



Para ver la lista de abreviaturas: consulte la sección 2.3 Resumen general de calidad, introducción.

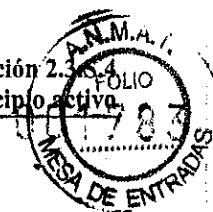
## 1 Especificaciones

En la tabla 1 se encuentra una lista de especificaciones del principio activo para la toxina diftérica purificada (PDT). Estas especificaciones cumplen con la parte del toxoide purificado a granel que se menciona en la monografía 0443, edición vigente, de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), "Vacuna contra la difteria (adsorbida)" y en la serie TRS 800 de la OMS, Anexo 2, "Requisitos para las vacunas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y combinadas (adsorbidas)".

Tabla 1: Especificaciones para el toxoide diftérico purificado

Prueba	Requerida por	Método	Criterio de aceptación
Título de floculación	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Conforme a Ph. Eur. 2.7.27, edición vigente, prueba de Ramon Floculación visible y comparación con una referencia calibrada	Para calcular la pureza antigénica
Contenido de nitrógeno proteico	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Ph. Eur. 2.5.9, edición vigente, y Ph. Eur. 2.5.33, edición vigente, método 7.A Método Kjeldahl después de la precipitación de proteínas con ácido tricloroacético y mineralización con ácido sulfúrico	Para calcular la pureza antigénica
Pureza antigénica	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Cálculo: valor obtenido mediante la proporción entre título de floculación y contenido de nitrógeno proteico.	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico
Contenido de formaldehído libre	/	Método colorimétrico, de Ph. Eur. 2.4.18, edición vigente Espectrofotometría UV visible (método Nash)	Para información (utilizado para la formulación en el producto final a granel cuando corresponda)
Prueba de esterilidad	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Ph. Eur. 2.6.1, edición vigente Filtración por membrana	Sin crecimiento microbiano
Ausencia de toxina (toxicidad específica)	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Ph. Eur. 0443, edición vigente: Inoculación en células Vero	Sin efecto citotóxico
Irreversibilidad del toxoide	Ph. Eur. 0443, edición vigente TRS 800	Ph. Eur. 0443, edición vigente: Inoculación en células Vero	Sin efecto citotóxico





## 2 Procedimientos analíticos

Se proporciona un resumen de los procedimientos analíticos de los métodos que no se describen en la Ph. Eur. Para determinar la pureza antigénica, el valor se calcula dividiendo el título de floculación entre el contenido de nitrógeno proteico de la muestra (expresado en Lf/mg de nitrógeno proteico).

### 2.1 Contenido de formaldehído libre

Esta prueba se basa en el método de Nash T., Biochem. J., 1953, 55 (416-421) (método colorimétrico / espectrofotometría UV visible). La prueba difiere del método 2.4.18 de la Ph. Eur., edición vigente, puesto que el método aplicado corresponde a un análisis con un rango de calibración adaptado.

El formaldehído da un compuesto amarillo (3,5-diacetil-1,4-dihidrolutidina) mediante la adición de acetil acetona y en presencia de un exceso de sales de amoníaco. Este compuesto de color luego se analiza mediante espectrofotometría (413 nm). La intensidad de la coloración es proporcional a la cantidad de formaldehído presente en la muestra.

## 3 Validación de los procedimientos analíticos

Se presentan los resúmenes de validación de los procedimientos analíticos no descritos o realizados conforme a la Ph. Eur.

### 3.1 Contenido de formaldehído libre

El análisis del contenido de formaldehído se validó en cuanto a su linealidad, exactitud y precisión. El contenido de formaldehído libre se determina mediante una reacción colorimétrica, la cual mide la absorción espectrofotométrica a 413 nm de un complejo de color obtenido del formaldehído. Dado que la absorción en esta longitud de onda no es específica para ese complejo de color, no fue posible evaluar la especificidad. El estudio reveló que la prueba es válida para analizar el PDT.

## 4 Análisis de lote

En la tabla 2 se presenta la descripción de 3 lotes de PDT y los resultados de cada lote se presentan en la tabla 3. Estos lotes se eligieron al azar para usarse en estudios clínicos y son representativos de los lotes destinados a la comercialización.





Tabla 2: Descripción de los lotes clínicos de toxoide diftérico purificado

Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (litros)	Planta de producción	Utilización
FA293606	19 nov 2007	109,23	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA293607	03 dic 2007	118,91	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA320479	08 sept 2008	110,10	Marcy l'Etoile	Lote de producción

Tabla 3: Datos de análisis de lote de toxoide diftérico purificado

Prueba	Criterio de aceptación	FA293606	FA293607	FA320479
Título de floculación (Lf/ml)	Para calcular la pureza antigénica	5500	5500	5500
Contenido de nitrógeno proteico (mg/ml)	Para calcular la pureza antigénica	3,32	3,27	3,01
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	1657	1682	1827
Contenido de formaldehído libre (µg/ml)	Para información *	32,51	24,78	37,64
Prueba de esterilidad	Sin crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple
Ausencia de toxina	Sin efecto citotóxico	Negativa	Negativa	Negativa
Irreversibilidad del toxoide	Sin efecto citotóxico	Negativa	Negativa	Negativa

\* Utilizado para la formulación en el producto final a granel (cuando corresponda)

## 5 Justificación de las especificaciones

### 5.1 Título de floculación

El título de floculación se determina según el método 2.7.27 de la Ph. Eur., edición vigente, a fin de calcular la pureza antigénica.

### 5.2 Contenido de nitrógeno proteico

El contenido de nitrógeno proteico se basa en la Ph. Eur. 2.5.9, edición vigente, y 2.5.33, edición vigente, y se determina para calcular la pureza antigénica.

### 5.3 Pureza antigénica

La pureza antigénica se analiza según los requisitos de la monografía 0443 de la Ph. Eur., edición vigente, y la serie TRS 800 de la OMS, Anexo 2, a fin de evaluar la pureza del PDT.





#### 5.4 Contenido de formaldehído libre

El contenido de formaldehído libre está basado en la Ph. Eur. 2.4.18, edición vigente, y se determina para ajustar la cantidad de formaldehído que deba agregarse durante la formulación del producto final a granel (cuando corresponda).

#### 5.5 Esterilidad

La prueba de esterilidad se realiza según los requisitos de la monografía 0443 de la Ph. Eur., edición vigente, la serie TRS 800 de la OMS, Anexo 2, y conforme al método 2.6.1 de la Ph. Eur., edición vigente. Esta prueba evalúa la esterilidad del principio activo.

#### 5.6 Ausencia de toxina (toxicidad específica)

La ausencia de toxina se analiza según los requisitos de la monografía 0443 de la Ph. Eur., edición vigente, y la serie TRS 800 de la OMS, Anexo 2. La finalidad de esta prueba es evaluar la seguridad del principio activo.

#### 5.7 Irreversibilidad del toxoide


La irreversibilidad del toxoide se analiza según los requisitos de la monografía 0443 de la Ph. Eur., edición vigente, y la serie TRS 800 de la OMS, Anexo 2. La finalidad de esta prueba es evaluar la seguridad del principio activo.






### 3.2.S.2.3

#### Lista y Controles de Materiales - Tetánico

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANGRE PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
PROCESADO  
SANGRE PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

### Lista y controles de materiales

#### Índice

Lista de tablas .....	2
1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i> .....	3
2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina tetánica .....	4
3 Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico .....	6
4 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del toxoide tetánico purificado .....	8
4.1 Sulfato de amonio .....	8
4.2 Antiespumante .....	9
4.3 Etanol anhidro .....	10
4.4 Ácido pirídico 2,6-dicarboxílico .....	11
4.5 Uracilo.....	12





### Lista de tablas

Tabla 1: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea .....3

Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con los procedimientos internos .....3

Tabla 3: Materiales utilizados en la fermentación y cosecha de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea .....4

Tabla 4: Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con especificaciones internas .....5

Tabla 5: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación, analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea .....6

Tabla 6: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico y analizados de acuerdo con especificaciones internas .....7

Tabla 7: Especificaciones internas para el sulfato de amonio .....8

Tabla 8: Especificaciones internas para el antiespumante .....9

Tabla 9: Especificaciones internas para el etanol anhidro .....10

Tabla 10: Especificaciones internas para el ácido pirídico 2,6-dicarboxílico .....11

Tabla 11: Especificaciones internas para el uracilo .....12

10

11



Lista de abreviaturas: consulte la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

## 1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de *Clostridium tetani*

Los materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea**

Material	Monografía de la Ph. Eur.	Uso	Etapas de producción
Agua purificada	0008	Solución de leche desnatada	Liofilización de lotes de siembra maestros y de trabajo
		Caldo de tioglicolato con extracto de carne	Cultivo de lotes de siembra maestros
		Caldo de tioglicolato-resazurina (sin extracto de carne)	Cultivo de lotes de siembra de trabajo

Los materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con los procedimientos internos se presentan en la tabla 2.

**Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con los procedimientos internos**

Material	Uso	Etapas de producción
Leche desnatada*	Solución de leche desnatada	Liofilización de lotes de siembra maestros y de trabajo
Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)*	Cultivo	Cultivo de MSL†
Caldo de tioglicolato-resazurina (sin extracto de carne)*	Cultivo	Cultivo de MSL † y cultivo de WSL

\* Material de origen animal: consulte la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales fuente y de inicio de origen biológico.

† Los siguientes cultivos de lotes de siembra maestros se prepararán con caldo de tioglicolato-resazurina (sin extracto de carne). Como la proteína tetánica puede provenir del lote de siembra maestro (MSL 22.10.91) preparado antes de este cambio aprobado (consulte 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración), en esta tabla se presentan ambos caldos de tioglicolato.





## 2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina tetánica

Los materiales utilizados en la fermentación y cosecha de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 3.

**Tabla 3: Materiales utilizados en la fermentación y cosecha de *Clostridium tetani* y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea**

Material	Monografía de la Ph. Eur.	Uso	Etapas de producción
Biotina	1073	Medio Massachusetts	Etapa 3: 2º precultivo Etapa 4: 3º precultivo Etapa 5: cultivo industrial
Pantotenato de calcio (B5)	0470		
Ácido clorhídrico concentrado (HCl)	0002		
Cianocobalamina	0547		
Fosfato disódico dodecahidrato (12H <sub>2</sub> O)	0118		
Sulfato ferroso, 7 H <sub>2</sub> O	0083		
Glucosa anhidra	0177		
L-cistina	0998		
L-tirosina*	1161		
Sulfato de magnesio, 7H <sub>2</sub> O	0044		
Fosfato monopotásico	0920		
Agua purificada	0008		
Clorhidrato de piridoxina (B6)	0245		
Riboflavina (B2)	0292		
Cloruro de sodio (NaCl)	0193		
Hidróxido de sodio (NaOH)	0677		
Clorhidrato de tiamina (B1)	0303		
Carbón vegetal	0313†		
Cloruro de sodio (NaCl)	0193	Lisis celular	Etapa 6b: adición de cloruro de sodio y citrato de sodio
Citrato de sodio	0412		
Agua purificada	0008	Diafiltración	Etapa 7c: diafiltración frente a agua purificada

\* Material de origen animal: consulte la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales fuente y de inicio de origen biológico.

† Salvo la prueba de potencia de adsorción cuyo límite se adapta (≥ 14,5 % p/p).

