una o más pruebas indicadoras. Dichas pruebas pueden incluir la determinación del tamaño molecular, la determinación de PRP libre en el conjugado y la prueba de inmunogenicidad en ratones. Teniendo en cuenta los resultados de las pruebas de estabilidad, se establecen requisitos de liberación para estas pruebas a fin de garantizar que la vacuna sea de calidad satisfactoria al final de su vida útil.		
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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
otros polisacáridos de alto peso molecular. La consistencia de crecimiento de Haemophilus influenzae tipo b se demuestra por su tasa de crecimiento, pH y cosechas de PRP. Si algún componente del medio contiene sustancias derivadas de grupos sanguíneos, el proceso de producción debe validarse para demostrar que, tras la purificación, estas sustancias ya no son detectables. La pureza bacteriana del cultivo se verifica mediante métodos con la sensibilidad adecuada. Las 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. Se recomienda caracterizar el PRP producido mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear, en entre otros. La materia volátil, incluida el agua presente en el polisacárido purificado se determina mediante un método adecuado; el resultado se utilizará en ciertas pruebas para el cálculo con respecto a la sustancia seca. Solo se podrá utilizar PRP en la preparación de conjugado que cumpla con los requisitos mencionados a continuación.		
PROTEÍNAS ACARREADORAS. Se han utilizado proteínas como toxoide diftérico, toxoide tetánico y		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
proteínas de membrana externa derivadas de <i>Neisseria meningitidis</i>. El procedimiento de 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: Identificación, Esterilidad y la pureza correspondiente (Tabla 1).		
POLIRRIBOSIL RIBITOL FOSFATO (PRP). MPB 1250. 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.		
IDENTIDAD. La prueba se realiza por un método inmunoquímico u otro disponible validado. Por ejemplo, espectrometría de resonancia magnética nuclear ^1H.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
TAMAÑO MOLECULAR. MGA 0241. El porcentaje de PRP eluido a un valor de K_0 determinado o en un rango de valores de K_0 es determinado por cromatografía de tamaño de exclusión. La distribución del tamaño o la masa molecular se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaño combinada con un sistema de detección apropiado y validado por el fabricante. 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. Un valor aceptable para el PRP es establecido por parte del fabricante. Cada lote deberá demostrar que cumple con este límite.		
RIBOSA. MPB 1250. La calidad del polisacárido puede medirse determinarse midiendo el contenido de ribosa. El contenido de ribosa Este es medido como componente activo y no será menor del 32 % estimado por la reacción de orcinol del peso seco del polisacárido y calculado con referencia a la sustancia seca. Deberá quedar comprendido dentro de los límites aprobados por la autoridad sanitaria para el producto en cuestión.		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. MGA 0316. El nivel de endotoxina será menor de 10 UI/ μ g de PRP.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*																		
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.																				
ÁCIDO NUCLEICO. MPB 0040. No más del 1.0 % calculado sobre peso seco.																				
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.																				
REACTIVOS RESIDUALES Cuando aplique, se realizarán pruebas para determinar el contenido de los reactivos utilizados durante la inactivación y purificación y cumplirán con los límites establecidos. Cuando los estudios de validación han demostrado la remoción de los reactivos residuales, la prueba sobre el PRP puede omitirse.																				
<i>Tabla 1.- Características de producto y especificaciones para PRP y proteína acarreadora en productos actualmente aprobados.</i> <table><tr><th colspan="2">Acarreador</th><th colspan="2">Polisacárido-Haemophilus</th><th colspan="2">Conjugación</th></tr><tr><th>Tipo</th><th>Pureza</th><th>Cantidad nominal por dosis (µg)</th><th>Cantidad nominal por dosis (µg)</th><th>Método de acoplamiento</th><th>Procedimiento</th></tr><tr><td>Toxoides diftérico</td><td>>1500-Lf por miligramo de nitrógeno</td><td>10</td><td>PRP de tamaño reducido KO: 0.6-0.7, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados</td><td>25</td><td>Toxoides diftérico activado (D-AH+) PRP activado con bromuro de cianógeno</td></tr></table>			Acarreador		Polisacárido-Haemophilus		Conjugación		Tipo	Pureza	Cantidad nominal por dosis (µg)	Cantidad nominal por dosis (µg)	Método de acoplamiento	Procedimiento	Toxoides diftérico	>1500-Lf por miligramo de nitrógeno	10	PRP de tamaño reducido KO: 0.6-0.7, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados	25	Toxoides diftérico activado (D-AH+) PRP activado con bromuro de cianógeno
Acarreador		Polisacárido-Haemophilus		Conjugación																
Tipo	Pureza	Cantidad nominal por dosis (µg)	Cantidad nominal por dosis (µg)	Método de acoplamiento	Procedimiento															
Toxoides diftérico	>1500-Lf por miligramo de nitrógeno	10	PRP de tamaño reducido KO: 0.6-0.7, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados	25	Toxoides diftérico activado (D-AH+) PRP activado con bromuro de cianógeno															



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice					Debe decir		Justificación*
Toxoides de tetánico	>1-500-Lf por miligramo de nitrógeno	20	PRP $\geq 50\%$ $\leq K0: 0.3$, utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados	10	Mediado por carbodiimida	PRP-ADH-activado (PRP-covalente-AH) + toxoide tetánico + EDAC	
Proteína diftérica CRM197	>90 % de proteína diftérica	25	PRP de tamaño reducido Dp = 15-35 o 10-35	10	Aminación reductiva (método de un paso) o activación con N-hidroxisuccinimida	Acoplamiento directo de PRP a CRM197 (activada con cianoborohidruro)	
Proteínas de membrana externa de meningo coccal grupo B	Vesículas de proteína de membrana externa: $\leq 8\%$ de hipopolisacárido	125 o 250	PRP de tamaño reducido K0: < 0.6 , utilizando cromatografía con agarosa de enlaces cruzados o $M_w: 50 \times 10^3$	7.5 o 15	Uniones tioéter	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 = Carbonilimidazol		Dp = Grado de polimerización EDAC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida IM = Imidazol Mw = Peso promedio del peso molecular PME = Proteínas de membrana externa		
Tabla 2.- Requisitos de los conjugados a granel PRP-proteína en algunas vacunas Anti-Haemophilus influenzae tipo b ²¹ .							
Prueba	Toxoides diftérico	Toxoides tetánico	CRM-197 ²²	PME ²³			
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	—	—			
²¹ 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.							
²² CRM-197 = Proteína diftérica.							
²³ PME = Proteína de membrana externa.							



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
PROTEÍNAS ACARREADORAS PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS DE POLISACÁRIDOS CONJUGADOS PARA USO HUMANO.		
El uso de proteínas acarreadoras alternativas y sus métodos de producción deberán ser aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional. Los polisacáridos bacterianos no son capaces de inducir una respuesta inmunitaria de células B dependiente de linfocitos T, necesaria para obtener una respuesta de memoria inmunológica, y generalmente presentan baja inmunogenicidad en niños menores de 2 años.		
Estas limitaciones se superan mediante la conjugación de polisacáridos con proteínas acarreadoras. Estas proteínas son altamente inmunogénicas y, al conjugarse con polisacáridos bacterianos, aumentan la capacidad de estos últimos para inducir una respuesta protectora en lactantes.		
Las proteínas que se utilizan actualmente en las vacunas de polisacáridos para uso humano son toxoides, toxinas mutadas no tóxicas, proteínas de la membrana externa o de la superficie celular extraídas de microorganismos.		
Los microorganismos utilizados para la producción de la proteína pueden ser de origen genéticamente modificado.		
El método de producción de la proteína acarreadora debe haber demostrado generar lotes		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
consistentemente aptos para su conjugación con un antígeno polisacárido.		
Se pueden establecer criterios de aceptación para una baja carga microbiana antes de la conjugación. Es requisito indispensable que la proteína se filtre para retener bacterias antes de su almacenamiento y que se implementen medidas adecuadas para evitar la contaminación y el crecimiento de microorganismos durante el almacenamiento.		
La producción de proteínas acarreadoras se basa en un sistema de lotes semilla. Se debe demostrar que los lotes de siembra están libres de contaminación mediante métodos con la sensibilidad apropiada. El cultivo puede inactivarse y posteriormente purificar la proteína acarreadora.		
La proteína se caracteriza mediante uno o más métodos adecuados (como SDS-PAGE, enfoque isoeléctrico, HPLC, cromatografía de exclusión por tamaño con detección por dispersión de luz láser de ángulo múltiple (MALLS), análisis de aminoácidos, secuenciación de aminoácidos, dicroísmo circular, espectroscopia de fluorescencia, mapeo de péptidos y espectrometría de masas) y su pureza se verifica mediante un método adecuado. Se realizan pruebas adecuadas, para su validación o de forma rutinaria, para demostrar que, cuando corresponda, el producto está libre de toxinas específicas. Si se incluyen etapas de purificación, se monitorea la reducción de impurezas y residuos		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
relacionados con el proceso, para establecer la consistencia del proceso de purificación. En el caso de las proteínas acarreadoras recombinantes, también se realizan pruebas para detectar al menos las siguientes impurezas:		
– proteínas residuales de la célula huésped, incluidas las derivadas del vector de expresión; – ADN celular residual.		
Solo se puede utilizar una proteína acarreadora que cumpla con las siguientes pruebas en la preparación del conjugado.		
Identidad. La proteína acarreadora se identifica mediante un método adecuado, validado por el fabricante.		
pH. Cuando aplique, antes de la conjugación se controla el pH de la proteína acarreadora y este se debe encontrar dentro de los límites aprobados para el producto en cuestión.		
Contenido de proteína. El contenido de la proteína acarreadora se determina mediante un método disponible y se debe encontrar dentro de los límites aprobados por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
Endotoxinas. La proteína acarreadora cumple con una prueba de endotoxinas disponible y el límite deberá ser aprobado por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
Además, se deberán de aplicar los siguientes requisitos a las proteínas acarreadoras que se enumeran a continuación:		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Toxoide diftérico. Se produce según lo descrito en la monografía correspondiente y cumple con los requisitos allí establecidos para el toxoide purificado a granel: excepto que no se requiere la prueba de esterilidad.		
Toxoide tetánico. Se produce según lo descrito en la monografía correspondiente y cumple con los requisitos allí establecidos para el toxoide purificado a granel, excepto que la pureza antigénica no es inferior a 1 500 Lf por miligramo de nitrógeno proteico y que no se requiere la prueba de esterilidad.		
Proteína diftérica CRM 197. Puede prepararse a partir del cultivo de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> genéticamente modificada (C7/β197) o no modificada (mCRM), o mediante tecnología de ADN recombinante en organismos como <i>Escherichia coli</i> . El sobrenadante del cultivo puede concentrarse por ultrafiltración y purificarse mediante etapas sucesivas de precipitación, filtración y cromatografía. Cuando se produce en las mismas instalaciones que la toxina diftérica, la proteína diftérica CRM 197 debe distinguirse de la toxina activa mediante un método adecuado. La pureza no es inferior al 90 % de proteína de difteria.		
OMP (Complejo de proteína de membrana externa del grupo B de <i>Neisseria meningitidis</i>). El complejo de proteína de membrana externa del grupo B de <i>Neisseria meningitidis</i> se extrae de cultivos		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
celulares bacterianos con una solución amortiguadora que contiene un detergente. Primero se eliminan los restos celulares. El complejo de proteína de membrana se puede concentrar y purificar mediante filtración sucesiva y pasos de purificación adicionales adecuados. El contenido de lipopolisacáridos no supera el 8 %. La cantidad relativa del OMP principal se establece y aprueba por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
Proteína D recombinante. La proteína D es una proteína de superficie de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipificable. Se produce utilizando una cepa específica de <i>E. coli</i> que porta un plásmido con la secuencia codificante de la proteína D. Para expresar la proteína D, la cepa modificada se cultiva en un medio líquido adecuado. Al final del cultivo, se lleva a cabo un paso de purificación. La pureza del producto es de al menos el 95 % de proteína D.		
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:		
IDENTIDAD. Cumple con los requisitos.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple con los requisitos. Realizar la prueba utilizando 10 mL de		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
cada medio o el equivalente a 100 dosis, lo que sea menor. Toxoide diftérico. Cumple con los requisitos del granel purificado descritos en la monografía correspondiente. Toxoide 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. Proteína diftérica CRM197. Mínimo 90 %. 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.		
HUMEDAD. Conforme a las especificaciones del fabricante.		
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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
producción. En la Tabla 2, 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. El PRP se modifica químicamente para permitir la conjugación; generalmente se despolimeriza parcialmente antes o durante este procedimiento. Se pueden introducir grupos funcionales reactivos o espaciadores en la proteína acarreadora o en el PRP, adecuados antes de la conjugación. Para garantizar la consistencia, se monitorea el grado de derivatización. El conjugado se obtiene mediante la unión covalente del PRP y la proteína acarreadora adecuada. Cuando procede, los grupos funcionales que no reaccionan, pero que son potencialmente reactogénicos, se neutralizan mediante agentes de bloqueo; el conjugado se purifica para eliminar los reactivos residuales.		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
Solo se puede utilizar un conjugado a granel que cumpla con los siguientes requisitos en la preparación de la vacuna final. Para cada prueba y para cada producto en particular, se establecen límites de aceptación y cada lote de conjugado debe demostrar que cumple con estos límites. En el caso de una vacuna liofilizada, algunas pruebas pueden realizarse en el lote final en lugar de en el conjugado a granel, cuando el proceso de liofilización pueda afectar al componente que se está analizando.		
REACTIVOS RESIDUALES. Se demostrará que se eliminan los reactivos residuales utilizados para conjugación de acuerdo a los estudios de validación del proceso de purificación, como cianuro, EDAC (etildimetilaminopropilcarbodiimida) y feno. Confirmar mediante pruebas adecuadas o mediante la validación del proceso.		
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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
conjugado-, a menos que la validación del proceso haya demostrado que los grupos funcionales sin reaccionar detectables en esta etapa se eliminan durante el proceso de fabricación posterior (por ejemplo, debido a su corta vida media).		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Realizar la prueba utilizando 10 mL de cada medio o el equivalente a 100 dosis, lo que sea menor.		
PRP. El contenido de PRP se determina mediante el análisis de ribosa o fósforo, mediante un método inmunoquímico o mediante cromatografía líquida de intercambio aniónico con detección amperométrica pulsada.		
Proteína. El contenido de proteína se determina mediante un método químico disponible.		
Relación PRP/proteína. Determinar la relación mediante cálculo correspondiente.		
Distribución del tamaño o la masa molecular. La distribución del tamaño o la masa molecular se determina mediante cromatografía de exclusión por tamaño combinada con un sistema de detección adecuado. Se establecerá un valor aceptable para el conjugado a granel. Cada lote debe cumplir con este límite.		
PRP libre. Se utilizan diversos métodos para separar el PRP libre del conjugado, entre ellos: precipitación, filtración en gel, cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de intercambio aniónico e hidrofóbica, ultrafiltración y		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
ultracentrifugación. El PRP libre se puede cuantificar mediante diversas técnicas, incluida la cromatografía de intercambio aniónico de alto rendimiento con detección amperométrica pulsada (HPAEC-PAD) e inmunoensayos con anticuerpos anti-PRP.		
Proteína acarreadora libre. Determinar el contenido mediante un método adecuado, ya sea directamente o deduciéndolo por cálculo a partir de los resultados de otras pruebas. La cantidad se encuentra dentro de los límites aprobados para el producto en cuestión.		
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 Tabla 1. El granel final utilizado para el lote final cumple con los requisitos siguientes.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos. Realizarla utilizando 10 mL para cada medio		
PRESERVATIVO. Tiomersal. MPB 0920. No más de 0.02 % (m/v). Se podrá utilizar un preservativo seleccionado por el fabricante cuya concentración no es menor del 85 % y no es mayor de 115 % de lo indicado en la etiqueta. Cuando aplique, determinar la cantidad de preservativo mediante un método químico o		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
fisicoquímico disponible. El contenido no debe ser inferior al 85 % ni superior al 115 % de la cantidad prevista.		
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 inmunoelectroforesis. La vacuna se identifica mediante un método inmunoquímico disponible para PRP.		
ESTERILIDAD. MGA 0381. 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		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
o por cromatografía de líquidos de intercambio aniónico con detección amperométrica pulsada.		
PRP LIBRE. Se pueden utilizar diversos métodos para separar el PRP libre del conjugado, entre ellos: precipitación, filtración en gel, cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de intercambio aniónico e hidrofóbica, ultrafiltración y ultracentrifugación. El PRP libre se puede cuantificar mediante diversas técnicas, como HPAEC-PAD e inmunoensayos con anticuerpos anti-PRP. La cantidad de PRP libre no supera la autorizada para el producto en cuestión. Cumple con la especificación del fabricante.		
HUMEDAD. MGA 0671. No más de 2.0 %. MGA 0041. No más de 3.0 %.		
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. Cuando aplique, determinar mediante un método químico o fisicoquímico adecuado. El contenido no debe ser inferior a la cantidad mínima que se ha		



“2026, Año de Margarita Maza Parada”

Dice	Debe decir	Justificación*
demostrado su eficacia ni superior al 115 % de la cantidad indicada en la etiqueta.		
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.