

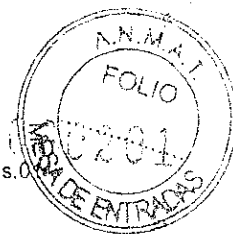
2^o CUERPO



U0129886471
CLIENTE 748
DOCADEA 241473

6823-13-1





Conclusion

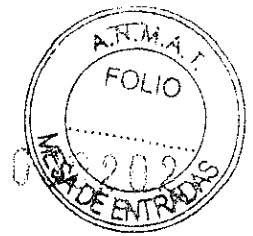
DEAE-Sepharose FF can be used at least 10 times for the purification of poliovirus with retention of purity and yield.


CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

8/8

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. ~~Maria Bernarda Belay~~
Apoderada
DNI 29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 14 de 18
3.2.S.2.5. Validación o evaluación del proceso		

5 Apéndices

Apéndice 1: Comparación del resumen de resultados analíticos para los lotes producidos con CRM a escalas de 700 y 1500 litros

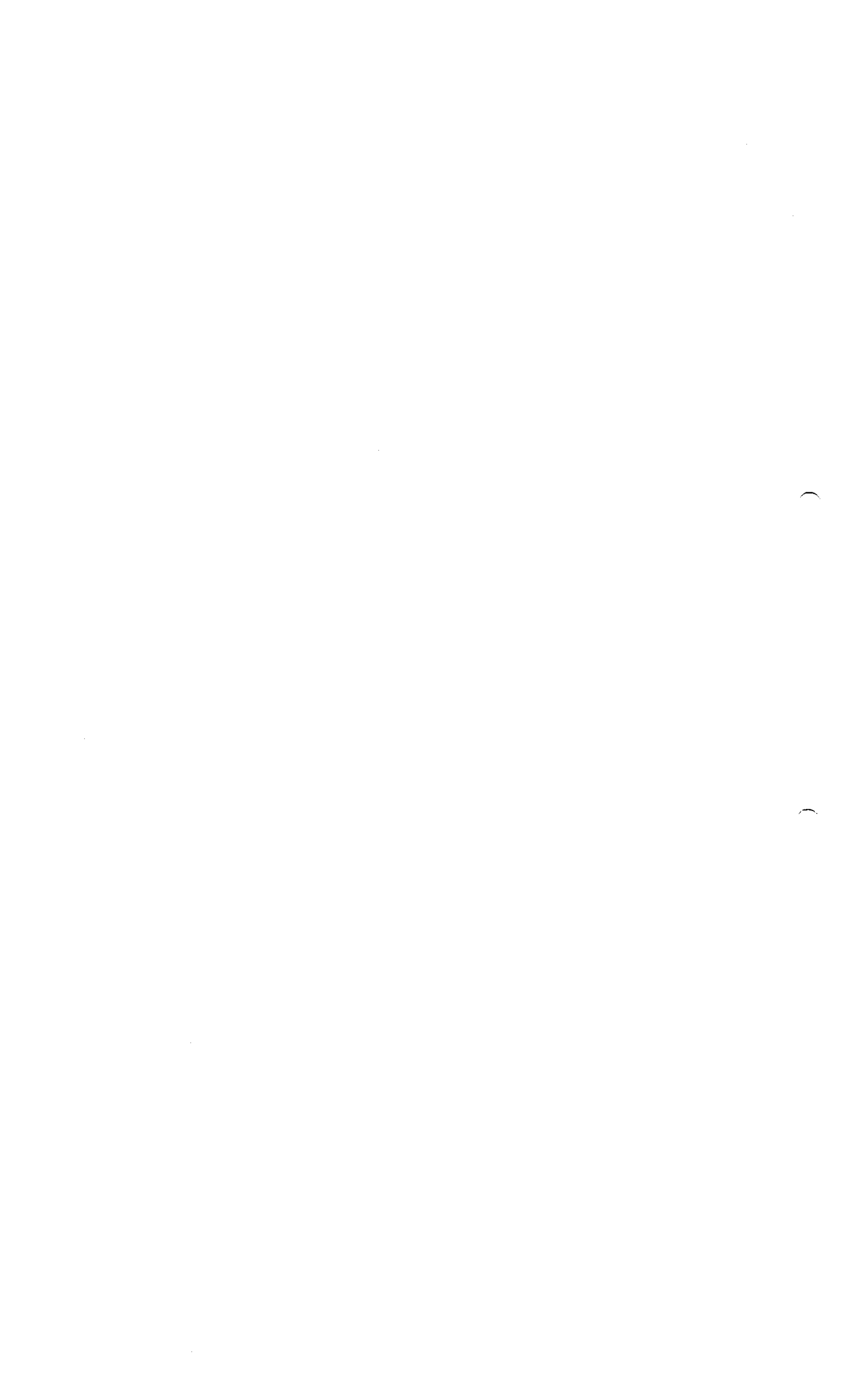
En la tabla 5, se incluyen los datos de análisis de lotes de mezclas monovalentes fabricadas con CRM a ambas escalas. En esta tabla, se muestra lo siguiente:

- Las especificaciones actualmente aprobadas (subrayadas).
- Los resultados de todas las mezclas fabricadas entre 1997 y 2000 a una escala de 700 litros (18 lotes de virus poliomiéltico tipo 1, 11 de tipo 2 y 18 de tipo 3).
- Los resultados de 9 lotes (3 de cada tipo) fabricados a una escala de 1500 litros.


El aumento en el volumen de cultivo da como resultado un mayor rendimiento de las mezclas monovalentes de tipo 2 y 3. El rendimiento de la mezcla monovalente de tipo 1 a una escala de 1500 litros es aproximadamente similar al rendimiento de la escala de 700 litros. Una explicación posible para la falta de aumento en el rendimiento del tipo 1 es la densidad celular relativamente baja del cultivo en la escala de 1500 litros en comparación con la de 700 litros. Si bien la concentración celular general por mililitro de 128 cultivos de producción a una escala de 700 litros antes de la inoculación del virus de siembra es 497×10^3 células/ml ($50 - 1000 \times 10^3$ células/ml), la concentración celular promedio a una escala de 1500 litros fue 164×10^3 células/ml (con un margen entre $104 - 315 \times 10^3$ células/ml), en comparación con un promedio general de 357×10^3 para los 9 cultivos a gran escala. Aunque un recuento celular de 164 es más bajo de lo que se podría esperar a primera vista, se encuentra dentro de los márgenes para cultivos celulares a una escala de 700 litros ($n=128$). Además, las células se derivan de riñones de monos y, en consecuencia, tienen una variabilidad natural en cuanto a la capacidad de multiplicación. Solo se puede considerar pura coincidencia que este recuento celular relativamente bajo se haya observado en cultivos de producción preparados para la multiplicación del virus tipo 1 y, por tanto, no depende del virus. Además, no se observaron diferencias de importancia en los parámetros que controlan la calidad de la cosecha del virus tipo 1, tales como el título viral, el contenido de antígeno D/nitrógeno proteico y la proporción E260/E280, lo que indica que la fermentación a escalas de 700 y 1500 litros es comparable.

Todos los resultados de las mezclas monovalentes fabricadas a una escala de 1500 litros se encuentran dentro de los márgenes observados para las mezclas monovalentes fabricadas a una escala de 700 litros, a excepción del contenido ligeramente más alto de formaldehído en los lotes a escala de 1500 litros, por motivos que se desconocen, que, sin embargo, se encuentra dentro de las especificaciones aprobadas. La importancia de esta diferencia

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 15 de 18
	3.2.S.2.5. Validación o evaluación del proceso	

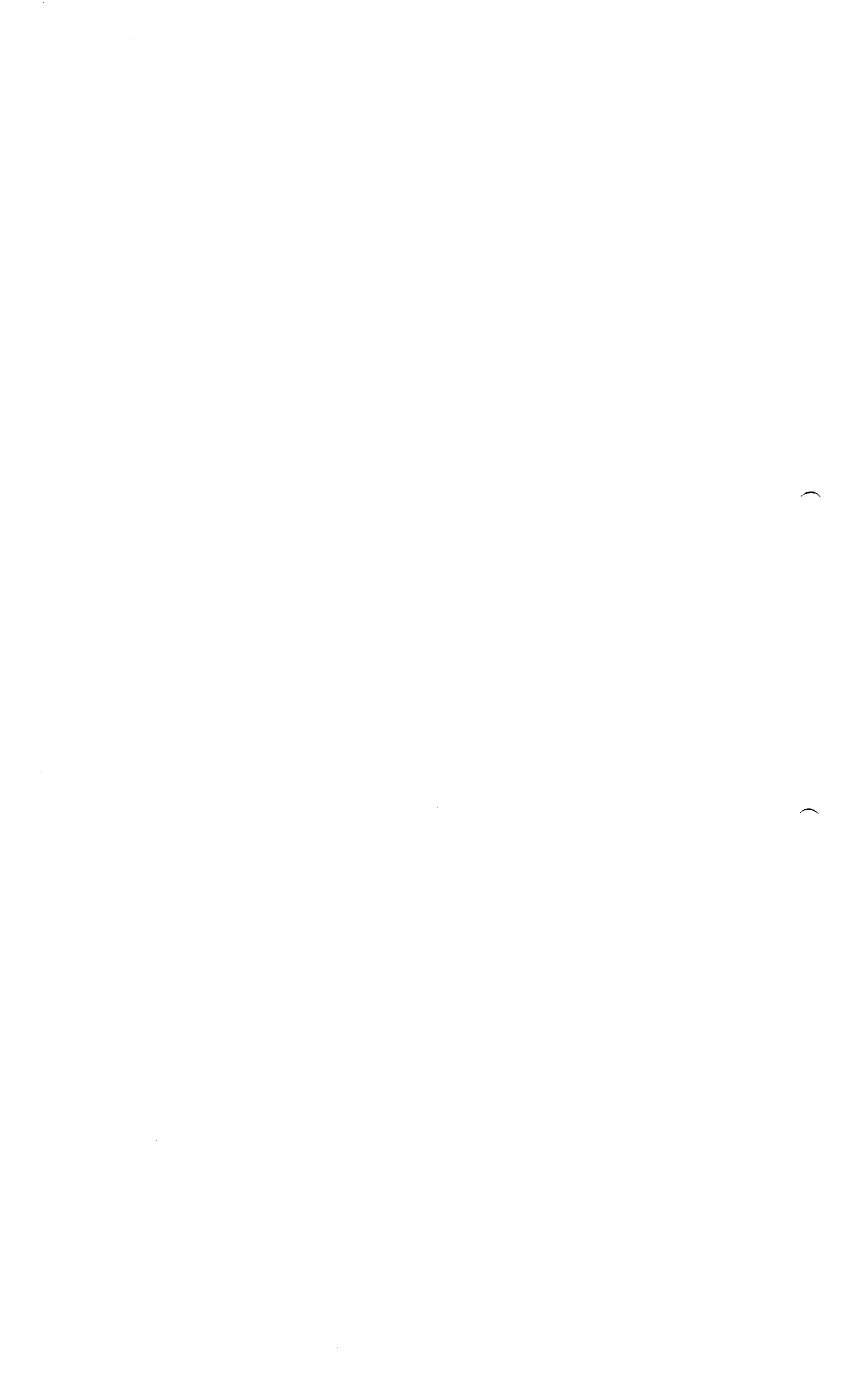
es muy limitada, ya que el contenido de formaldehído se formula según la cantidad necesaria durante la producción del granel final de vacuna antipoliomielítica por adición de formaldehído.

Tabla 5: Datos de análisis de los lotes fabricados a escalas de 700 y 1500 litros, producidos con CRM


Control durante el proceso/ <u>Prueba de control de calidad</u>	Requisito	Lotes fabricados a una escala de 700 L, margen	Lotes fabricados a una escala de 1500 L,
Mezcla monovalente tipo 1			
Tamaño del lote (dosis)		880.000	770.000
<u>Contenido de antígeno D (UD/ml)</u>	1250-3140	1276-2673	1405-2255
<u>Inactivación</u>	cumple	cumple	cumple
<u>Contenido de formaldehído (mM)</u>	> 2	2,50-2,73	2,80-3,11
<u>Actividad específica (UD/mgPN)</u>	>300.000	333.000-1.359.000	502.,000-545.000
Contenido de endotoxinas (UI/ml)		< 0,125-4	<0,25
Albúmina de suero bovino (ng/ml)		< 6,2-< 50	< 25-<50
pH		6,82-7,02	6,80-6,89
Osmolaridad (mosmol/kg)		375-411	415-421
Mezcla monovalente tipo 2			
Tamaño del lote (dosis)		1.200.000	2.440.000
<u>Contenido de antígeno D (UD/ml)</u>	430-1480	777-1177	953-1160
<u>Inactivación</u>	cumple	cumple	cumple
<u>Contenido de formaldehído (mM)</u>	> 2	2,48-2,70	2,72-2,77
<u>Actividad específica (UD/mgPN)</u>	>100.000	133.000-178.000	131.000-213.000
Contenido de endotoxinas (UI/ml)		< 0,125-1	< 0,25-2,930
Albúmina de suero bovino (ng/ml)		< 6,2-< 50	< 25-< 50
pH		6,80-6,96	6,81-6,84
Osmolaridad (mosmol/kg)		389-429	392-414

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 N.N. 15.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

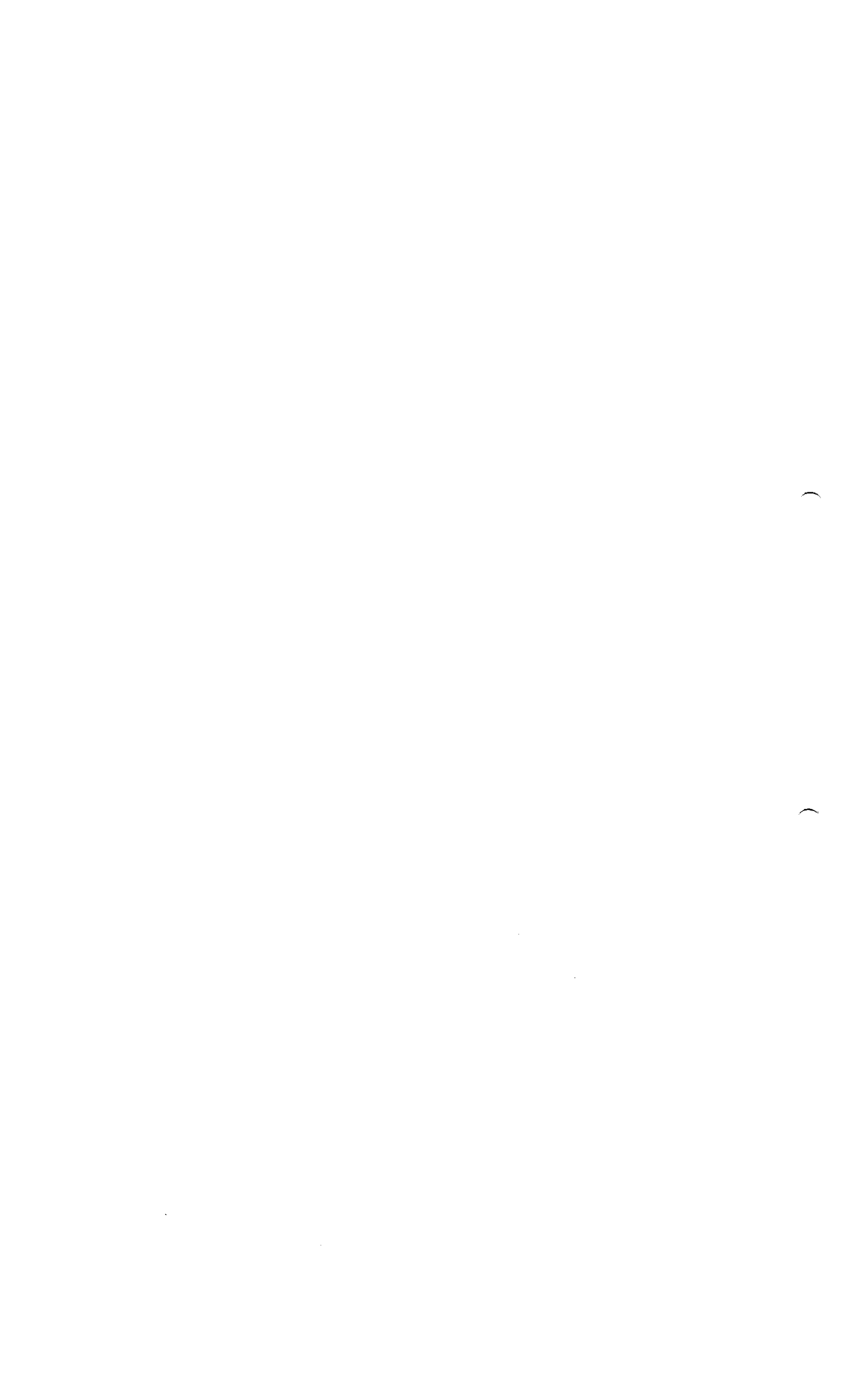


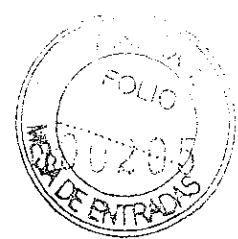



	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 16 de 18
	3.2.S.2.5. Validación o evaluación del proceso	

Control durante el proceso/ <u>Prueba de control de calidad</u>	Requisito	Lotes fabricados a una escala de 700 L, margen	Lotes fabricados a una escala de 1500 L,
Mezcla monovalente tipo 3			
Tamaño del lote (dosis)		660.000	1.480.000
<u>Contenido de antígeno D (UD/ml)</u>	520-2220	894-1814	1482-1832
<u>Inactivación</u>	cumple	cumple	cumple
<u>Contenido de formaldehído (mM)</u>	> 2	2,47-2,76	2,67-2,96
<u>Actividad específica (UD/mgPN)</u>	>250.000	291.000-682.000	326.000-408.000
Contenido de endotoxinas (UI/ml)		< 0,125-0,625	< 0,25
Albúmina de suero bovino (ng/ml)		< 6,3-< 50	< 25-<50
pH		6,80-7,03	6,85-6,91
Osmolaridad (mosmol/kg)		374-418	373-391

S.A.
 Dra. Belay
 Dra. Belay
 Dra. Belay
CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29226925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 17 de 18
	3.2.S.2.5. Validación o evaluación del proceso	

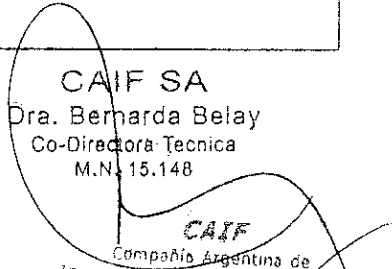
Apéndice 2: Consistencia en la producción de lotes fabricados con CRM a una escala de 700 litros

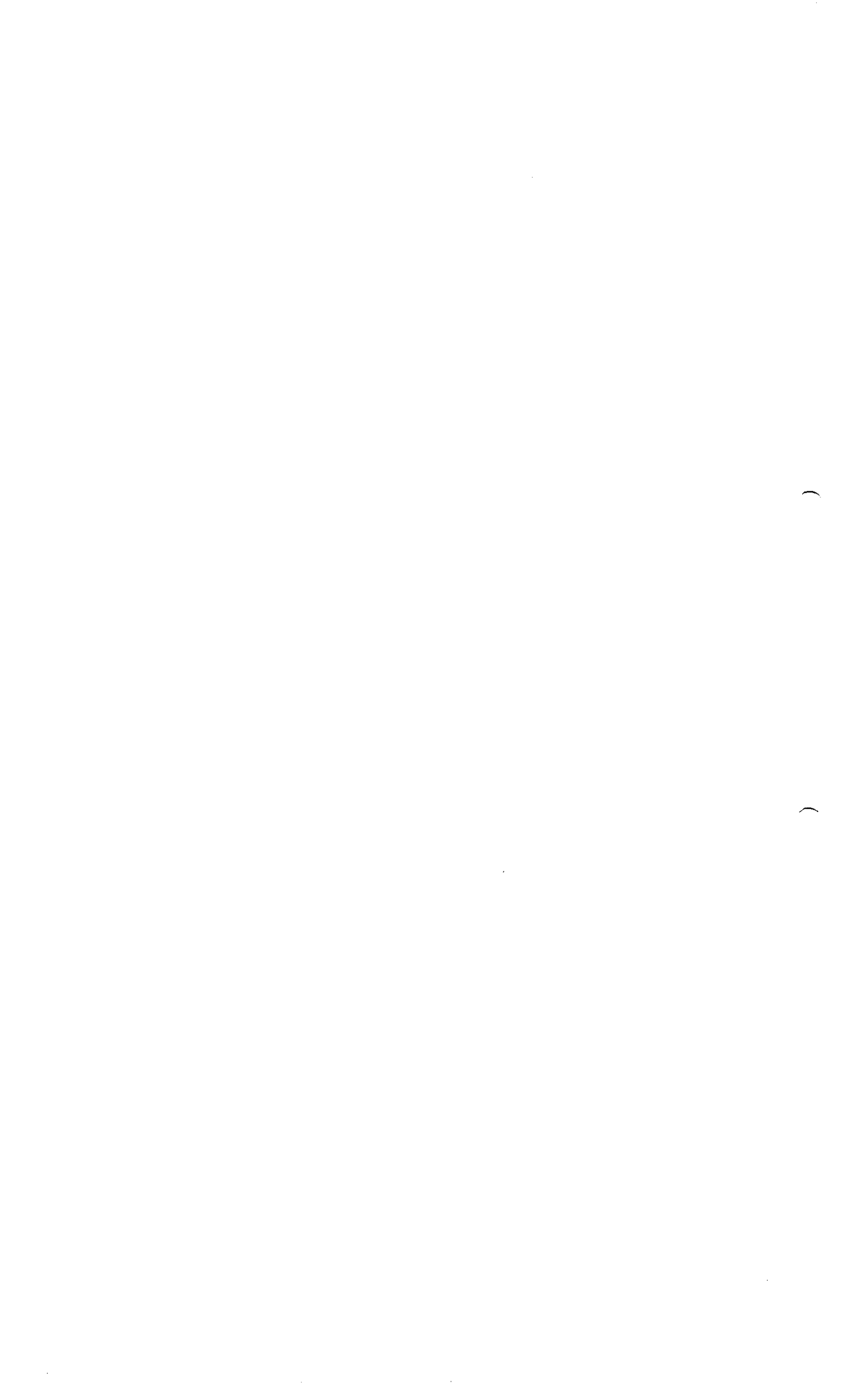
La validez del proceso de producción con CRM se demuestra por la consistencia de los resultados de 5 lotes de producción de mezclas monovalentes a una escala de 700 litros.

Tabla 6: Consistencia en la producción de mezclas monovalentes de la VPI fabricadas con CRM a una escala de 700 litros


Fecha de inicio	07-09-1995	21-09-1995	02-11-1995	16-11-1995	11-01-1996
(perfusión de riñones)					
<i>Mono</i>					
Cant.:	13	14	15	16	1
Prueba de ausencia de anticuerpos:					
- SV40:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
- Herpes B:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
- Virus espumoso:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
<i>Cultivos celulares</i>					
Códigos de cultivos primarios y secundarios:	95uc-1062- 95uc-1063	95uc-1065- 95uc-1066	95uc1068- 95uc-1069	95uc-1071- 95uc-1072	96uc-1074- 96uc-1075
Código de cultivo celular de prueba:	95uc-1064	95uc-1067	95uc-1070	95uc-1073	96uc-1076
Prueba de ausencia de M. tuberculosis:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Duplicaciones celulares	9,4	10,5	9,7	9,9	9,2
Prueba de ausencia de micoplasmas:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Prueba de ausencia de agentes extraños:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148

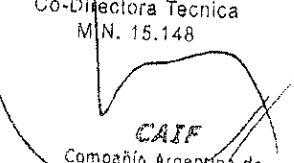

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

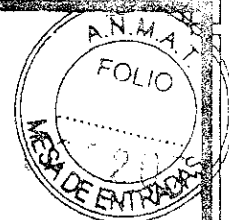




	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 18 de 18
	3.2.S.2.5. Validación o evaluación del proceso	

Fecha de inicio (perfusión de riñones)	07-09-1995	21-09-1995	02-11-1995	16-11-1995	11-01-1996
Prueba de ausencia de tumorigenicidad:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Prueba de esterilidad:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
<i>Cosecha de virus de mezcla monovalente</i>					
Código de mezcla monovalente:	PU95-1280	PU95-1281	PU95-269	PU95-3401	PU96-1282
Prueba de ausencia de herpes B y otros virus:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
SV40 y otros virus:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Virus LCM:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Contenido de nitrógeno proteico (pN):	4 µg/ml	5 µg/ml	6 µg/ml	3 µg/ml	4 µg/ml
Actividad específica (UD/mg nitrógeno proteico):	494.250	415.600	125.000	395.000	518.500
Prueba de esterilidad:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Titulación del virus (log CCID ₅₀ /ml):	8,97	9,44	9,60	8,60	9,44
Prueba de identidad:	tipo 1	tipo 1	tipo 2	tipo 3	tipo 1
Prueba de inactivación efectiva:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Prueba de antígeno D (UD/ml)	1977	2078	750	1185	2074
Prueba de esterilidad:	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada
Prueba de contenido de formaldehído (mM):	2,80	2,61	2,70	2,58	2,65

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Aboderada
 DNI 29378925



10.2 Control de Calidad

10.2.1 Control de Materias Primas

10.2.2 Control de Productos Intermedios

10.2.3 Control de Producto Terminado

10.2.4 Materiales de Referencia

10.2.5 Certificados analíticos

10.2.6 Validación de métodos analíticos



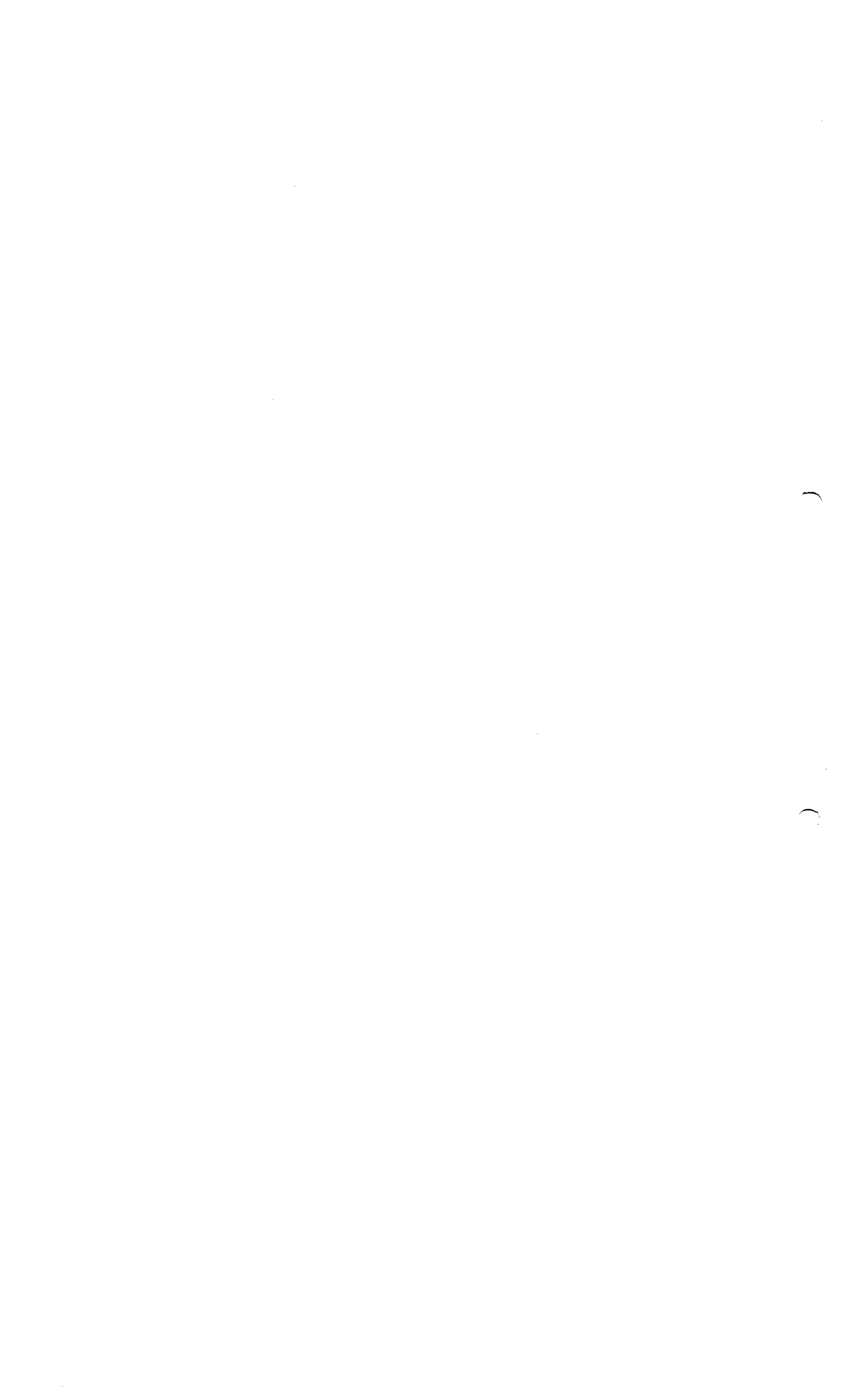
COMPAÑIA ARGENTINA DE INVESTIGACIONES FARMACÉUTICAS S.A.

CAIF SA

Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

~~CAIF~~

Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 30370036



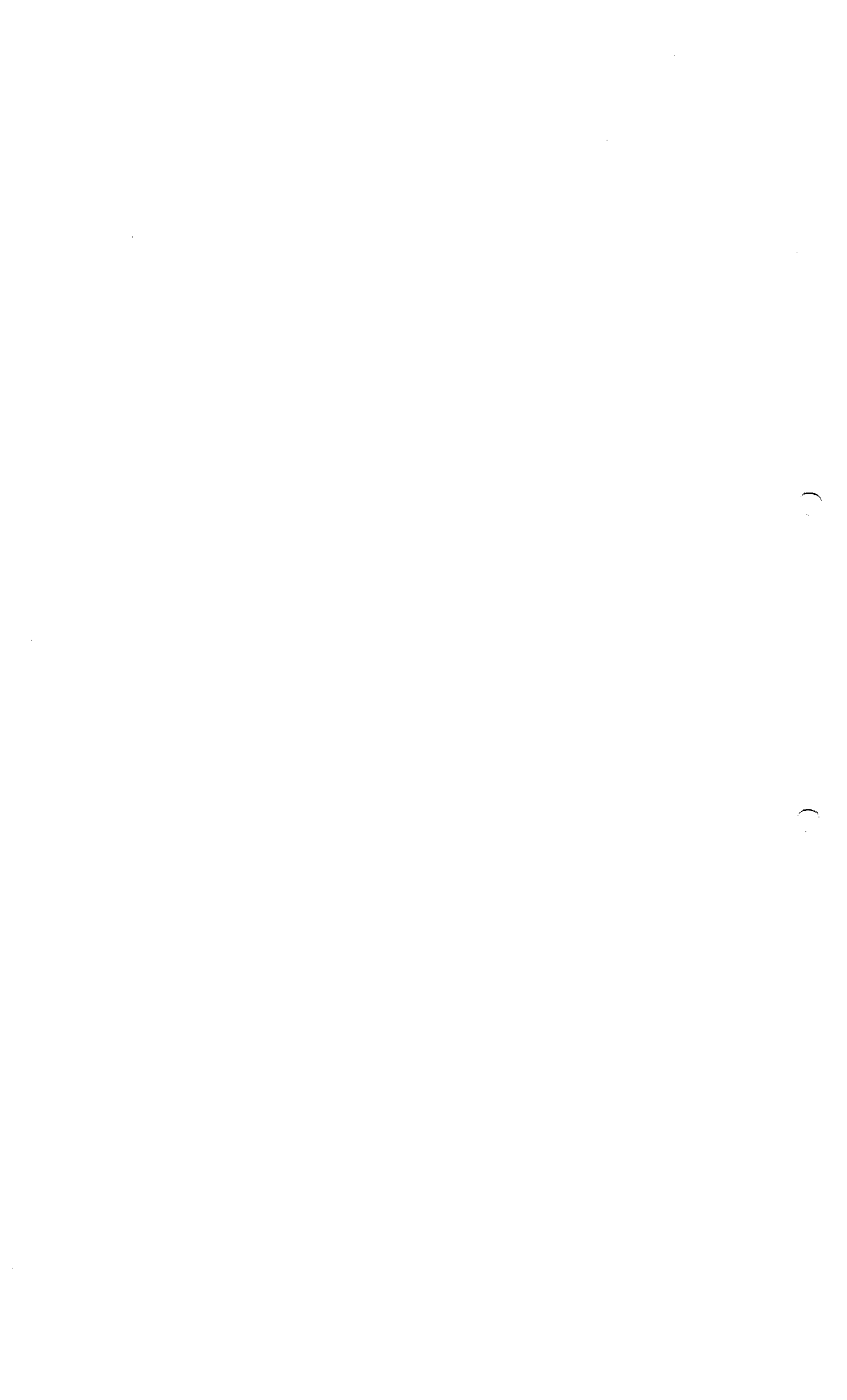


10.2.1 *Control de Materias Primas*




CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Aprobada
ONI 29378925





	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Las descripciones de los métodos de prueba se incluyen en los siguientes documentos:

1. Determinación del antígeno D/identidad del poliovirus (prueba del antígeno D)

IPVV.3.2.S.4.2. Antígeno D

2. Inactivación

IPVV.3.2.S.4.2. inactivation

3. Esterilidad

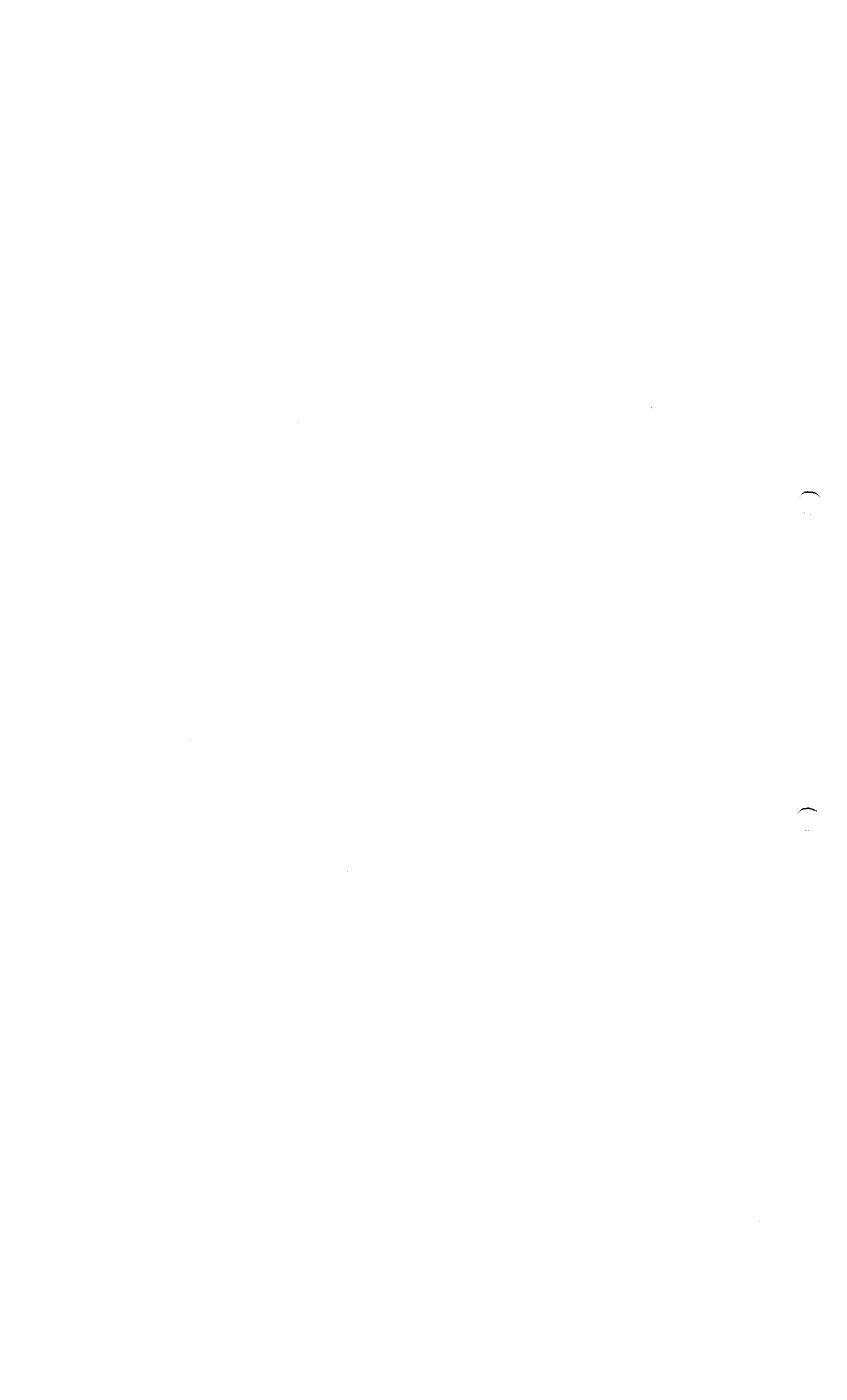
IPVV.3.2.S.4.2. Esterilidad

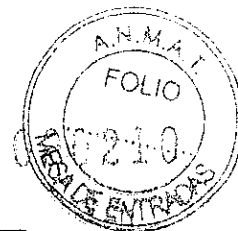
4. Concentración de formaldehído


IPVV.3.2.S.4.2. formaldehyde concentration

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.143

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apostada
DNI 29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1
3.2.S.4.1. Especificación		

Especificaciones del principio activo

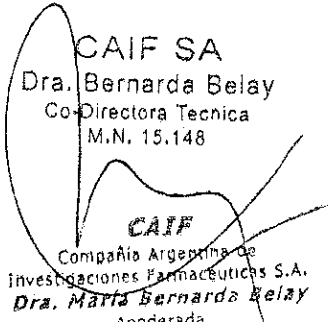
Tabla 1: Especificaciones de las mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI)

Especificación	Requisito
Contenido de antígeno D	
- mezcla tipo 1	1250-3140 UD/ml
- mezcla tipo 2	430-1480 UD/ml
- mezcla tipo 3	520-2220 UD/ml
Inactivación	pasa la prueba
Esterilidad	pasa la prueba
Formaldehído	> 2 mM

Se ha demostrado el cumplimiento con la prueba de detección de toxicidad anormal. De acuerdo con la Farmacopea Europea, por lo tanto, no se incluye una especificación para la toxicidad anormal.


El proceso de purificación ha demostrado reducir de manera constante el contenido de ADN de células Vero a no más de 100 pg por dosis única para humanos. De acuerdo con la Farmacopea Europea, por lo tanto, no se incluye una especificación para el ADN residual de células huésped.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148


CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	<p style="text-align: center;">Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p style="text-align: center;">IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Concentración de formaldehído

El método para determinar la concentración de formaldehído se basa en la prueba de la Farmacopea Europea para el formaldehído libre.

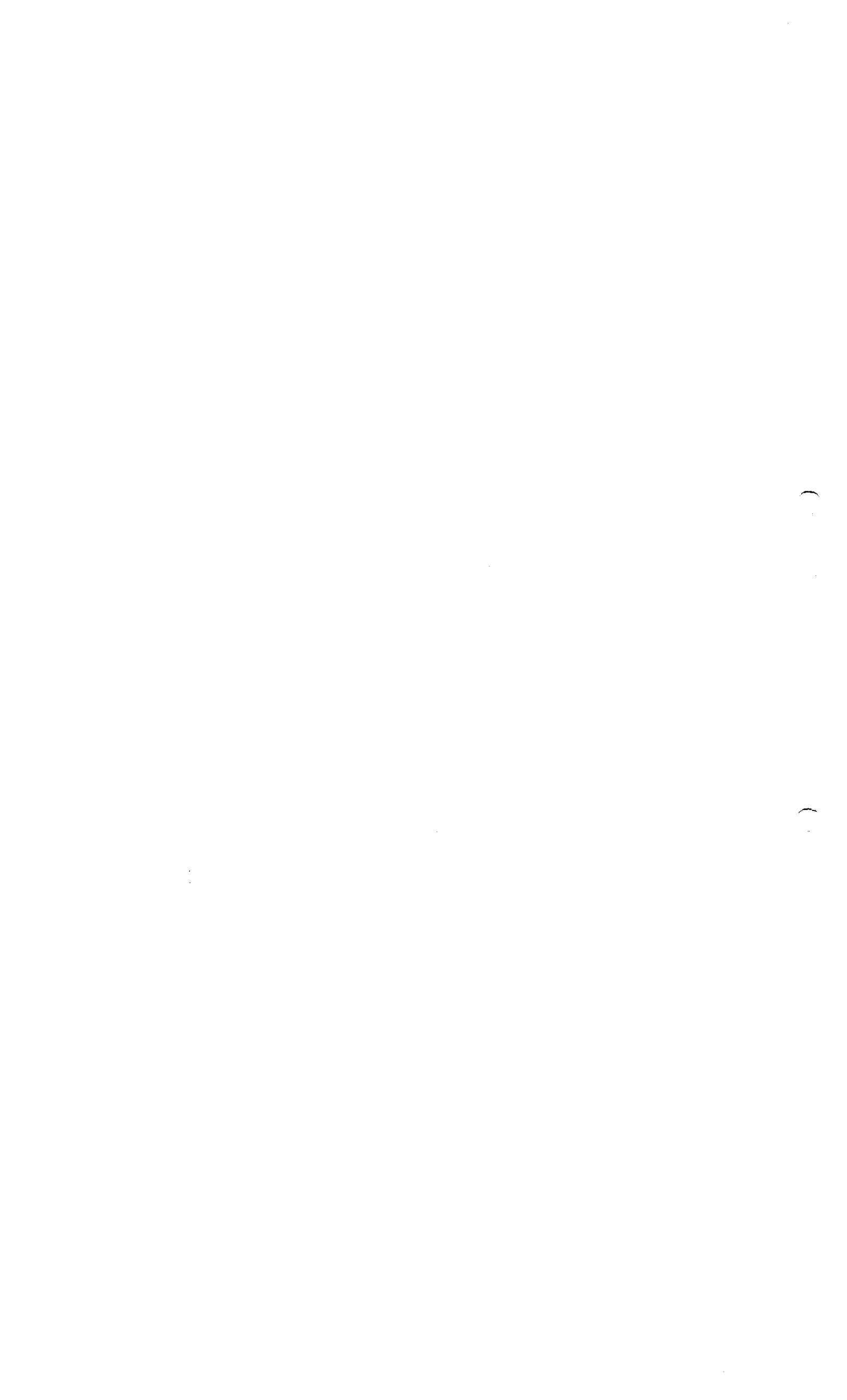
Para medir la concentración de formaldehído, se utiliza un ensayo fotométrico. La acetilacetona reacciona en una solución ligeramente ácida (pH 6) con formaldehído y se produce un compuesto de color amarillo. La intensidad de color del compuesto amarillo se determina por espectrofotometría a 415 nm.

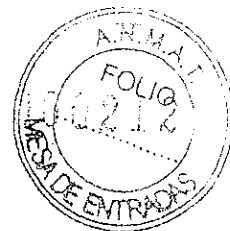
La solución de muestra, la solución de referencia, la muestra de reacción colorimétrica y agua (blanco) se mezclan con reactivo de acetilacetona (0,5 ml de acetilacetona en 250 ml de solución amortiguadora de acetato, con 150 g de acetato de amonio y 3,0 ml de una solución 100 % de ácido acético por litro de agua) y se incuban a 37 ± 1 °C durante 50 minutos. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la absorción se mide a 415 nm dentro de los 30 minutos del enfriamiento. Calcule el contenido de formaldehído utilizando la absorción de la muestra, el blanco, la muestra de corrección de color y la curva de calibración. La curva de calibración se utiliza durante un máximo de tres meses.


La prueba es válida cuando la absorción de la solución en blanco debería ser $< 0,010$ y la absorción de la solución estándar debería estar dentro de la desviación estándar de 3x de la absorción promedio de todas las pruebas válidas anteriores.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





	<p style="text-align: center;">Módulo 3. Calidad</p> <p style="text-align: center;">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p style="text-align: center;">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p style="text-align: center;">IPV/NC/AR/09-12</p> <p style="text-align: center;">Página 1 de 4</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Inactivación

La investigación que se describe más abajo cumple con los requisitos expresados en el anexo 2 de la Serie de Informes Técnicos N.º 673 (1982) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y equivale a la prueba de inactivación efectiva descrita en la monografía (0214) para la vacuna antipoliomielítica (inactivada) de la Farmacopea Europea. Los requisitos de la OMS describen muestras de 500 ml que corresponden a 1500 dosis para humanos/ml. Este requisito se basa en la vacuna tradicionalmente producida.

Puesto que el método de producción en el Instituto Holandés de Vacunas (NVI) incluye un paso de concentración de la suspensión del poliovirus antes del inicio del proceso de inactivación, las muestras de 500 ml contendrían demasiadas dosis para humanos. Por lo tanto, se toman muestras más pequeñas, equivalentes a 1500 dosis para humanos, y se diluyen en 1800 ml de medio nutritivo, de modo de poder aplicar el método de la OMS. La equivalencia del método del NVI con los requisitos de la Farmacopea Europea se pueden demostrar de la siguiente manera.

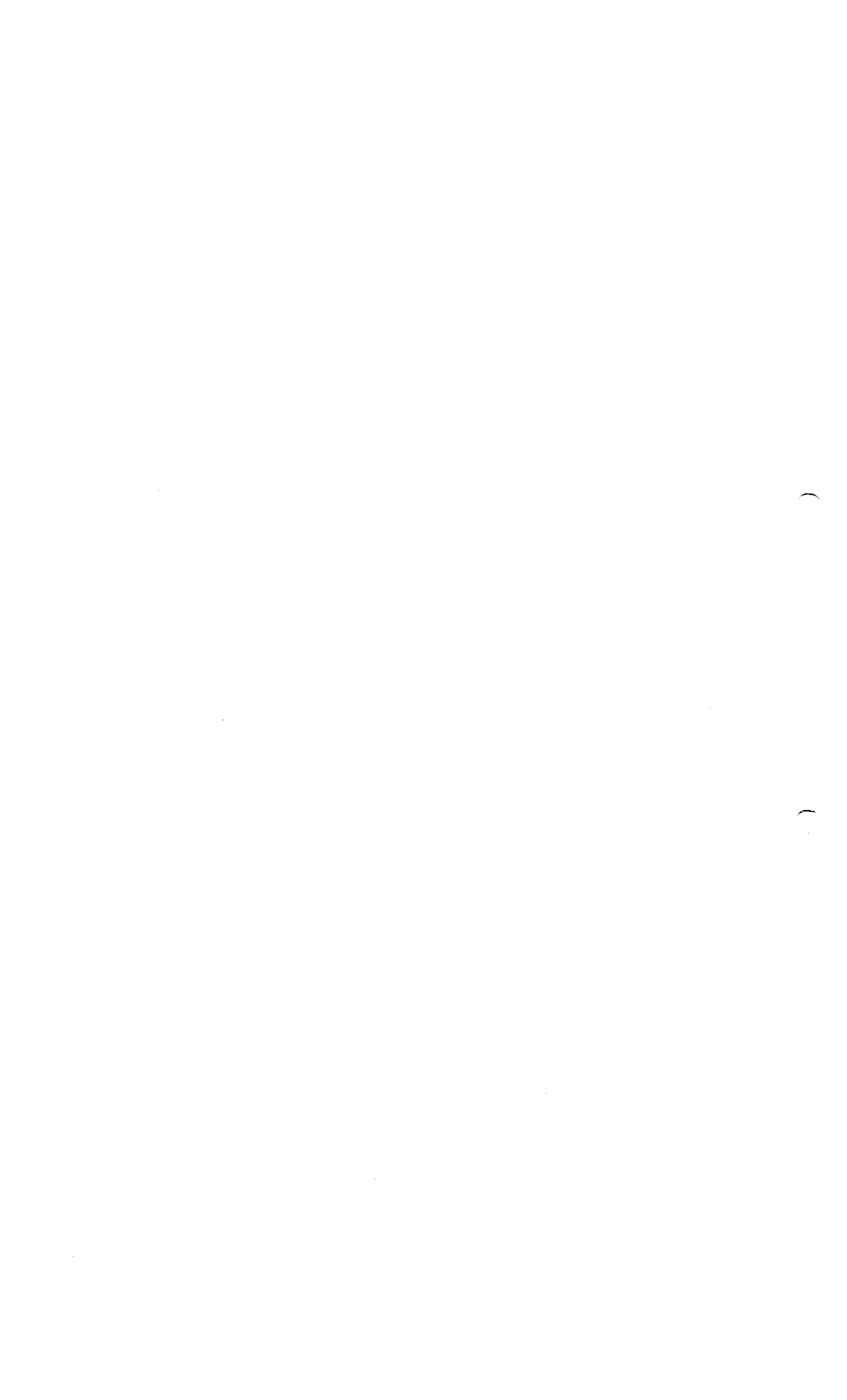
La monografía (0214) sobre la vacuna antipoliomielítica (inactivada) de la Farmacopea Europea requiere, por un lado, una muestra de 1500 dosis para humanos, que se pueden diluir, con un factor máximo de 1:4. Por otro lado, el área de la capa de células debería ser, como mínimo, de 3 cm² por mililitro de inóculo.

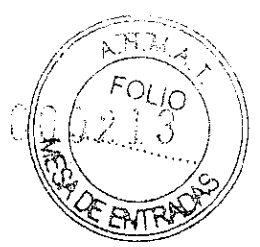
En la muestra del NVI, el tamaño de la muestra se calcula sobre la base de las unidades de antígeno D de la mezcla trivalente y se toma una muestra equivalente a 1500 dosis para humanos. Esta pequeña muestra se diluye en 1800 ml de medio nutriente. Alícuotas de 120 ml, cada una con 100 dosis para humanos, se incuban en 15 frascos de cultivo celular, cada uno de los cuales contiene una monocapa de 300 cm², lo que da como resultado —similar a los requisitos de la Farmacopea Europea— un área de 3 cm² de cultivo celular por dosis para humanos.

Un cálculo que se basa en las unidades de antígeno D (UD) en diversas mezclas monovalentes, producidas con células CRM, demuestra la misma similitud entre los requisitos de la Farmacopea Europea y la implementación de la prueba por parte del NVI (consulte la tabla).

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 25378925






	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 2 de 4
	3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos	

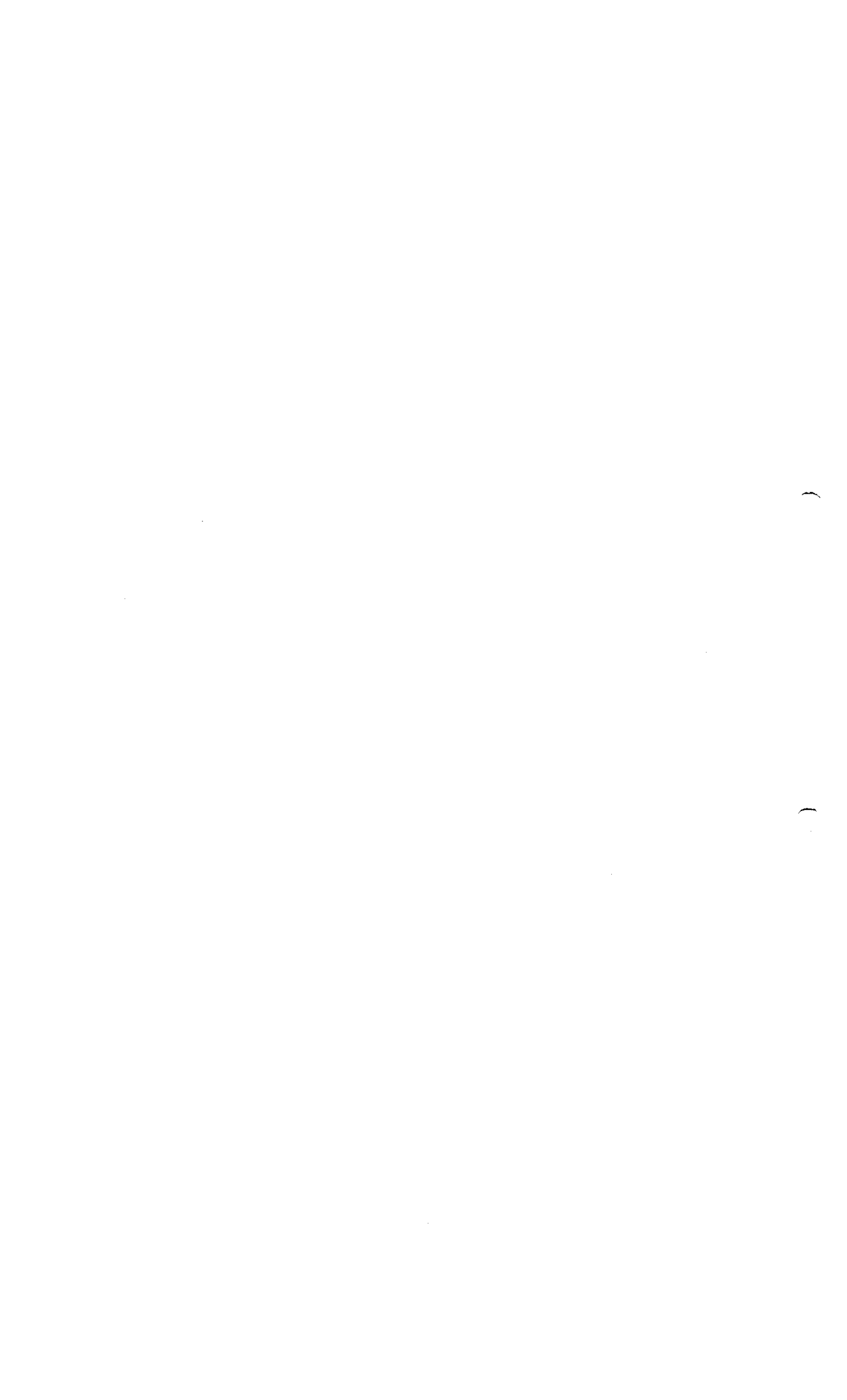
Tabla 6: Comparación de la prueba de la Ph. Eur. y la prueba del NVI para la inactivación

Requisitos de la Ph. Eur.	Unidades de antígeno (UD) por dosis	Cantidad de D necesaria dosis	Cantidad de de necesaria UD	Volumen de de la muestra	Área de células (cm ²)	Capa de células UD/cm ²
<i>Tipo 1</i>	40	1500	60000	1500.x DH	4500	13,33
<i>Tipo 2</i>	8	1500	12000	1500.x DH	4500	2,67
<i>Tipo 3</i>	32	1500	48000	1500.x DH	4500	10,67


Método del NVI cosecha monovalente (UD/ml)	Conc. (UD/ml)	Unidades de antígeno (UD) por dosis	Cantidad de D necesaria dosis	Cantidad de de necesaria UD	Volumen de de la muestra (ml)	Conc. dilución (UD/ml)	tras UD por frasco de en 300 cm ² (120 ml) en cada uno de los 15 frascos	Capa de células UD/cm ²
<i>Tipo 1:</i>								
PU991306	2498	40	1500	60000	24	27	4000	13,33
PU991307	1276	40	1500	60000	47	27	4000	13,33
PU991308	2184	40	1500	60000	27	27	4000	13,33
PU991310	1725	40	1500	60000	35	27	4000	13,33
PU991311	2149	40	1500	60000	28	27	4000	13,33
<i>Tipo 2:</i>								
PU99280	782	8	1500	12000	15	5	800	2,67
PU99281	806	8	1500	12000	15	5	800	2,67
PU99282	777	8	1500	12000	15	5	800	2,67

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.48

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 3 de 4
3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos		

Método del NVI	Conc. cosecha monovalente nte (UD/ml)	Unidades de antígeno D (UD) por dosis	Cantidad necesaria de dosis	Cantidad de UD necesaria	Volumen de la muestra (ml)	Conc. dilución (UD/ml)	tras UD en de	por frasco 300 cm ² células UD/cm ²	Capa de
<i>Tipo 3:</i>									
PU98 3414	2040	32	1500	48000	24	21	3200	(120 ml en cada uno de los 30 frascos)	10,67
PU99342	1289	32	1500	48000	37	21	3200		10,67
PU993423	894	32	1500	48000	54	21	3200		10,67
PU003424	1236	32	1500	48000	39	21	3200		10,67
PU003436	1111	32	1500	48000	43	21	3200		10,67
PU003427	1465	32	1500	48000	33	21	3200		10,67
PU003428	1340	32	1500	48000	36	21	3200		10,67
PU003429	1602	32	1500	48000	30	21	3200		10,67

Objetivo

El objetivo de la prueba es controlar la completa inactivación del poliovirus.

Materiales

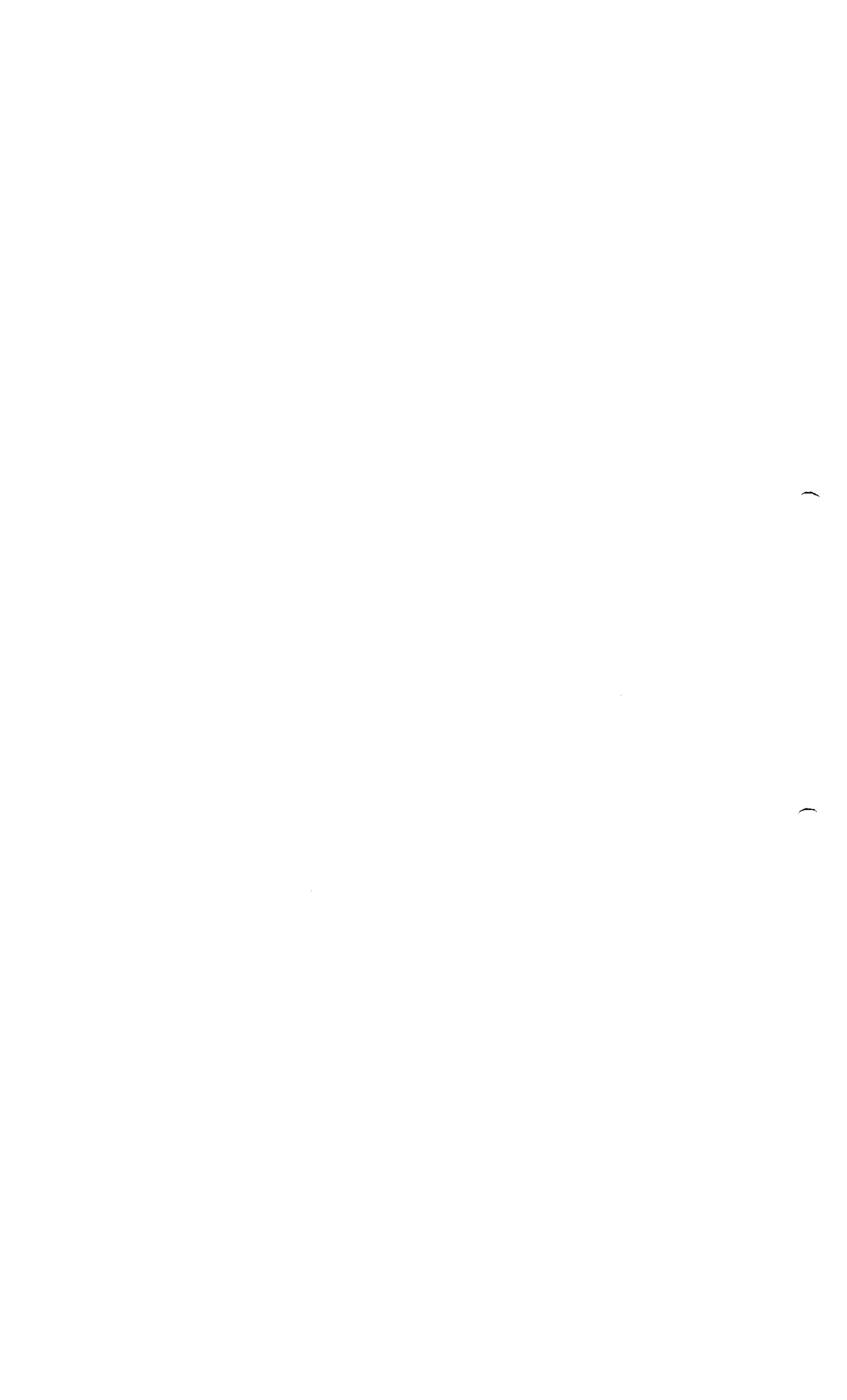
- Frascos de cultivo celular con una monocapa de células Vero.
- Solución amortiguadora de Hank, con 0,1 % de solución antibiótica.
- Medio de cultivo: medio de Eagle con 2 % de suero fetal bovino, 1 % de antibióticos y 1 % de glutamina.


Descripción del método

- Cada muestra contiene el equivalente a 1500 dosis para humanos sobre la base del contenido de antígeno D. Cada muestra se diluye en 1800 ml de medio de cultivo (suplementado con medio de Eagle).
- Los frascos de cultivos celulares con una monocapa de 300 cm² de células Vero se enjuagan con solución amortiguadora de Hank.

CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
 Dra. Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925



	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 4 de 4</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

- A cada uno de 15 frascos de cultivo celular, se agregan 120 ml de la muestra diluida.
- A 2 de los frascos de cultivo celular se agregan solo 120 ml de medio de Eagle suplementado. Estos frascos sirven como controles no incubados.
- Todos los frascos se incuban en un incubador a 36 ± 1 °C.
- Después de 7, 14 y 21 días, los frascos se examinan con microscopio para detectar ECP/virus poliomiéltico.
- Después de cada evaluación, se toma una muestra del medio de cultivo (sobrenadante).
- Después de cada evaluación, se agrega medio de cultivo nuevo a los frascos.
- En el día 21, los frascos se exponen al tipo de virus que se investiga.
- Las muestras de los sobrenadantes se cultivan durante 14 días en medio de cultivo (36 ± 1 °C). En los días 7 y 14, los frascos se controlan con microscopio para determinar la presencia de ECP/virus poliomiéltico.

Interpretación de resultados

Si existen sospechas de efectos citopatológicos, se debe investigar para lograr una mejor identificación.

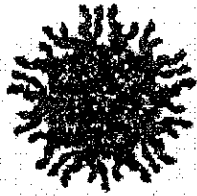
Requisitos

En uno de los cultivos inoculados, se aceptan desviaciones con ECP que indiquen la presencia de virus vivo.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacológicas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 79378925



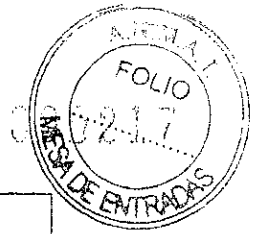
	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 1 de 1</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

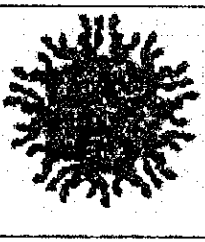
Esterilidad

La esterilidad se lleva a cabo de acuerdo con la Farmacopea Europea.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. *Bernarda Belay*
Apoderada
DNI 29378925



	<p>Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 5</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Determinación del antígeno D del poliovirus (prueba del antígeno D)

El contenido de antígeno D se determina con el método inmunoquímico (ELISA) descrito en la Farmacopea Europea.

El ensayo consiste en un procedimiento de 5 pasos:

1. Los pocillos de un sistema de microprueba se cubren con antisuero bovino contra el tipo específico de poliovirus.
2. El antígeno del tipo específico de poliovirus se adhiere a los pocillos recubiertos.
3. Los anticuerpos monoclonales de ratones contra el tipo específico de poliovirus se unen al antígeno adherido.
4. Los conjugados de oveja antiinmunoglobina de ratón marcados con peroxidasa se adhieren a los anticuerpos monoclonales de ratón.
5. La tetrametilbencidina (TMB) es un sustrato para la peroxidasa y produce una reacción colorimétrica.

Para la prueba se utilizan los siguientes materiales de referencia:

- Estándares de referencia de polio con virus poliomiéltico tipo 1, tipo 2 y tipo 3. (Consulte el Módulo 3.2.S.5.0. referencia).
- Lote final de la VPI, lote VPI 785 B o equivalente (para el seguimiento de tendencias).

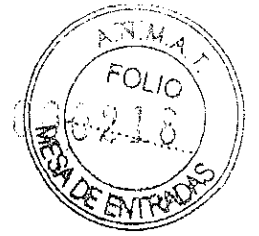
Para la prueba también se utilizan los siguientes materiales:

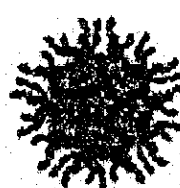
- Bovino contra el poliovirus tipo 1 (fuente: RIVM)
 - Bovino contra el poliovirus tipo 2 (fuente: RIVM)
 - Bovino contra el poliovirus tipo 3 (fuente: RIVM)
- (recubrimiento de las placas)

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Cá-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay

UN. 8920



	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Biltoven Biologicals B.V.</p>	<p align="center">IPV/NC/AR/09-12</p> <p align="center">Página 2 de 5</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Anticuerpos monoclonales contra el poliovirus (MoAb): Contra el virus poliomielítico tipo 1, tipo 2 o tipo 3 (Consulte el Módulo 3.2.S.5.Ab).

(reacción con el antígeno D)

- Conjugado: de oveja antiinmunoglobina de ratón, marcado con peroxidasa de rábano

(reacción con anticuerpos monoclonales contra el poliovirus tipo 1, 2 y 3).

- Soluciones amortiguadoras y diluyentes:

PBS 0,01 M, pH 7,2 (dilución de antisuero bovino contra el poliovirus para el recubrimiento)

PBS 0,01 M, pH 7,2 + 1 % BSA (solución amortiguadora de bloqueo)

PBS 0,01 M, pH 7,2 + 0,005 % Tween (dilución de antígenos de polio)

PBS 0,01 M, pH 7,2 + 0,005 % Tween + 1 % BSA (dilución de anticuerpos monoclonales y de conjugados)

PBS 0,01 M, pH 7,2 + 0,05 % Tween (solución de lavado)

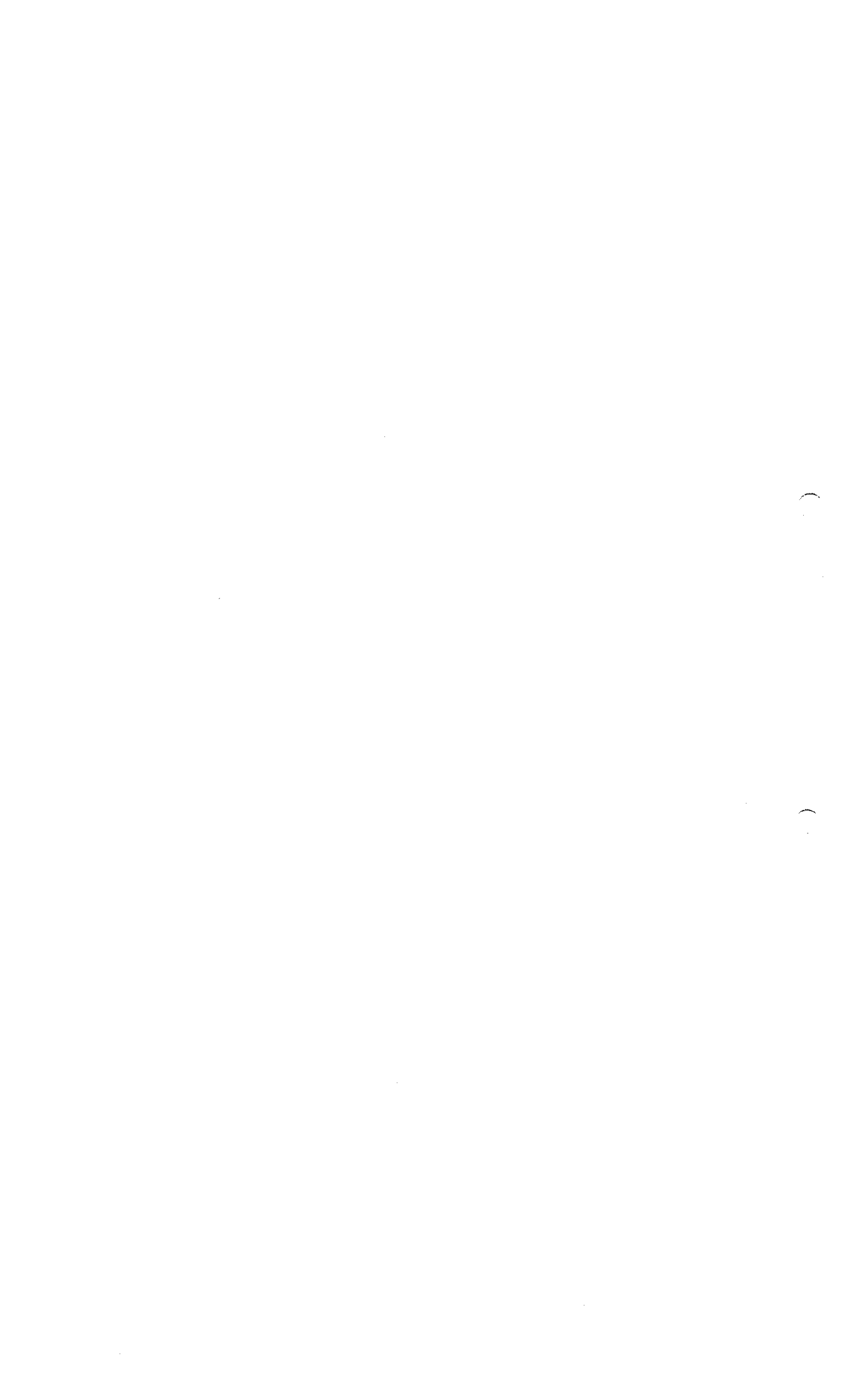
- Solución de tetrametilbencidina (TMB)

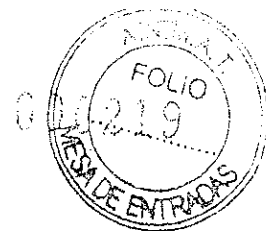
- H₂SO₄ (0,2 M)

Para el antisuero bovino contra el poliovirus, los anticuerpos monoclonales y los conjugados, la dilución práctica real se determina mediante una curva de respuesta según la dosis cada vez que se utiliza un nuevo lote.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
ApoDERada
DNI 29378925





	<p>Módulo 3. Calidad</p> <p>3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12</p> <p>Página 3 de 5</p>
<p>3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos</p>		

Procedimiento ELISA:

Las muestras se someten a pruebas junto con una preparación de referencia para establecer una línea de calibración.

1. Recubrimiento y bloqueo de las placas

Los pocillos de las placas se cubren con antisuero bovino contra el tipo específico de poliovirus y se incuban durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se lavan con solución de lavado. Luego, las placas se bloquean con solución de bloqueo y se incuban, como mínimo, durante 30 minutos a 37° y se vuelven a lavar.

2. Preparación del lote final de la VPI (muestra para el seguimiento de tendencias), estándar de referencia de poliovirus y muestras:

El estándar de referencia de poliovirus se diluye 25 veces y la muestra de tendencias del lote final de la VPI se diluye 2 veces. Las muestras se diluyen a una concentración equivalente al estándar de referencia de poliovirus. Todas las muestras se diluyen con solución de dilución de antígenos. Todas las muestras se someten a pruebas por duplicado.

3. Incubación de antígenos

Todas las muestras se diluyen con una serie de diluciones 1:2 en la placa ELISA, con una hilera llena de solución de dilución de antígenos como control negativo. La placa se incuba durante 2 horas a 37 °C y luego se incuba durante la noche a 5 °C.

4. Incubación monoclonal

Las placas se lavan con solución de lavado y luego se incuban con anticuerpos monoclonales de ratones contra el tipo específico de poliovirus durante 2 horas a 37 °C.

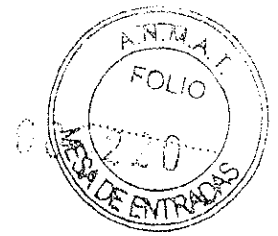
5. Incubación de conjugados

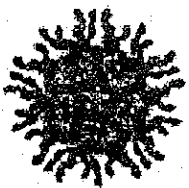
Las placas se lavan con solución de lavado y luego se incuban con conjugados de oveja antiimmunoglobulina de ratón, marcados con peroxidasa de rábano, durante 1 hora a 37 °C.

6. Coloración de las placas

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 5.148

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Aportada
DNI 2927925



	<p align="center">Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12 Página 4 de 5</p>
3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos		

Las placas se lavan con solución de lavado y la solución de sustrato (TMB) se agrega a los pocillos. Después de 10 minutos de incubación, se agrega H₂SO₄ para detener la reacción. Las absorbancias se miden a 450 nm.

Cálculo

El cálculo de la concentración de antígeno D se realiza con el método de ajuste de 4 parámetros. Las concentraciones de antígeno D en las muestras se calculan en UD/ml y se basan en los resultados de la curva de calibración de referencia. El estándar de referencia de poliovirus genera una curva sigmoidea con una zona lineal donde la concentración de referencia se determina en relación con las absorbancias obtenidas. Esta región lineal se utiliza para calcular la concentración de antígeno D (UD/ml) en las muestras. Las absorbancias de las muestras que entran en esta región se convierten a concentraciones de antígeno D mediante el programa de cálculo KC Junior.

Criterios de validez

La concentración de antígeno D para cada tipo de poliovirus se calcula sobre la base de los resultados de un ensayo válido.

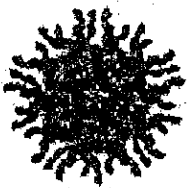
El ensayo es válido si se cumplen los siguientes criterios:

1. El coeficiente de correlación de la línea de calibración del estándar de referencia de poliovirus y el lote final de la VPI (muestra de tendencias) es $\geq 0,990$.
2. El coeficiente de variación del resultado final para el lote final de la VPI (muestra de tendencias) es $\leq 20 \%$.
3. El lote final de la VPI (muestra de tendencias) cumple los criterios del seguimiento de tendencias. Por ejemplo:
 - El valor está dentro del área de ± 3 DE.
 - El valor no debe estar fuera del área de ± 2 DE en dos pruebas consecutivas.
 - El margen entre el valor actual y el anterior es menor de 4 DE.
 - El valor no debe estar fuera del área de ± 1 DE en cuatro pruebas consecutivas.
 - El valor no debe estar de un lado del promedio en diez pruebas consecutivas.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148
CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Abanderada
DNI 29378925



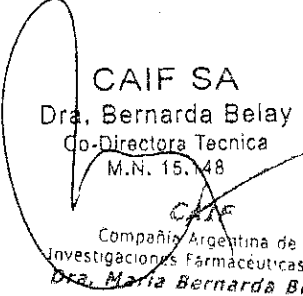


	<p align="center">Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p>IPV/NC/AR/09-12 Página 5 de 5</p>
3.2.S.4.2. Procedimientos analíticos		

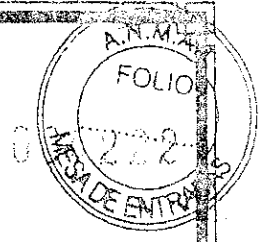
4. La desviación promedio de los residuales (absorbancias del estándar recalculadas con la curva ajustada) debe estar entre -10 % y 10 %, con un margen máximo de 20 %.

La muestra de prueba es válida si se cumplen los siguientes criterios:

1. El coeficiente de correlación para cada muestra es $\geq 0,990$.
2. El coeficiente de variación del resultado final promedio para las muestras es ≤ 20 %.

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.48

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925





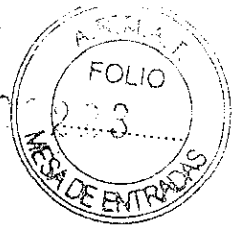
10.2.2 Control de Productos Intermedios




CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.Nr 15.148





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 1 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

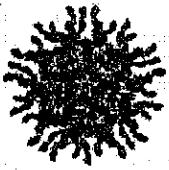
Índice

1	Banco de células Vero	3
1.1	Introducción	3
1.2	Lote 10-87 del banco de células Vero de la OMS como semilla celular	3
1.3	Banco celular maestro (BCM)	4
1.3.1	Especificaciones del banco celular maestro	4
1.3.2	Pruebas de control del banco celular maestro Esterilidad	6
1.3.3	Preparación del banco celular maestro	21
1.3.4	Medio de cultivo celular y equipos	22
1.3.5	Preparación del cultivo de pasaje de BCM o BCT del final de la producción	22
1.3.6	Datos de análisis de lotes del BCM	23
1.4	Banco celular de trabajo (BCT)	23
1.4.1	Especificaciones del banco celular de trabajo	23
1.4.2	Pruebas de control del banco celular de trabajo	24
1.4.3	Preparación del banco celular de trabajo (BCT)	26
1.4.4	Medio de cultivo celular y equipos	27
1.4.5	Datos de análisis de lotes del BCT del fabricante	27
2	Virus de siembra de la poliomielitis	28
2.1	Número de identificación de la cepa de producción	28
2.2	Genética del desarrollo	29
2.3	Lotes semilla de trabajo	29
2.3.1	Especificaciones de los lotes semilla de trabajo	30
2.3.2	Pruebas de control del cultivo celular	32
2.3.3	Pruebas de control en el lote semilla de trabajo	32
3	Medios de cultivo y aditivos	34
3.1	Medio de cultivo celular	34
3.1.1	Preparación del medio de cultivo celular	34
3.1.2	Especificaciones del medio de cultivo celular	37
3.2	Medio de cultivo del virus	37
3.2.1	Preparación del medio de cultivo del virus	37

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148



	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p align="center">IPV/NC/AR/09-12</p> <p align="center">Página 2 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

3.2.2 Especificaciones del medio de cultivo del virus..... 19

4 Materiales/reactivos utilizados durante la producción 44

5 Repaso de los reactivos biológicos utilizados en la producción 49

5.1 Reactivos biológicos 49

5.1.1 Banco de células Vero 49

5.1.2 Lotes semilla maestros y lotes semilla de trabajo..... 49

5.1.3 Suero de donante bovino 51

5.1.4 Suero fetal de ternera..... 52

5.1.5 Tripsina 52

5.2 Pasos de la producción que reducen el riesgo de agentes adventicios..... 52

5.2.1 Eliminación del virus por purificación..... 53

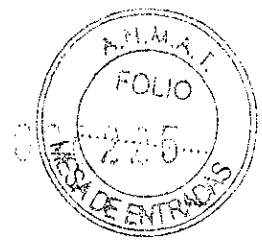
5.2.2 Inactivación del virus con formaldehído 53


5.3 Pruebas de control 53

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148





	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p align="center">IPV/NC/AR/09-12</p> <p align="center">Página 3 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

1 Banco de células Vero

1.1 Introducción

El banco de células utilizado para la multiplicación del virus de siembra es el banco de células Vero de la Organización Mundial de la Salud (OMS), suministrado por la Colección Europea de Cultivos Celulares Animales (ECACC, lote 10-87, pasaje 134) en 1990. Este lote se considera la semilla celular para la fabricación del banco celular maestro y de trabajo. La línea de células Vero es una línea celular continua (LCC) aislada del riñón de un mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*) a principios de los años sesenta. El aislamiento, la fabricación y la caracterización se describen en la sección 1.2 más adelante.

Este lote se subcultivó dos veces en el Instituto Nacional de Salud Pública y Protección Ambiental (RIVM) de los Países Bajos, en cultivos monocapa en MEM de Eagle suplementado con aminoácidos no esenciales, suero de ternera, suero fetal de ternera y antibióticos. Treinta ampollas de este subcultivo, con 10×10^6 células cada una, se congelaron a -135°C después de agregar 5 % de DMSO. Estas ampollas se han utilizado para preparar el banco celular maestro y el banco celular de trabajo correspondiente. Se han realizado pruebas de esterilidad y viabilidad de este lote. Los requisitos y la preparación del banco celular maestro y de trabajo se describen en las secciones 1.3 y 1.4, respectivamente.

1.2 Lote 10-87 del banco de células Vero de la OMS como semilla celular

Aislamiento y fabricación


La línea de células Vero fue aislada en 1962 por los doctores Yasumura y Kawakita a partir de cultivos del mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*) que se habían transformado espontáneamente en una línea celular continua.

En mayo de 1979, la OMS recibió a través de ATTC una ampolla de células Vero en el nivel de pasaje 124 (LCC 81), que sirvió para preparar un sistema de banco de células. En junio de 1979, se preparó una semilla primaria con nivel de pasaje 129. En septiembre/octubre de 1987,

CAIFA
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
D.N. 29378925
CAIFA SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 4 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

a partir de esta semilla, se preparó el banco de células Vero N.º 87-10 de la OMS con nivel de pasaje 134. Este banco de células se distribuyó a través de ATTC y de la ECACC, mediante la cual el RIVM recibió una ampolla en 1990. La información sobre la preparación de este banco de células y sobre los resultados de pruebas con este lote se incluyen en el apéndice IPVV.3.2.S.2.3: Banco de células de la OMS, de este módulo. Los resultados de las pruebas de tumorigenicidad se incluyen en el apéndice IPVV.3.2.S.2.3: Tumorigenicidad del banco de células Vero y en el Módulo 3.3: Referencias bibliográficas (Van Steenis, 1982; Levenbook, 1984).

Caracterización

La OMS empezó un exhaustivo programa de pruebas de control de calidad para el banco de células Vero de acuerdo con los "Requisitos para sustancias biológicas, N.º 37" (Serie de Informes Técnicos de la OMS, N.º 745, 1987).

En 1989, el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS resumió y analizó todos los resultados y concluyó que la semilla de células Vero era un sustrato aceptable para la producción de material biológico (consulte el apéndice IPVV.3.2.S.2.3: Sustrato de células Vero de la OMS).

El Centro de Evaluación Biológica e Investigación (CBER) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) también considera que las células Vero son un sustrato aceptable para la producción de células virales, siempre que las células Vero intactas residuales se eliminen de los productos (consulte el apéndice IPVV.3.2.S.2.3: Sustrato de células Vero de la OMS).

1.3 Banco celular maestro (BCM)

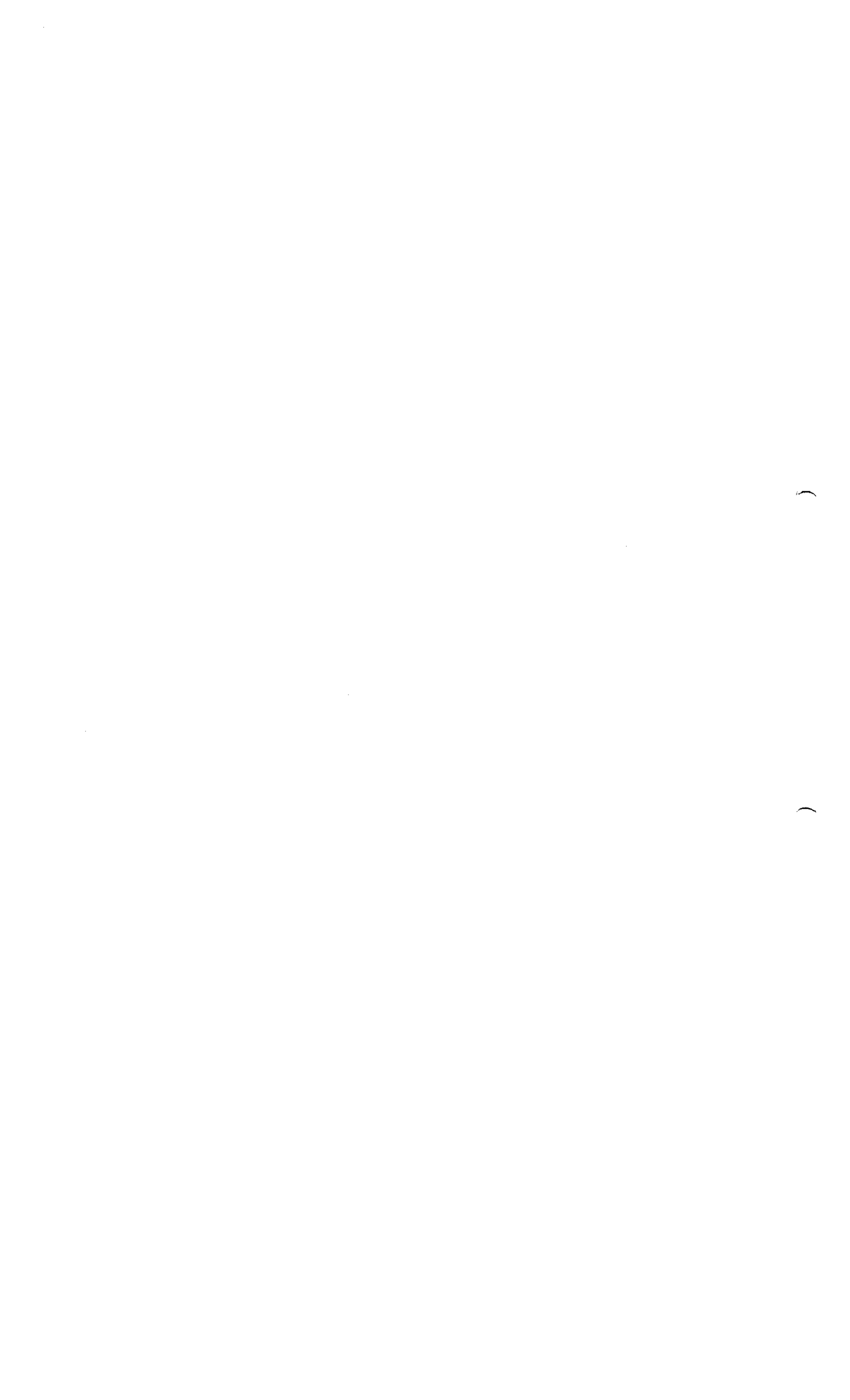
1.3.1 Especificaciones del banco celular maestro

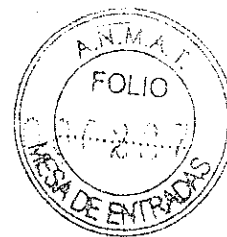
Tabla 1: *Especificaciones del banco celular maestro utilizado*


Especificación	Método	Requisito
Esterilidad	Esterilidad	Ningún crecimiento
Micoplasmas	Micoplasmas	Ningún crecimiento de micoplasmas

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
poderada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.148



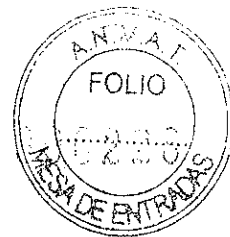



	<p align="center">Módulo 3. Calidad</p> <p align="center">3.2.S PRINCIPIO ACTIVO</p> <p align="center">Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.</p>	<p align="center">IPV/NC/AR/09-12</p> <p align="center">Página 5 de 54</p>
<p>3.2.S.2.3. Control de materiales</p>		

Especificación	Método	Requisito
Morfología	Morfología por microscopía electrónica (ME) de	Células Vero
Identidad	Identidad/pureza por análisis de huella genética de ADN	Células Vero
Identidad	Análisis de isoenzimas	Células Vero
Agentes extraños	Prueba de detección de agentes extraños	
- ECP		Ningún efecto citopatogénico
- HAD		No se detecta hemadsorción
- Células de riñón de conejo		No se detecta el virus del herpes B
- Células Vero		No se detectan agentes extraños
- Células de <i>Cercopithecus</i>		No se detecta SV40
- Células MRC5		No se detectan agentes extraños
<p align="center"><i>Se deben realizar las siguientes pruebas en un nivel de pasaje más alto</i></p>		
Cocultivo	Cocultivo	No se detectan virus externos
- Prueba en ratones lactantes	- Prueba en ratones lactantes	No se detectan virus externos
- Prueba en ratones adultos	- Prueba en ratones adultos	No se detectan virus externos
- Prueba en huevos LPE	- Prueba en huevos LPE	No se detectan virus externos
- Prueba en células de <i>Cercopithecus</i>	- Prueba en células de <i>Cercopithecus</i>	No se detectan virus externos
<p align="center"><i>Se deben realizar las siguientes pruebas en un nivel de pasaje 156*</i></p>		

CAIF
 Compañía Argentina de
 Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925
CAIF SA
 Dra. Bernarda Belay
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.148





	Módulo 3. Calidad 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO Mezclas monovalentes de la vacuna antipoliomielítica inactivada, Bilthoven Biologicals B.V.	IPV/NC/AR/09-12 Página 6 de 54
3.2.S.2.3. Control de materiales		

Especificación	Método	Requisito
Retrovirus: - Transcriptasa inversa - Microscopía electrónica	Retrovirus: - Ensayo de transcriptasa inversa potenciada por el producto (PERT) - Morfología por microscopía electrónica de transmisión	No se detectan retrovirus
Agentes extraños: VIS	RCP	No se detecta VIS
Agentes extraños: STLV	RCP	No se detecta STLV
Tumorigenicidad (in vivo)	Prueba de tumorigenicidad	Cumple con la Ph. Eur.

* El BCM tiene un nivel de pasaje 141 y el banco celular de trabajo tiene un nivel de pasaje 143. La producción tiene un máximo de 3 pasajes. El pasaje 156 se puede considerar un nivel alto de pasaje.

Antes de su uso, la viabilidad del BCM se monitorea mediante el recuento de la cantidad de células vivas después del descongelamiento en relación con la cantidad de células presentes antes del almacenamiento. Esta viabilidad debe ser del 50 % como mínimo.

1.3.2 Pruebas de control del banco celular maestro

Esterilidad

Consulte el Módulo 3.2.S.4.2: Procedimientos analíticos. Dos recipientes o el 1 % del banco de células se someten a pruebas en un mínimo de 10 ml de cada medio.

Micoplasmas

Consulte el Módulo 3.2.S.2.4: Control de pasos críticos y productos intermedios.

Morfología por microscopía electrónica (ME) de transmisión

Fundamento

CAIF
Compañía Argentina de
Investigaciones Farmacéuticas S.A.
Dra. María Bernarda Belay
Aporerada
DNI 29378925

CAIF SA
Dra. Bernarda Belay
Co-Directora Técnica
M.N. 15.146

