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 noviembre hasta el 31 de diciembre 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:		**Cargo:**	
Institución o empresa:		**Dirección:**	
Teléfono:		**Correo electrónico:**	

EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

Dice	Debe decir	Justificación*
VACUNA ANTIHEPATITIS B RECOMBINANTE		
Es una preparación purificada de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido en levaduras o líneas celulares de mamíferos por tecnología de ADN recombinante, expresando el gen que codifica para el HBsAg. La vacuna ~~contra hepatitis B~~ puede contener el ~~antígeno de superficie (HBsAg) derivado de la región~~ producto codificado del gen S (≈226 amino ácidos "aa", 22 kDa), o ~~formulaciones más completas que incluyen las proteínas medianas de envoltura~~ una combinación del gen S, del gen ~~(~~pre S2+S~~,~~ (≈281 aa, 27 kDa) y ~~grande~~ de los genes ~~(~~pre S1+pre S2+S~~,~~ (≈389–400 aa, 42 kDa). Para su formulación como producto final inyectable, el antígeno puede ser adsorbido en adyuvantes minerales tales como hidróxido de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
aluminio o fosfato de aluminio hidratado o lípido A monofosforilado. El antígeno HBsAg purificado resultante debe ser inmunogénico. Se deberá haber demostrado que la vacuna induce anticuerpos específicos y protectores en humanos. El método de producción deberá haber demostrado que genera vacunas que cumplan de forma consistente con los requisitos de inmunogenicidad y seguridad. La vacuna contra la hepatitis B (ADN recombinante) se produce mediante la expresión del gen viral que codifica el HBsAg en levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) o células de mamífero (células de ovario de hámster chino (CHO) u otras líneas celulares adecuadas), la purificación del HBsAg resultante y la transformación de este antígeno en una preparación inmunogénica		
PREPARACIÓN DE REFERENCIA. La preparación de referencia es parte de un lote representativo que muestre ser al menos tan inmunogénico en animales como un lote que en estudios clínicos en adultos jóvenes y saludables produjo seroconversión no menor al 95 %, correspondiente a un nivel de anticuerpos neutralizantes (no menos que 10 mUI/mL), tras un esquema completo de inmunización primaria. Debido a la diversidad en la reactividad de las vacunas que contienen HBsAg producidas mediante diferentes procesos de fabricación y a las que se les han añadido distintos adyuvantes, un material de referencia único no es adecuado para		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
la estandarización de las vacunas contra la hepatitis B en ensayos *in vivo* o *in vitro*. Por lo tanto, los fabricantes deben establecer una preparación de referencia específica para cada producto. La preparación de referencia no debe contener aditivos o adyuvantes ausentes en la preparación de prueba.		
CARACTERIZACIÓN DEL ANTÍGENO. El fabricante lleva a cabo estudios de desarrollo para caracterizar el antígeno y establecer la estructura de la proteína completa, así como el contenido de lípidos y carbohidratos. Las características morfológicas de partículas del antígeno se establecen por microscopia electrónica. La densidad promedio de flotación de las partículas de antígeno se determina por un método fisicoquímico como la centrifugación en gradiente. Se deben caracterizar los epítopos antigénicos. La fracción de proteína del antígeno se caracteriza en términos de la estructura primaria, por ejemplo, por la determinación de la composición de aminoácidos, por secuencia parcial de aminoácidos y por mapeo de péptidos.		
CARACTERIZACIÓN DE BANCO CELULAR De acuerdo a la monografía de *Origen y caracterización de sustratos celulares para la fabricación de productos biológicos / medicamentos biotecnológicos*		
CULTIVO Y COSECHA La identidad, la pureza microbiana~~, la retención de plásmidos~~ y la consistencia del rendimiento se		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
determinan en las etapas de producción adecuadas. Si se utilizan células de mamíferos, se realizan pruebas para detectar agentes extraños y micoplasmas ~~utilizando 200 mL de la cosecha en la prueba para detectar otros agentes extraños en cultivos celulares~~.		
ANTÍGENO PURIFICADO. Para la preparación de la vacuna en su forma de granel final, solamente se utilizará el antígeno purificado que cumpla con los siguientes requisitos:		
PROTEÍNA TOTAL. *MPB 0860*. La proteína total deberá ser determinada por un método validado. Los límites del contenido de proteína deberán estar entre los límites aprobados por el fabricante.		
IDENTIDAD Y CONTENIDO DE ANTÍGENO. La relación antígeno/proteína debe estar dentro de los límites aprobados para este producto específico. La cantidad y la especificidad de HBsAg se determinan por comparación con una preparación de referencia Internacional para el subtipo ad del HBsAg o por una preparación de referencia del fabricante por un método inmunoquímico validado, tal como ~~radio inmunoensayo (RIA),~~ ELISA, inmunoblot (preferentemente usando un anticuerpo monoclonal dirigido contra un epítopo protector) o difusión radial simple. El peso molecular de la banda mayor revelada en el análisis de electroforesis en gel de poliacrilamida-SDS (*MPB 0270*), bajo condiciones reductoras corresponde al valor esperado con relación a la secuencia de		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
aminoácidos establecida y las secuencias del polipéptido y su posible glicosilación.		
PUREZA ANTIGÉNICA. La pureza del antígeno se determina mediante comparación con una preparación de referencia utilizando cromatografía líquida u otros métodos adecuados, como SDS-PAGE con tinción de azul ácido 92, tinción de Coomassie y tinción de plata. Un método adecuado es lo suficientemente sensible como para detectar un posible contaminante a una concentración del 1 % de la proteína total. No menos del 95 % de la proteína total está compuesta por HBsAg.		
ESTERILIDAD. ~~.~~ *MGA 0381* o **LÍMITES MICROBIANOS.** *MGA 0571*. Debe ser estéril, utiliza~~r~~ndo un volumen de 10 mL para cada medio de cultivo o tener límite microbiano <1 UFC/10mL, de acuerdo con el criterio de la Autoridad Regulatoria Nacional.		
COMPOSICIÓN. Se debe determinar el contenido de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos, usando métodos validados, y deben estar dentro del límite aprobado para este producto.		
ADN RESIDUAL. No debe haber más de 10 pg de ADN en la cantidad de antígeno equivalente a una dosis.		
AGENTES AUXILIARES EN LA PURIFICACIÓN. Si se usa sal de cesio, de bromo, sacarosa u otros agentes durante el proceso de producción, llevar a cabo una prueba para		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
detección de sus residuos en el antígeno purificado. Su contenido debe estar dentro de los límites autorizados para este producto.		
PRUEBAS ADICIONALES. Se pueden requerir en el antígeno purificado pruebas tales como: contenido de albúmina animal residual, cuando se usa suero animal para la producción (≤ 50 ng/dosis), o pruebas para detección de compuestos químicos residuales usados durante la extracción y purificación. Si se utiliza adsorción en lípido A monofosforilado (MPL 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A) como adyuvante deberá de cumplir con los requisitos de calidad respectivos determinarse el grado de adsorción por un método adecuado y validado. El contenido de MPL no adsorbido se determina mediante un método adecuado, por ejemplo, la cuantificación por cromatografía de gases de los ácidos grasos del MPL en el sobrenadante, evaporado hasta sequedad, tras la centrifugación.		
pH. El pH se encuentra dentro de los límites aprobados para esta preparación.		
GRANEL FINAL		
Se prepara a partir de un antígeno purificado y puede incluir un preservativo y un adyuvante~~, un excipiente mineral como el~~ (hidróxido de aluminio, ~~o el~~ fosfato de aluminio hidratado~~, y el adyuvante~~ o MPL). ~~Solamente un~~ El granel final ~~que~~ debe cumpleir con los siguientes requisitos ~~se puede usar en la preparación de un lote final~~.		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
ESTERILIDAD. *MGA 0381*. Debe ser estéril. Utilizar un volumen de 10 mL para cada medio de cultivo.		
POTENCIA. Existen dos métodos alternativos para determinarla: uno *in vivo*, ~~comparando~~ en el que se compara, en condiciones específicas, la capacidad de la vacuna de prueba para inducir anticuerpos específicos contra el HBsAg en ratones o cobayos, con la de una preparación de referencia, y otro *in vitro*, mediante la valoración inmunoquímica del contenido antigénico. Se insta a los fabricantes a que transiten lo más pronto posible hacia la implementación de un ensayo de potencia rutinario que no utilice animales. Los métodos *in vivo*, aunque adecuados para uso de rutina, deben limitarse al establecimiento de la consistencia de la producción de las vacunas nuevas y a estudios de estabilidad. Asimismo, el ensayo de potencia *in vivo* debe emplearse para caracterizar la vacuna tras cambios significativos en el proceso de fabricación.		
A. Método *in vivo*. ~~**Selección y distribución de los animales de prueba.**~~ Utilizar ratones sanos de la misma cepa, de aproximadamente 5 semanas de edad y proceder como se indica en el ***MPB 1040*** *Potencia por método in vivo de vacuna antihepatitis B*. ~~La cepa elegida debe presentar una pendiente significativa en la curva dosis-respuesta al antígeno; los ratones con haplotipo H-2 o H-2 son adecuados.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
También pueden emplearse cobayos sanos de una misma cepa, con un peso de entre 300 y 350 g (de aproximadamente 7 semanas de edad). Utilizar animales del mismo sexo. Distribuir los animales en al menos 7 grupos iguales, cuyo número sea apropiado para los requisitos del ensayo.		
~~**Determinación de la potencia de la vacuna a examinar.**~~		
~~Utilizando una solución de cloruro de sodio de 9 g/L que contenga el adyuvante de aluminio empleado en la vacuna u otro diluyente adecuado, prepare al menos 3 diluciones de la vacuna a examinar y diluciones equivalentes de la preparación de referencia. Asigne una dilución a cada grupo de animales e inyecte por vía intraperitoneal no más de 1,0 mL de cada dilución a cada animal del grupo al que se le asigne. Un grupo de animales permanece sin vacunar y se le inyecta por la misma vía un volumen equivalente de diluyente. Tras un intervalo de tiempo adecuado (por ejemplo, de 4 a 6 semanas), anestesie y sangre a los animales, manteniendo los sueros individuales separados. Analice los sueros individuales para detectar anticuerpos específicos contra el HBsAg mediante un método inmunoquímico adecuado como el ELISA o el radioinmunoensayo.~~		
~~**Cálculos.**~~ ~~La potencia se calcula por un método estadístico para ensayos de respuesta cuantal. A partir de la distribución de los niveles de reacción medidos en~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~todos los sueros de los ratones inoculados solo con el diluyente, se determina el nivel máximo de reacción que cabe esperar en un animal no vacunado para ese ensayo en particular (valor de corte).~~ ~~Cualquier respuesta en animales vacunados que supere este nivel se define como seroconversión.~~ ~~Realice una transformación adecuada del porcentaje de animales que muestran seroconversión en cada grupo (por ejemplo, una transformación probit) y analice los datos según un modelo de líneas paralelas log dosis-respuesta.~~ ~~Determine la potencia de la preparación de prueba en relación con la preparación de referencia.~~		
~~**Condiciones de validez.**~~		
~~La prueba no es válida a menos que:~~ • ~~para la vacuna de prueba y la de referencia, la DE 50 se encuentre entre la dosis mínima y la máxima administradas a los animales;~~ • ~~el análisis estadístico no muestre desviaciones significativas de la linealidad o el paralelismo;~~ • ~~los límites de confianza (P= 0.95) no sean inferiores al 33 % ni superiores al 300 % de la potencia estimada.~~		
~~**Requisito de potencia.**~~ ~~El límite superior de confianza (P = 0.95) de la potencia relativa estimada no sea inferior a 1.0.~~		
B. Método *in vitro*. El fabricante puede utilizar alguna técnica de inmunoensayo para la determinación de antígeno (HBsAg), previamente		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
validado; tal como se describe en el ***MPB 1240*** *Determinación de antígeno de superficie (AgsHB) en vacuna antihepatitis B.* ~~validará el método utilizado será previamente validado por el fabricante con antelación a su empleo. En general consiste en preparar diluciones de la vacuna de prueba y de una vacuna de referencia (en algunos casos la vacuna a probar requiere un pretratamiento) y por el sistema de ELISA se determina el contenido de HBsAg.~~ ~~Las diluciones de la vacuna a probar y de la vacuna de referencia deben mostrar relación dosis-respuesta, a fin de lograr una relación lineal.~~ ~~Para el cálculo de potencia relativa se utiliza un método estadístico como el de líneas paralelas.~~ ~~La prueba es válida si:~~ ~~1. La prueba de ELISA empleada cumple con los criterios de aceptación establecidos por el fabricante del reactivo.~~ ~~2. El ensayo cumple con los parámetros de linealidad y paralelismo~~. ~~Realizar una determinación inmunoquímica del contenido antigénico con criterios de aceptación validados frente a la prueba *in vivo*. Se ha demostrado la idoneidad del ensayo inmunoenzimático (ELISA) y del radioinmunoensayo (RIA) con anticuerpos monoclonales específicos para los epítopos del HBsAg que inducen protección. Se utilizan diluciones adecuadas de la vacuna a examinar y de la preparación de referencia, y se emplea un modelo de líneas paralelas para analizar los datos, que pueden transformarse según sea necesario.~~		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
~~Existen kits comerciales para la medición del HBsAg *in vitro*, y es posible adaptar sus procedimientos de ensayo para su uso como ensayo de potencia *in vitro*.~~ ~~Los criterios de aceptación son aprobados para una preparación de referencia determinada por la Autoridad Regulatoria, en función de los datos de validación.~~		
PRESERVATIVO. Cuando corresponda, determinar la cantidad de preservativo antimicrobiano mediante un método químico o físico adecuado. La cantidad no debe ser inferior al 85 % ni superior al 115 % de la cantidad prevista.		
FORMALDEHÍDO LIBRE. *MPB 0500*. No más de 0.02 % (m/v). Cuando aplique.		
MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO (SUSPENSIÓN INYECTABLE)		
DESCRIPCIÓN. Suspensión homogénea de color blanco, libre de partículas extrañas y grumos.		
Nota: el granel final será dosificado dentro de un sistema contenedor-cierre que asegure la esterilidad del producto. Si al granel final se le aplican las pruebas de formaldehído residual, preservativo y actividad con resultados satisfactorios, pueden ser omitidos en el lote final.		
Grado de adsorción. Se evalúa el grado de adsorción del antígeno y, cuando corresponda, del 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A.		
ENSAYOS DE IDENTIDAD		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
A. La prueba de actividad o el perfil electroforético de la vacuna se pueden utilizar como pruebas de identidad. ~~Además, cuando corresponda, la prueba para determinar el contenido de MPL también sirve para identificar la vacuna que contiene este adyuvante.~~		
B. El HBsAg puede identificarse con la técnica de ELISA en la prueba de antigenicidad o con otro método inmunoquímico previamente validado (por ejemplo, electroforesis en gel de PAGE-SDS).		
ENDOTOXINAS BACTERIANAS. *MGA 0316*. No más de 3 UE por dosis.		
POTENCIA. Se puede comprobar mediante los dos métodos alternativos descritos para el granel final.		
ESTERILIDAD. *MGA 0381*. Cumple los requisitos.		
ADYUVANTE. *MPB 0120*. No más de 1.25 mg por dosis humana individual si se usa hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio hidratado como adyuvante. En el caso de utilizar lípido monofosforilado A (MPL) deberá ser no menor al 80 % y mayor al 120 % de la cantidad utilizada en la formulación. Deberá ser determinado por un método adecuado y validado, ejemplo, cromatografía de gases.		
CONSERVADOR. Cuando corresponda, determine el contenido de preservativo antimicrobiano mediante un método químico o fisicoquímico adecuado. La cantidad no debe ser inferior a la cantidad mínima que se ha demostrado eficaz ni		

CONSULTA

Dice	Debe decir	Justificación*
superior al 115 % de la cantidad indicada en la etiqueta.		
FORMALDEHÍDO LIBRE. *MPB 0500*. No más de 0.02 % (m/v). Cuando aplique.		
pH. *MGA 0701*. Límite especificado por el fabricante.		
OSMOLARIDAD. Límites especificados por el fabricante.		
CONSERVACIÓN. Entre 2 y 8 °C. Evitar la congelación.		

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

CONSULTA