

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

COMENTARIOS

Con fundamento en el numeral 4.11.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2010, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de febrero y hasta el 31 de marzo de 2020, 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. Fax: 5207 6890

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*
SELLADORES DE FIBRINA		
Constituido esencialmente por dos elementos: componente 1, concentrado de fibrinógeno, fracción proteica con fibrinógeno humano y el componente 2, preparación con trombina humana. Este último convierte al primero a fibrina después de su reconstitución en presencia de iones de calcio.		
Contiene un antifibrinolítico como el ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico u otro. Puede contener factor XIII de la coagulación humana como estabilizador de la fibrina y albúmina humana.		
No se requiere conservador. No contiene conservadores o antibióticos.		
Una vez reconstituido el producto como lo establece la etiqueta, el componente 1 contiene no menos de 40 g/L de proteína coagulable; la actividad de la trombina varía dentro de un rango de 4 a 1 000 UI/mL.		
Se prepara a partir de plasma humano que cumpla con los Requisitos de la materia prima para elaborar hemoderivados, que se señalan al principio de este capítulo.		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
Es un concentrado en fase líquida estable, estéril derivado de mezclas de plasmas de varios donantes de sangre. No se agregan conservadores al plasma usado.		
<p>La ausencia de Pirógenos forma parte de los controles y la verificación de uniformidad de calidad de los lotes, durante la producción para el control a granel purificado y granel final.</p> <p>El granel purificado y granel final deben tener controles durante la producción para Pirógenos (MGA 0711) o Endotoxinas bacterianas (MGA 0316) como parte de la verificación de calidad de los lotes.</p>		
FABRICACIÓN		
<p>REQUISITOS DE VALIDACIÓN VIROLÓGICA. En su proceso de producción, todos los hemoderivados incluirán cualquiera de las siguientes dos opciones:</p>		
a) Dos o más procesos validados de inactivación de patógenos.		
b) Uno o más procesos validados de inactivación y uno o más procesos validados de eliminación de patógenos.		
Cualquiera de estas dos opciones aplica a agentes infecciosos virales con y sin envoltura, bacterianos y parasitarios. La disminución acumulada de partículas virales, durante el proceso, será como mínimo del orden de 10 logaritmos.		
Si se emplean sustancias para eliminar o inactivar virus durante el proceso de producción, es preciso eliminar posteriormente dichas sustancias y validar el proceso de purificación, demostrando que la concentración residual de dichas sustancias se reduce a un nivel que no represente un riesgo para los pacientes a los que se aplicará la preparación o interferencia en la prueba de titulación de anticuerpos.		
Los componentes o mezclas de los mismos son pasados a través de un filtro de retención de bacterias y distribuidos asépticamente en contenedores estériles. Los contenedores de los constituyentes liofilizados son		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>envasados en condiciones de vacío o con atmósfera libre de oxígeno, puede utilizarse nitrógeno u otro gas inerte antes de cerrar el contenedor. En cualquiera de los casos, los contenedores son cerrados para excluir microorganismos.</p>		
<p>Si la etiqueta indica que en la formulación del componente 1 está incluido el factor XIII de la coagulación humana en una concentración igual o mayor de 10 UI/mL, se lleva a cabo el ensayo para factor XIII (<i>MPB 0460</i>).</p>		
<p>DESCRIPCIÓN. Los componentes liofilizados son polvos o sólidos higroscópicos de color blanco o ligeramente amarillo. Los constituyentes líquidos son incoloros o ligeramente amarillos. Para los componentes liofilizados, reconstituir inmediatamente antes de llevar a cabo los análisis, excepto para la prueba de solubilidad y humedad.</p>		
<p>COMPONENTE 1. Concentrado de Fibrinógeno</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Reconstituir el liofilizado con el volumen de diluyente indicado y a la temperatura que especifique la etiqueta del producto. El concentrado se disuelve dentro de un periodo de 20 min formando una solución incolora o ligeramente amarilla, transparente o ligeramente opalescente.</p>		
<p>ENSAYOS DE IDENTIDAD</p>		
<p>A. La prueba de Fibrinógeno es utilizada como prueba de identidad.</p>		
<p>B. Cumple con los requisitos del ensayo de factor XIII de la coagulación humana cuando aplique (<i>MPB 0460</i>).</p>		
<p>ESTERILIDAD. <i>MGA 0381.</i> Cumple los requisitos.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
POTENCIA		
<p>FIBRINÓGENO (Proteína coagulable). Utilizar el método A o B. La proteína coagulable en miligramos estará entre 70 y 130 % de la cantidad indicada en la etiqueta.</p>		
<p>A. Proteína coagulable. MPB 0840. Mezclar 0.2 mL de la preparación reconstituida con 2 mL de una solución amortiguadora de pH entre 6.6 y 7.4 que contenga suficiente SR de trombina humana 5 UI, hasta obtener aproximadamente (3 UI/mL) y calcio (0.05 mol/L). Mantener a 37 °C durante 20 min, separar el precipitado por centrifugación a 5 000 g durante 20 min, lavar con SR de solución salina y determinar las proteínas mediante el método Kjeldahl método A. Nitrógeno total. Calcular el contenido proteico multiplicando el resultado por 6. Si para una preparación particular este método no puede aplicarse, utilizar otro método validado.</p>		
<p>B. Ensayo de coagulación. Diluir la preparación reconstituida con SR de solución salina para obtener una concentración de fibrinógeno entre 0.1 y 1.0 g/mL. Tomar 0.2 mL de la dilución, mantener a 37 °C durante 60 s y añadir la cantidad suficiente de trombina humana grado reactivo, hasta obtener aproximadamente 20.0 UI/mL, con un contenido de al menos 1.0 mmol/L de calcio. Determinar el tiempo de coagulación mediante un método manual o automatizado. Repetir el procedimiento con al menos tres diluciones diferentes en el rango mencionado anteriormente con un estándar de fibrinógeno primario o secundario (plasma humano). El plasma humano estándar se calibra contra una mezcla de plasma fresco (> 100 donantes). Construir una curva de calibración logarítmica graficando el tiempo de coagulación de las diluciones</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
estándar contra el contenido de estándar de fibrinógeno; utilizar la curva obtenida para determinar el contenido de fibrinógeno en la muestra.		
<p>FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN HUMANA. MPB 0460. La potencia estimada no es menor de 80 % y no mayor de 120 % de la potencia indicada si la potencia del factor XIII se declara como un valor único, o está dentro del rango establecido cuando la potencia del factor XIII se indica como un rango. Realizar el ensayo si en la formulación del componente 1 está incluido el factor XIII de la coagulación humana en una concentración igual o mayor de 10 UI/mL.</p>		
<p>ESTABILIDAD. No hay formación de gel después de 120 min de su reconstitución.</p>		
<p>HUMEDAD. MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v).</p>		
<p>MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v).</p>		
<p>pH. MGA 0701. Entre 6.5 y 8.0.</p>		
<p>COMPONENTE 2. Preparación de Trombina</p>		
<p>SOLUBILIDAD. Reconstituir el liofilizado con el volumen de diluyente indicado y a la temperatura que especifique el marbete del producto. El concentrado se disuelve dentro de un periodo de 5 min formando una solución incolora, transparente o ligeramente opalescente.</p>		
<p>IDENTIDAD. La prueba de Trombina es utilizada como prueba de identidad.</p>		
<p>ESTERILIDAD. MGA 0381. Cumple los requisitos.</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>POTENCIA</p>		
<p>TROMBINA. La potencia estimada es no menos del 80 % y no más del 125 % de la establecida en la etiqueta. Para un componente con una baja concentración de trombina y un valor nominal de aproximadamente 4 UI/mL, la potencia estimada se encuentra entre el 50 % y el 150 % de la potencia declarada. El intervalo de confianza (IC = 0.95) no es menor que 80 % y no es mayor que 125 % de la potencia estimada.</p>		
<p>Diluir la preparación a examinar con SR de solución salina y albúmina bovina 10 g/L para obtener una concentración de 4 a 10 UI/mL de trombina. A 0.1 mL de la dilución agregar 0.9 mL de solución de fibrinógeno, calentado a 30 °C y comenzar a medir el tiempo de coagulación inmediatamente. Repetir el procedimiento con al menos tres diluciones y comparar con un estándar de trombina calibrado en Unidades Internacionales. Realizar una curva de calibración en papel semilogarítmico utilizando los tiempos de coagulación para las diluciones de la referencia y el contenido de unidades de trombina.</p> <p>La potencia estimada no es menor que la potencia establecida para el producto. El intervalo de confianza (IC = 0.95) de la potencia estimada no es menor que 80 % y no es mayor que 125 %.</p>		
<p>Si es necesario, diluir la preparación reconstituida aproximadamente de 2 a 20 UI/mL de trombina utilizando como diluyente una solución amortiguadora (pH 7.3-7.5), como SA de imidazol pH 7.3 que contenga 10 g/L de albúmina humana o albúmina bovina. A un volumen de la dilución, adicionar un volumen adecuado de solución de fibrinógeno (1 g/L de proteína coagulable) calentada a 37 °C e iniciar la medición del tiempo de coagulación inmediatamente. Repetir el procedimiento con cada una de al menos tres diluciones, en el rango indicado de una preparación de</p>		

"2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria"

Dice	Debe decir	Justificación*
referencia de trombina, calibrada en unidades internacionales. Calcular la potencia de la preparación de la prueba mediante métodos estadísticos.		
HUMEDAD. MGA 0041. No más de 3.0 % (m/v).		
MGA 0671. No más de 2.0 % (m/v).		
pH. MGA 0701. Entre 5.0 y 8.0.		
CADUCIDAD. De acuerdo a estudios de estabilidad validados por el fabricante y aceptados por la Autoridad Regulatoria Nacional.		
CONSERVACIÓN. Según indicaciones señaladas en la etiqueta. Almacenar en contenedores que protejan de la luz.		
ETIQUETADO. Además de lo establecido en Requisitos de la materia prima para elaborar hemoderivados, que se señalan al principio de este capítulo, indicar:		
1. País de procedencia del plasma.		
2. Cantidad de fibrinógeno en miligramos de proteína coagulable por vial y trombina expresados en Unidades Internacionales.		
3. Cantidad de antifibrinolítico expresado en miligramos por mililitro.		
4. 3. Cantidad de cloruro de calcio expresado en micromol por litro.		
5. 4. Contenido de factor XIII si es mayor a 10 UI/mL.		
6. 5. Nombre y volumen del diluyente para reconstituir los componentes, cuando aplique.		
7. 6. Lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.		

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