

SECRETARIA DE AGRICULTURA, GANADERIA, DESARROLLO RURAL, PESCA Y ALIMENTACION

RESPUESTAS a los comentarios recibidos al Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-063-ZOO-1999, Especificaciones técnicas que deben cumplir los biológicos empleados en la prevención y control de las enfermedades que afectan a los animales domésticos, publicado el 19 de abril de 2000.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

RESPUESTAS A LOS COMENTARIOS RECIBIDOS AL PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-063-ZOO-1999, ESPECIFICACIONES TECNICAS QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIOLOGICOS EMPLEADOS EN LA PREVENCION Y CONTROL DE LAS ENFERMEADES QUE AFECTAN A LOS ANIMALES DOMESTICOS, PUBLICADO EL 19 DE ABRIL DE 2000.

LILIA ISABEL OCHOA MUÑOZ, Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 35, fracción IV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 40 fracción I, 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1o., 3o., 4o. fracciones III y XI, 12, 13, 16 fracciones I y II, 21 y 22 de la Ley Federal de Sanidad Animal y 15 fracciones XXX y XXXI del Reglamento Interior vigente de

esta Secretaría, a petición del Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Protección Zoonosaria, publica la respuesta a los comentarios recibidos respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-063-ZOO-1999, Especificaciones técnicas que deben cumplir los biológicos empleados en la prevención y control de las enfermedades que afectan a los animales domésticos, publicado en el **Diario Oficial de la Federación** el 19 de abril de 2000.

PROMOVENTE:

Dr. Carlos A. Vega y Murguía
Director del Cenid-Parasitología y Veterinaria

COMENTARIOS Y RESPUESTAS:

Página 43, punto 3.1.

Dice Antígeno: Producto biológico que aplicado al animal es capaz de estimular una respuesta inmune.

Se sugiere Antígeno: cualquier molécula exógena, agente causal o producto biológico, que aplicado a un animal es capaz de estimular en éste una respuesta inmune.

Con este comentario, se pretende enfatizar que la respuesta inducida es individual y que cada animal reaccionará de manera independiente. También se debe de tomar en cuenta que la definición debe abarcar a otras moléculas, aunque sean de origen químico; recordar el caso de los polipéptidos sintéticos contra Apicomplexa (*Plasmodium* spp.).

R= No se acepta la propuesta ya que el concepto antígeno está definido en función de los efectos y alcances de la presente Norma.

Página 44, Punto 3.11.

Dice Inmunogenicidad: Prueba de control de calidad para asegurar que la semilla maestra estimula una respuesta inmune adecuada.

Se sugiere Inmunogenicidad: Prueba cuantitativa de control de calidad para asegurar que la semilla maestra estimula una respuesta inmune protectora adecuada, cuando se inocula en un animal.

Conviene resaltar que la inmunogenicidad sólo está asociada a la respuesta en el animal, y no puede ser inferida de alguna otra prueba indirecta. De esta manera se resalta también que la inmunogenicidad debe de ser medida objetivamente, y que el grado de "aceptabilidad" dependerá de cada producto.

En la lista de definiciones y abreviaturas, por otro lado, no se define lo que es un "inmunógeno", aun cuando sí hace referencia en algunas de ellas a sus propiedades o cualidades; también es importantísimo reconocer que el origen del término "inmunógeno", es funcional; esto es, que se adquiere la calidad de inmunógeno solamente si la respuesta es de protección, tomando en cuenta la definición correcta de antígeno sugerida en párrafos anteriores, se propone el uso de la siguiente definición:

Inmunógeno: Cualquier antígeno que cuando se inocula en un animal, induce una respuesta inmune protectora.

En este mismo orden de ideas, es conveniente recordar que todos los antígenos pueden elicitar y reaccionar en una respuesta inmune, pero que esta última no necesariamente es benéfica. Tomar en cuenta los casos de los alérgenos o de los antígenos inmunodominantes que son utilizados como pantalla por algunos microorganismos, precisamente para evadir la respuesta inmune.

R= Se acepta parcialmente la propuesta de modificar la definición de inmunogenicidad para quedar de la siguiente forma:

“Punto 3.11. Inmunogenicidad. Prueba cuantitativa de control de calidad para asegurar que la semilla maestra o de trabajo estimula una respuesta inmune, cuando se inocula en un animal.”

Adicionalmente se acepta incluir la definición a continuación del punto 3.11.

“Inmunógeno: antígeno que cuando se inocula en un animal induce una respuesta inmune protectora.”
Página 45, Punto 4.10.

Dice Agente inmunizante empleado: Descripción de las cepas, serotipos, variedades, serovariedades y otras características que identifican al agente. En el caso de bacterias, se hace referencia al Manual Bergey.

Se sugiere Agente causal empleado: Descripción de las características que identifican al agente causal utilizado como inmunógeno, tales como: clon (o clona), cepa, subpoblación, aislado, variedad, serotipo, serovariedad, entre otras. En el caso de bacterias, se debe hacer referencia a la última versión actualizada en español del Manual de Bergey (Bergey's Manual).

R= No se acepta la propuesta en virtud de que la palabra causal no es sinónimo de inmunizante. Los conceptos manejados en el texto son enumerativos mas no limitativos, adicionalmente se incluye al final “y otras características que identifican al agente”.

En lo que se refiere al Manual Bergey se acepta la propuesta de incluir la última versión, no así en español, ya que ésta sería una versión más atrasada; por lo que el párrafo queda de la siguiente manera: Punto 4.10. Agente inmunizante empleado. Descripción de las cepas, serotipos, variedades y otras características que identifican al agente. En el caso de bacterias se debe hacer referencia a la última versión del Manual Bergey.

Página 45, Punto 4.11.

Dice certificado de origen o documentación que avale la procedencia del agente inmunizante.

Se sugiere certificado de origen o documentación que avale la procedencia del agente causal utilizado como inmunógeno.

Al respecto de los párrafos 4.10. y 4.11. se sugiere sean enlistados al final, como párrafos 4.13. y 4.14. esta sugerencia está basada en que no en todos los casos se contará con un agente causal involucrado como inmunógeno. Para esta modificación, se puede añadir al texto previo a su inclusión la leyenda “y en su caso”:..., quedando como sigue:

4.9. Características y tipo de...

4.10. Protocolo de control de calidad...

4.11. Documentos que acreditan los resultados...

4.12. Documentación científica nacional...

y, en su caso:

4.13. Agente causal empleado, descripción...

4.14. Certificado de origen o...

R= No se acepta la propuesta de modificar inmunizante como inmunógeno en virtud de que el primer concepto se aclara y señala en el punto 4.10. de la presente Norma.

En cuanto al orden propuesto para los puntos que van del 4.9. al 4.14. no se acepta lo sugerido, en virtud de que el certificado de origen aplica a todos los biológicos, así como la descripción del agente inmunizante empleado.

Página 48, Punto 11. Bibliografía.

Dice Manual de los productos biológicos, OIE.

Se sugiere: **1)** nombre(s) del autor, editor o compilador (OIE), año de la publicación, título de la publicación (manual de los productos biológicos), número de la edición, casa editorial, sitio de publicación, número de páginas.

2) Bergey et al (año) Bergey's Manual on Determinative Bacteriology, 8th. Edition,...

En este caso se sugiere adoptar una metodología sistemática para la descripción de la bibliografía, así como incluir los textos de referencia, y en este caso en particular, el Manual de Bergey.

R= Se acepta la propuesta de adoptar una metodología sistemática para la descripción de la bibliografía, quedando de la siguiente manera:

Bergey et al 1974 Bergey's Manual on determinative bacteriology, 8th edition.

Página 52, Punto 13.5.1.

Dice tipo de biológico: Parvovirus porcino inactivado por agentes fisicoquímicos adecuados. Puede contener un adyuvante que permita estimular una mejor respuesta inmunogénica.

Se sugiere tipo de biológico: Parvovirus porcino inactivado por agentes físicos y/o químicos. Puede contener un adyuvante.

En este caso se propone una redacción más sencilla e incluir el término adyuvante, en las definiciones. Se propone el uso de la siguiente definición:

Adyuvante: cualquier sustancia que al adicionarse a un antígeno permita estimular una mejor, o potencializar la respuesta inmune.

En caso de que la sugerencia anterior sea aceptada, entonces se deberá corregir la redacción de los siguientes párrafos:

R= Procede la observación para quedar de la siguiente forma:

“13.5.1. Tipo de biológico. Parvovirus porcino inactivado por agentes físicos y/o químicos. Puede contener un adyuvante.”

“Adyuvante: cualquier sustancia que al adicionarse a un antígeno permita estimular o potencializar la respuesta inmune.”

Página 52, Punto 13.6.1.

Página 53, Puntos 13.7.1., 13.8.1. y 13.9.1.

En caso de que la sugerencia anterior no sea aceptable, entonces se sugiere corregir la redacción de los párrafos mencionados como sigue:

Dice: ...químico específico. Con adyuvante que potencialice...

Se sugiere:...químico específico, adicionada con un adyuvante que potencialice...

Al aplicar esta redacción, se corrigen los errores de sintaxis existentes en los puntos indicados.

Página 52, párrafo 13.6.2. Prueba de potencia.

Dice:... la dosis bovina cuando ésta sea de...

Se sugiere:... la dosis para bovino cuando ésta sea de ...la dosis es para bovinos.

R= Procede la observación para quedar como se sugiere:

Página 53, Punto 13.9.2.2. Neutralización en ratones.

Dice: ...con solución salina amortiguada estéril de fosfatos 1, de acuerdo con las...

Se sugiere:... con solución salina amortiguadora de sulfatos estéril, de acuerdo con las...

La solución no sólo está amortiguada, sino que también sirve para amortiguar otras reacciones.

R= Procede parcialmente la observación para quedar de la siguiente forma:

“...con solución salina amortiguada de fosfatos estéril, de acuerdo con las...”

PROMOVENTE:

MVZ. Víctor Manuel Pérez Márquez.

Director de Biovet, S.A. de C.V.

COMENTARIOS Y RESPUESTAS:

Página 43

Punto 3.3. Agentes Activos

Punto 3.4. Agentes Inactivados

Puntos 4.10, 4.11., 7.1., 7.2, etc.

Quizá sea adecuado cambiar “agente” por “microorganismo” ya que la palabra agente se relaciona más a reactivos químicos que con virus o bacterias, etc., además de que la palabra microorganismo se usa en este proyecto en los puntos 3.5., 3.21., 3.22 (página 43).

R= No se acepta la propuesta de modificar la palabra “agente” por “microorganismo” debido a que este último concepto elimina a los productos derivados de la biotecnología.

Página 44.

Falta añadir la abreviatura SPF= specific pathogens free. Libre de patógenos específicos.

R= Se acepta la observación de incluir la definición de la abreviatura SPF para quedar en el apartado de abreviaturas.

“SPF: Libre de patógenos específicos.”

Página 45, Párrafo 4.11.

En muchos casos el agente (microorganismo) inmunizante se obtiene de un laboratorio de diagnóstico a partir de muestras de campo. Por tanto, podría añadirse en este punto que: “en caso de que el agente inmunizante proceda de un laboratorio de diagnóstico oficial, privado o de investigación, deberá presentar los documentos de las pruebas o análisis que avalen la identificación correspondiente del microorganismo.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“Punto 4.11. Certificado de origen o documentación que avala la procedencia del agente inmunizante.

En el caso de que éste proceda de un laboratorio de diagnóstico oficial, privado o de investigación, se deberán presentar los documentos de las pruebas llevadas a cabo en un laboratorio con reconocimiento oficial, mediante técnicas correspondientes de biología molecular que procedan para validar la identificación del agente inmunizante.”

Página 46, Punto 6.4.

Lámpara de Tessler. Considero que el nombre apropiado de acuerdo con los proveedores es ““detector de vacío de alta frecuencia””el cual se usó en un principio para iluminar tubos de Geissler.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“6.4. Vacío

Los biológicos liofilizados sellados al vacío deben probarse al 100% con auxilio del detector de vacío de alta frecuencia, eliminando aquellos que no presenten vacío. Los biológicos liofilizados de cada lote sellados con gases inertes quedan exentos de esta prueba, lo cual debe especificarse en el protocolo de control de calidad.”

Página 48, Punto 11.

Considera conveniente escribir la bibliografía consultada en forma completa: OIE Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. 3rd Edition, 2000; published by the Office Internationale des Epizooties, Paris, France.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

11. OIE Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. 3rd edition, 2000. Published by the Office Internationale des Epizooties, Paris, France.

Punto 13.1.2.1.

- a) Se habla de producto y no se especifica si es la semilla maestra, la semilla de trabajo o cada lote de vacuna producido. Considero conveniente realizar la prueba en forma obligatoria en la semilla maestra y en la semilla de trabajo y en forma opcional en cada lote de vacuna producido.
- b) El grupo de los adenovirus aviáres debe designar con I (número uno romano, no arábigo) y deben especificarse cuáles serotipos se determinarán, ya que se han reportado al menos 12 diferentes serotipos (1-12).

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

a) “...Esta prueba se realiza de manera obligatoria en la semilla maestra, en la semilla de trabajo y en cada lote comercial. Deben realizarse las pruebas necesarias para demostrar que el producto está libre de bacterias y hongos patógenos, mycoplasmas y virus contaminantes tales como Newcastle...”

b) Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“Adenovirus del grupo I” (uno romano).

Punto 13.1.2.2.

Algunos virus vacunales producen mortalidad embrionaria entre los 3 y 5 días postinoculación, por lo que también deben tomarse como embriones positivos en la prueba de titulación. Además, si se trata de vacunas combinadas, antes de hacer la titulación deberá(n) neutralizarse previamente la(s) fracción(es) diferentes al virus de bronquitis infecciosa con un antisero específico.

R= a) No procede la observación en virtud de que la técnica se refiere a que la mortalidad a las 24 horas no debe ser excesiva, de tal forma que, cuando menos, 4 embriones continúen vivos en la prueba en ese lapso de 24 hpi (se pueden inocular de inicio 7 u 8 embriones por dilución para hacer un ajuste después del periodo de 24 hpi. La mortalidad embrionaria que suceda posteriormente sí se contempla para el cálculo

del título, siempre y cuando en la(s) dilución(es) subsiguiente(s) haya lesiones.

b) Efectivamente, cuando son vacunas combinadas se neutralizan previamente las fracciones diferentes al virus de la bronquitis infecciosa con un antisuero específico.

Página 49, Punto 13.1.2.5.

- a)** Si la cepa del virus patógeno de la bronquitis aviar es una cepa estandarizada, entonces se debe especificar que deberá ser homóloga a la vacuna que se analiza, por ejemplo vacuna cepa Massachussets contra una cepa Massachussets de desafío, y se debe indicar la cantidad de virus de desafío que se aplicará.

Las autoridades sanitarias de Inglaterra especifican 10e3.0-10e3.5 dosis infectivas embrionarias 50% de virus patógeno por cada ave. En el caso de los Estados Unidos recomiendan 10e4.0 dosis infectivas embrionarias 50% por mililitro por vía ocular. El manual de la OIE establece 10e3.0-10e3.5 dosis infectiva embrionaria 50% de virus patógeno por cada ave.

b) La prueba de potencia se basa en la recuperación del virus patógeno o desafío inoculando embriones de pollo. Propongo que se permita la opción de valorar las vacunas utilizando anillos traqueales, como se especifica en el manual de la OIE, 2a. Edición, 1992, páginas 557 y 558.

R= a) Se acepta la propuesta. “El virus de desafío debe ser homólogo a la vacuna que se prueba. La dosis de desafío se considera adecuada en 10E3.5 DIE 50% y su efecto se evalúa también con los signos del grupo control.”

b) No se acepta la propuesta. El manual de la OIE señala que se evalúan las tráqueas de las mismas aves que se incluyeron en la prueba de potencia y no que se utilicen anillos traqueales para evaluar la presencia del virus en los hisopos que se toman.

Punto 13.1.3.3.

Prueba de inocuidad de vacuna con virus inactivado. Se debe administrar dos (2) dosis de vacuna, no diez (10) por vía subcutánea, o la vía que indique el fabricante.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

13.1.3.3. Prueba de inocuidad.

“Se deben utilizar 10 aves sanas, susceptibles, libres de anticuerpos contra el virus de bronquitis infecciosa, de la edad mínima indicada en la etiqueta del producto para aplicar la vacunación; a cada uno de los cuales se les administra por la vía recomendada por el elaborador, dos dosis de la vacuna y se observarán diariamente durante 21 días...”

Punto 13.1.3.4.

Se deben definir cuántas unidades hemaglutinantes, así como la cepa o antígeno que se usará en el ensayo de HI, para evitar variaciones de resultados entre laboratorios. El manual de la OIE establece 4 UHA.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“Para el desarrollo de la prueba de HI, se utilizarán 4 UHI usando el antígeno homólogo”.

Página 51 (13.4.3.).

En el último párrafo, segundo renglón, dice:

“...una bacterina de referencia contra la bacteria en estudio”.

debe decir “...una bacterina de referencia contra la bacterina en estudio”.

R= Procede parcialmente la observación para quedar de la siguiente manera:

Primer párrafo del 13.4.3: queda igual.

Segundo párrafo: ...Para la bacterina de prueba y la de referencia se debe seguir el mismo procedimiento.

Tercer párrafo: “Con cada una de las bacterinas de referencia y en prueba se realizan diluciones...” (lo demás queda igual).

Cuarto párrafo: “Los resultados son calculados y expresados como título de la bacterina en DE50%. Para que la prueba sea válida...” (lo demás queda igual).

Página 53, Punto 13.9.2.2.

En las columnas encabezadas por los números 2, 3, 4 y 5, los volúmenes de los reactivos (SAF, antitoxina y toxina) son los mismos en todos los casos, por lo que no es posible que las diluciones sean 1:4, 1:8, 1:16 y 1:32, respectivamente. La tabla debe ser modificada de tal manera que se entienda que se toma un volumen de cada dilución previa para realizar la siguiente dilución.

R= Procede la observación para quedar de la siguiente forma:

Se realizan diluciones dobles del suero antitóxico con solución salina amortiguada de fosfatos estéril de acuerdo con las indicaciones del siguiente cuadro:

Tubo No.	1	2	3	4	5	6	7	8
a) SAF/MI	-	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-	-
b) Antitoxina/mL	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5		1.5	-
c) Toxina/mL	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-	-	1.5
d)	Incubación de los tubos a 37°C durante 60 minutos							
Dilución final antitoxina	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32			

Se descongela la antitoxina (mezcla de ocho sueros) y se efectúan las diluciones a 4°C.

- En los tubos 2, 3, 4, 5 y 6 se adicionan 1.5 mL de SAF. El tubo 6 se usa como testigo de la SAF.
- Adicionar a los tubos 1 y 2, 1.5 mL de antitoxina. Agitar el contenido del tubo 2 y transferir 1.5 mL de éste al tubo 3, repetir la operación en los tubos 4 y 5, en este último eliminar 1.5 mL. El tubo 7 se usa como testigo de la antitoxina.
- Adicionar a los tubos 1, 2, 3, 4, 5 y 8, 1.5 mL de toxina previamente titulada y estandarizada a 5.0 DLRA50%. El tubo 8 se usa como testigo de la toxina.
- Se incuban los 8 tubos a 37°C durante 60 minutos y después se colocan a 4°C.
- Por cada dilución se inoculan grupos de por lo menos cinco ratones adultos (16 a 21 g), con 0.2 ml por vía endovenosa en la vena caudal.
- A las 24 horas se toma la lectura, se anota la relación de los animales muertos contra el total de inoculados en cada dilución y se calcula la Dosis Efectiva ratón adulto 50% (DERA 50%) por el método de Spermann-Kärber.

13.9.2.3. Resultados e interpretación.

La Bacterina-toxide debe presentar un título mínimo de antitoxina de cuando menos cinco dosis efectivas ratón adulto 50% (5.0 DERA 50%) para que sea aprobada satisfactoriamente. Para que el ensayo sea válido los controles de la toxina (tubo 8) deben presentar entre 80% y 100% de mortalidad y los testigos de SAF (tubo 6) y antitoxina (tubo 7) 100% de viabilidad.

PROMOVENTE:

Dr. Rafael Raya y Biól. Jorge Torres
Boehringer Ingelheim Vet. Médica

COMENTARIOS Y RESPUESTAS:

Cláusula 3.7. Tomado en cuenta lo que dice la definición del laboratorio de constatación (cláusula 3.12.) laboratorio autorizado por SAGARPA, sugerimos la siguiente modificación: "Procedimiento empleado por el laboratorio autorizado por la Secretaría...", en lugar de "procedimiento empleado por la secretaria...".

R= Con el fin de dar mayor claridad a la definición se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma:

"Punto 3.7. Constatación. Procedimiento requerido por la Secretaría para verificar que un producto cumple con lo establecido en las normas oficiales mexicanas."

Cláusula 3.11. Desde nuestro punto de vista la definición de inmunogenicidad no es correcta y proponemos lo siguiente: "Es la prueba de control de calidad, por lo general realizada a la semilla maestra o de trabajo, en el caso de biológicos con agentes activos o en los productos terminados en biológicos con agentes inactivos, en donde se demuestra la cantidad mínima protectora del biológico".

R= No se acepta la propuesta, en virtud de que parte de lo señalado en su definición se conceptúa en la palabra "biológico".

Cláusula 3.13. Nuestra sugerencia sería eliminar de la definición la palabra "terminado", quedando: "lote. cantidad de producto identificado...".

R= No se acepta la propuesta en virtud de que para efectos de la presente Norma es necesario señalar que se trata de un producto terminado.

Cláusula 3.16.

Sugerimos la siguiente definición: "producto terminado: es aquel producto que se encuentra ya envasado, etiquetado y acondicionado, que ya cumplió con todas sus pruebas de control de calidad, y se encuentra listo para su comercialización".

R= No se acepta la propuesta ya que se considera que la definición sugerida aplica al concepto de "producto liberado".

Cláusula 3.17. Nuestra propuesta es, cambiar la palabra “biológicos” por la de “productos” quedando en su parte final: “...para la elaboración de un producto”.

R= No se acepta modificar la definición “protocolo de control de calidad” ya que la palabra “biológicos” corresponde a lo definido en la presente Norma y se aplica para efectos de ésta. Sin embargo, para dar mayor claridad a la definición se modifica como sigue:

“Punto 3.17. Protocolo de control de calidad. Conjunto de técnicas y procedimientos utilizados en las pruebas para la elaboración de los biológicos.”

Cláusula 3.18. Nuestra propuesta es cambiar la palabra “biológicos” por “producto” quedando la cláusula en su parte final: “...para la elaboración de un producto.”

R= No procede la observación debido a que esta Norma se refiere exclusivamente a productos biológicos.

Cláusula 3.21.

Nuestra propuesta es hacer el siguiente cambio: la palabra “biológico” por “inmunógeno” quedando: “...empleado para la producción de un inmunógeno”.

R= No se acepta la propuesta debido a que la Norma se dirige al concepto de “biológico” señalado en el punto 3.2. del apartado de definiciones.

Cláusula 3.22. Sugerimos cambiar la palabra “biológico” por “inmunógeno” quedando: ... “empleado para la producción de un inmunógeno.”

R= No procede la observación debido a que esta Norma se refiere exclusivamente a productos biológicos.

Cláusula 3.24. Vigencia. La sugerencia sería cambiar: “Periodo en que un producto mantiene las mismas características de calidad con las que fue aprobado y la fecha del día y mes que se incluya deberá ser la fecha de iniciación de la prueba de potencia o titulación”.

R= No se acepta la propuesta por considerar que la palabra “aprobado” se entiende en forma diferente al concepto “liberado”.

Proponemos la inclusión de una cláusula 3.25. prueba de potencia: prueba de control de calidad que permita asegurar que el producto estimula una respuesta inmune adecuada.

R= No se acepta la propuesta de incluir la definición de “prueba de potencia” en virtud de que el mismo está considerado en el punto 7.11. de la presente Norma.

Sugerimos incluir dos definiciones:

3.26. Pureza: conjunto de pruebas en donde se demuestre que el producto está libre de algún otro agente diferente a él, o los agentes que el propietario declare que la fórmula contiene.

3.27. Seguridad: prueba que demuestra que el producto no provoca ninguna reacción desfavorable en animales de laboratorio, o en la especie para la cual está destinado el producto.

R= No se acepta la propuesta de incluir las definiciones de “pureza” y “seguridad” ya que están considerados en los puntos 7.2. y 7.3. de la presente Norma.

Abreviaturas: no se mencionan las siguientes:

UP: Unidades protectivas.

UFP: Unidades formadoras de placas.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

UHA: Unidades hemoaglutinantes.

R= Se acepta parcialmente la observación por lo que se incluirá UHA: Unidades hemoaglutinantes. Las demás no se mencionan en el cuerpo de la Norma.

Cláusula 5.3. Sugerimos el incluir que las pruebas se podrán hacer con laboratorios de tercería reconocidos por la SAGARPA.

R= Se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“5.3. Las pruebas de control de calidad deben realizarse por el fabricante o por un laboratorio contratado para tal efecto, si así se requiere.”

Cláusula 5.4. Sugerimos modificar la última parte de la cláusula:

“La semilla del trabajo debe obtenerse del primero al quinto pase de la semilla maestra o podrán existir más pases y en estos casos el propietario del producto deberá demostrar mediante la prueba de inmunogenicidad que los pases que él propone no afectan la calidad del producto”.

R= Se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma:

5.4. La semilla maestra empleada en la producción del biológico debe ser pura, segura e inmunogénica y a partir del primero al quinto pase debe elaborarse la semilla de trabajo. Es factible que

exista un mayor número de pases cuando el titular del producto demuestre mediante la prueba de inmunogenicidad que éstos no afectan su calidad.

Cláusula 6.1. Proponemos el cambiar la palabra validado por calibrado ya que los potenciómetros al igual que otros instrumentos de medición se calibran.

R= Se acepta la propuesta de sustituir la palabra validado por calibrado para quedar de la siguiente forma:

“6.1. pH. La prueba se realiza empleando un instrumento potenciométrico calibrado, con la sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades. Las mediciones deben efectuarse a determinadas temperaturas constantes. El potenciómetro debe calibrarse usando soluciones certificadas.

Cláusula 6.2. Con relación a la humedad, ésta no necesariamente debe cumplir con un mínimo y máximo ya que lo importante es la estabilidad en cuanto al título. Hay vacunas que pueden tener una humedad de 6% y su título aún después de caducar está arriba de los límites. La sugerencia sería que el propietario del producto determinará los límites máximos de la humedad, conforme a sus pruebas.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“6.2. La determinación de humedad se hará a los productos liofilizados. El promedio de las determinaciones de las muestras tomadas al azar no debe exceder los límites establecidos por el fabricante para la humedad del producto.”

Cláusula 6.3. Sugerimos eliminar esta cláusula ya que no todos los productos y diluyentes están libres de partículas. **Nota:** si la dejan causará problemas.

R= Se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“6.3. Los productos y sus diluyentes deben estar libres de partículas extrañas. Aquellos que presenten uno o más de los siguientes defectos deben ser separados: mal sellado, mal llenado y partículas extrañas como vidrios, pelusa y otros.”

Cláusula 6.6. Sugerimos el evitar que se indique en la etiqueta del producto el preservante ya que éste puede ser parte del secreto de producción. En todo caso se deberán establecer ciertos límites y el propietario del producto, deberá manifestar en la documentación del producto la cantidad de UI, mg, microgramos, etc., de preservante utilizado.

“En la elaboración del producto se utiliza un preservante, esto deberá ser especificado en el proceso de producción del producto”.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“6.6. Concentración del preservante. Si en la elaboración del producto se utiliza un preservante, esto deberá ser especificado en el proceso de producción del producto.”

Cláusulas 7.1. y 7.2. Proponemos eliminar estas definiciones e incluir las que propusimos en el punto 11 (3.26 y 3.27).

R= No se acepta la propuesta, en virtud de que los conceptos se incluyen en el texto de la Norma.

Cláusula 7.9. La prueba de identidad no es una prueba específica, ya que durante el proceso de producción y las pruebas de control existen pruebas como: titulación, patógenos extraños, crecimiento en agar y en medios nutritivos para bacterias; en las cuales se puede verificar que el microorganismo que se está creciendo es el que se está buscando reproducir para una vacuna o bacterina y, por tanto, sugerimos dejar lo que aparece en la cláusula 7.9.1.

R= Se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma y desaparece el punto 7.9.1.:

“7.9. Prueba de identidad. Las pruebas deben realizarse "in vitro y/o in vivo", para demostrar que los antígenos descritos en la etiqueta son los que se encuentran en el biológico. Dentro de estas pruebas se incluyen la identificación bioquímica, tipificación, resistencia a antimicrobianos y otras aplicables al biológico.”

Cláusula 7.10. Sugerimos se tome en cuenta lo sugerido en el punto 2.

R= No se acepta la propuesta en virtud de que lo indicado en el punto 5 así lo considera.

Cláusula 12.1.2.1. Sugerimos utilizar lo definido en el punto 11.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

OIE Manual of standards for diagnostic tests and vaccines. 3rd edition, 2000. Published by the Office Internationale des Epizooties, Paris, France.

Cláusula 12.1.2.2. En el último párrafo sugerimos poner “...a partir del inicio de la prueba de titulación

en el caso de biológicos con agentes activos de la prueba de potencia en biológicos con agentes inactivos”, en lugar de “...a partir de la fecha de elaboración”. Además, al final del párrafo incluir: “el producto podrá tener más de 18 meses de vigencia si el propietario del mismo demuestra mediante titulaciones, o pruebas de potencia que el producto sigue teniendo título mayor de QO a 4 DIEP 50%/ml.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“13.1.2.2. (párrafo final).

Para efectos de comprobación, el fabricante y/o titular del producto debe asegurar el grado de protección y un título mínimo de 10e4 DIEP 50%/ml durante el periodo de vigencia que ofrezca por cada

lote del producto, el cual no será mayor a 18 meses a partir de la fecha de elaboración y hasta tres meses más posteriores a la caducidad indicada en la etiqueta del mismo. En los casos en los que el producto cuente con más de 18 meses de vigencia, el titular del mismo debe demostrar mediante titulaciones o pruebas de potencia que el producto mantiene un título mayor a 10^4 DIEP 50%/ml.”

Cláusula 12.1.2.4. Sobre esta prueba en primer lugar creemos que no es necesario usar aves SPF, se necesitan aves susceptibles (libres de anticuerpos contra bronquitis infecciosa), además el criterio es que en una primera prueba, como máximo podrá haber 2 aves afectadas, y en una segunda prueba un acumulado de 5 aves afectadas. Hay que recordar que hay unas cepas más suaves que otras.

R= Procede la observación para quedar de la siguiente forma (este punto corresponde al 13.):

“13.1.2.4. Se deben utilizar 10 aves sanas, susceptibles, libres de anticuerpos contra el virus de bronquitis infecciosa; el criterio es que en una primera prueba, como máximo podrá haber 2 aves afectadas, y en una segunda prueba un acumulado de 5 aves afectadas.”

Cláusula 12.1.2.5. Prueba de potencia. Vale la pena incluir que la prueba se tiene que realizar en unidades de aislamiento. También sugerimos que después del párrafo en el que se mencione que las pruebas son opcionales para los lotes comerciales proponemos lo siguiente:

“También se podrán utilizar otro tipo de pruebas como la virus-seroneutralización en embriones de pollo libres de patógenos específicos, o la prueba de micro-virus-seroneutralización y en ellas de común acuerdo con el propietario del producto deberá presentar el protocolo de pruebas correspondiente.

R= Procede la observación para quedar en el punto 13.1.2.5. de la siguiente forma:

Primer párrafo: “La prueba se llevará a cabo en unidades de aislamiento, en un grupo de 20 pollos susceptibles...”

Séptimo párrafo: Esta prueba se realiza de manera obligatoria en la semilla maestra y en la semilla de trabajo. Para el caso de los lotes comerciales se podrán utilizar otro tipo de pruebas como la virus-seroneutralización en embrión de pollo libre de patógenos específicos, o la prueba de micro-virus-seroneutralización, con una periodicidad mínima de seis meses.”

Cláusula 12.1.3.3. Creemos que hay un error en esta cláusula ya que en vacunas inactivadas no es posible hacer una prueba de inocuidad por vía ocular, y menos con diez dosis. Por otro lado la prueba se puede hacer en aves susceptibles y no sólo en aves SPF, y como último punto se puede hacer la prueba aplicando el doble de la dosis o considerar como prueba de seguridad el periodo de predefaño.

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma, este punto corresponde al punto 13:

Primer párrafo: “Se deben utilizar 10 aves sanas, susceptibles, libres de anticuerpos contra el virus de bronquitis infecciosa, de la edad mínima indicada en la etiqueta del producto para aplicar la vacunación; a cada uno de los cuales se les administra por la vía recomendada por el elaborador, dos dosis de la vacuna y se observarán diariamente durante 21 días...”

Cláusula 13.3.4. En esa prueba de potencia la edad de los pollos dependerá del uso que se le vaya a dar a la vacuna y, por tanto, no se debe establecer una edad específica de las aves, aunque si se tuviera que definir, lo más adecuado serían tres semanas ya que a esa edad las aves ya están desarrolladas inmunológicamente. Por otro lado el título que reportan de 6 log base 2 en HI, probablemente sea adecuado para NC pero no para IB. En el caso de bronquitis para evaluar una vacuna inactivada, se tiene que hacer una primera vacunación con virus vivo y posteriormente aplicar la vacuna inactivada y comparando contra un ave no vacunada, se ve el diferencial de los títulos serológicos (este resultado se puede dar como índice de neutralización, o como diferencia de 2 log base 2).

R= Se acepta parcialmente la propuesta para quedar de la siguiente forma:

13.1.3.4. Prueba de potencia.

“Se inoculan 20 pollos susceptibles de la misma parvada, de 2 a 6 semanas de edad: 10 pollos constituirán el lote de prueba y los otros 10 el lote testigo. La inoculación de la vacuna se hará por la vía y la dosis recomendada por el laboratorio productor. El lote testigo deberá aislarse.

Previo a la vacunación todos los animales deberán sangrarse para obtener una muestra de suero de cada uno.

Todos los animales se observarán diariamente durante cuatro semanas post-vacunación, al término de ese periodo, todos los animales de ambos grupos deberán sangrarse para obtener una muestra de suero. Después de este periodo se deberá tener una diferencia mínima de 2 logaritmos base dos entre los títulos promedio de HI del grupo experimental y control.

Cláusula 13.2.2. Inmediatamente después del primer párrafo en donde se describe la prueba de seguridad e inocuidad en perros, proponemos lo siguiente:

Como prueba alterna se puede utilizar la prueba en ratones que se describe a continuación”:

Inmediatamente después, proseguir en el párrafo en donde se describe dicha prueba.

En el último párrafo poner: “Para que la prueba se considere satisfactoria, ninguno de los perros o ratones deben...”

R= Se acepta la propuesta para quedar de la siguiente forma:

“...La vacuna ...durante 18 a 21 días.

Como prueba alterna se puede utilizar la prueba en ratones que se describe a continuación: por cada lote comercial se utilizan 16 ratones ...Para que la prueba se considere satisfactoria, ninguno de los perros o ratones... inconclusa y debe repetirse.”

Cláusula 13.2.3. El segundo párrafo proponemos modificarlo de la siguiente manera:

“Si se trata de una vacuna combinada, se reconstituye el producto con agua destilada o caldo de triptosa fosfatado y se neutralizan con antisueros específicos las demás fracciones correspondientes. Las diluciones hechas para inactivar las fracciones se deberán tomar en cuenta en el cálculo final del título del producto.”

En esta cláusula sería adecuado poner que se puede aceptar otra prueba de titulación en la cual se demuestre que el virus protege, ya que, se puede producir efecto citopático y esta técnica no se incluye.

R= Se aceptan parcialmente las observaciones para quedar de la siguiente forma:

“Si se trata de una vacuna combinada, se reconstituye el producto con agua destilada o caldo de triptosa fosfatado y se neutralizan con antisueros específicos las demás fracciones correspondientes. En el cálculo final del título de la vacuna se debe considerar el volumen de antisero agregado para la neutralización de las fracciones.”

Cláusula 13.2.4. Nuestra sugerencia es cambiar del título de la cláusula de Prueba de Potencia a Prueba de Inmunogenicidad y se deben modificar los párrafos de la siguiente manera:

Párrafo primero: La cantidad de virus constante debe ser de 50 a 300 DICT 50.

Párrafo segundo: Sugerimos eliminar lo que está escrito y cambiar por: la dosis la deberá predeterminar el propietario del producto y deberá ser la mínima protectora. Esta se deberá comprobar mediante cinco titulaciones.

Párrafo tercero: Si se acepta el cambio del párrafo anterior, hay que quitar la frase inicial que dice:

“Los animales del lote vacunado se inoculan con la dosis recomendada por el fabricante” y quedaría:

“Los animales vacunados y los testigos”...

R= Se acepta la observación del primer párrafo, para quedar de la siguiente forma: “se utilizan 15 perros... o virus constante; la cantidad de virus constante debe ser de 50 a 300 DICT 50%/ml” así como diluciones dobles del suero...

No se acepta la observación del segundo párrafo y tercer párrafo.

Cláusula 12.4.1. Sugerimos eliminar que es una Suspensión estéril y dejar “Suspensión pura atóxica”.

R= Este punto corresponde al punto 13.

Se acepta la observación para quedar “Suspensión pura atóxica”.

Cláusula 12.4.2. Nosotros no conocemos la prueba en cuyes, la que conocemos es en ratones y consiste en:

1. Se inoculan 8 ratones con 0.005 ml de la dosis por vía intraperitoneal o subcutánea.
2. Se observan los animales durante una semana.
3. Ningún ratón debe afectarse.

R= Este punto corresponde al punto 13.

No se acepta la observación debido a que la prueba indicada en el CFR señala el uso de cobayos.

Cláusula 12.4.3. Sugerimos que elimine hacerla con una vacuna de referencia ya que en México no contamos con una institución que pueda dar esa vacuna.

R= Este punto corresponde al punto 13.

R= Se acepta parcialmente la observación para quedar de la siguiente forma en el cuarto párrafo del punto 13.4.3.:

...Debe utilizarse una bacterina previamente probada, procedente de un lote diferente, elaborada por la misma empresa o por otra, siempre y cuando se cuente con los valores de calidad de la misma para utilizarla como referencia. Para la bacterina de prueba y la de referencia se debe seguir el mismo procedimiento.

Asimismo, se incluirá la definición de Bacterina, Toxoides o Vacuna de referencia: “Producto biológico estandarizado en sus características inmunogénicas que sirve para compararse con lotes comerciales.

Puede ser elaborado por un centro de referencia o por el laboratorio productor, siempre y cuando esté documentada la información correspondiente”.

Cláusula 12.5.2. Después del primer párrafo en donde se describe la prueba en cerdos mi propuesta sería:
“Como prueba alterna, se puede utilizar la prueba en cuyes que se describe a continuación”.

Inmediatamente después proseguir en el párrafo que describe dicha prueba.

R= Este punto corresponde al punto 13.

No procede la observación debido a que en la norma se especifica de manera opcional la prueba en cuyes.

Cláusula 12.9.2.1. En la parte final del primer párrafo debe decir: “Se congela a menos de 70°C”.

R= Este punto corresponde al punto 13.

Procede parcialmente la observación para quedar de la siguiente forma:

“...se congela a menos 70°C”.

Cláusula 12.9.2.2. En el primer párrafo debe decir: “Solución salina amortiguada de fosfatos estéril” y no “Solución amortiguada estéril de fosfatos”.

R= Este punto corresponde al punto 13.

Procede la observación para quedar de la siguiente forma:

...como “solución salina amortiguada de fosfatos estéril”.

Por último aun cuando pusimos comentarios sobre las cláusulas 12.7. en adelante, lo más adecuado sería eliminarlas de la edición de esta NOM ya que, están incompletas.

R= Este punto corresponde al punto 13.

No procede la observación ya que no hay una propuesta concreta.

En la Ciudad de México, Distrito Federal, a ocho de abril de dos mil tres. - La Coordinadora General Jurídica de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, **Lilia Isabel Ochoa Muñoz**.- Rúbrica.