



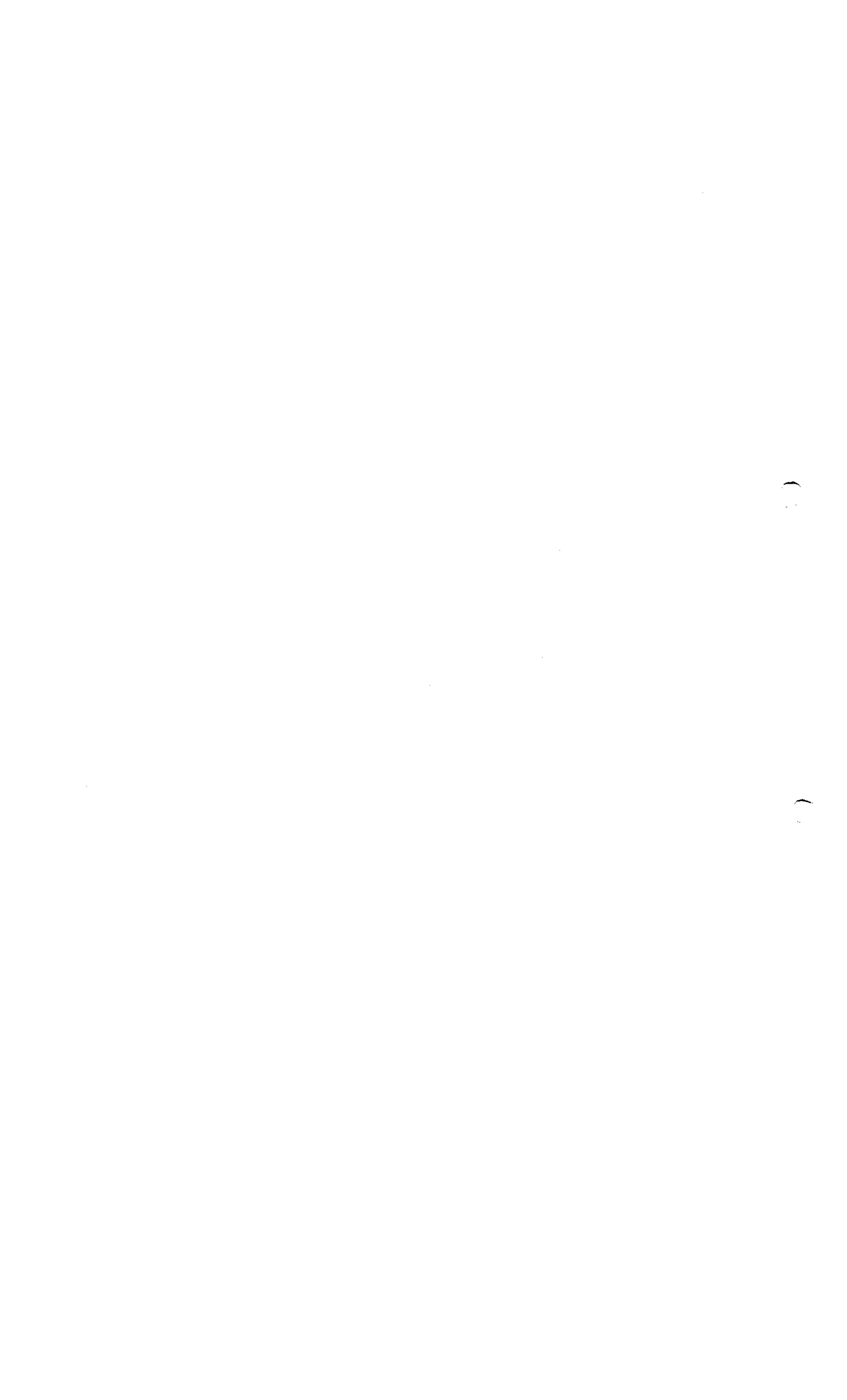


2.3.S.4

Control del Principio Activo - Tetánico


ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A

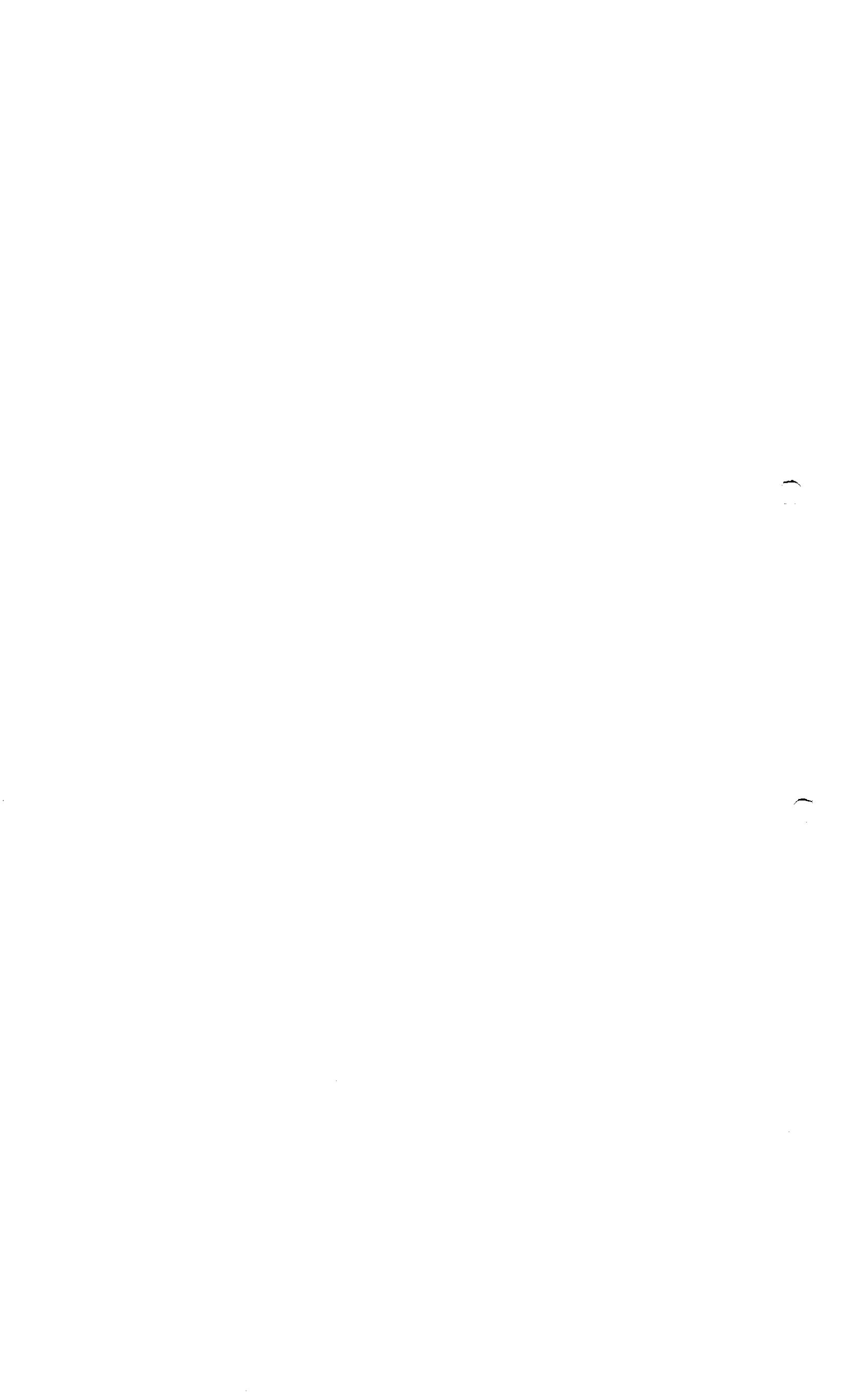




Sección 2.3.S.4 Control del principio activo

Índice

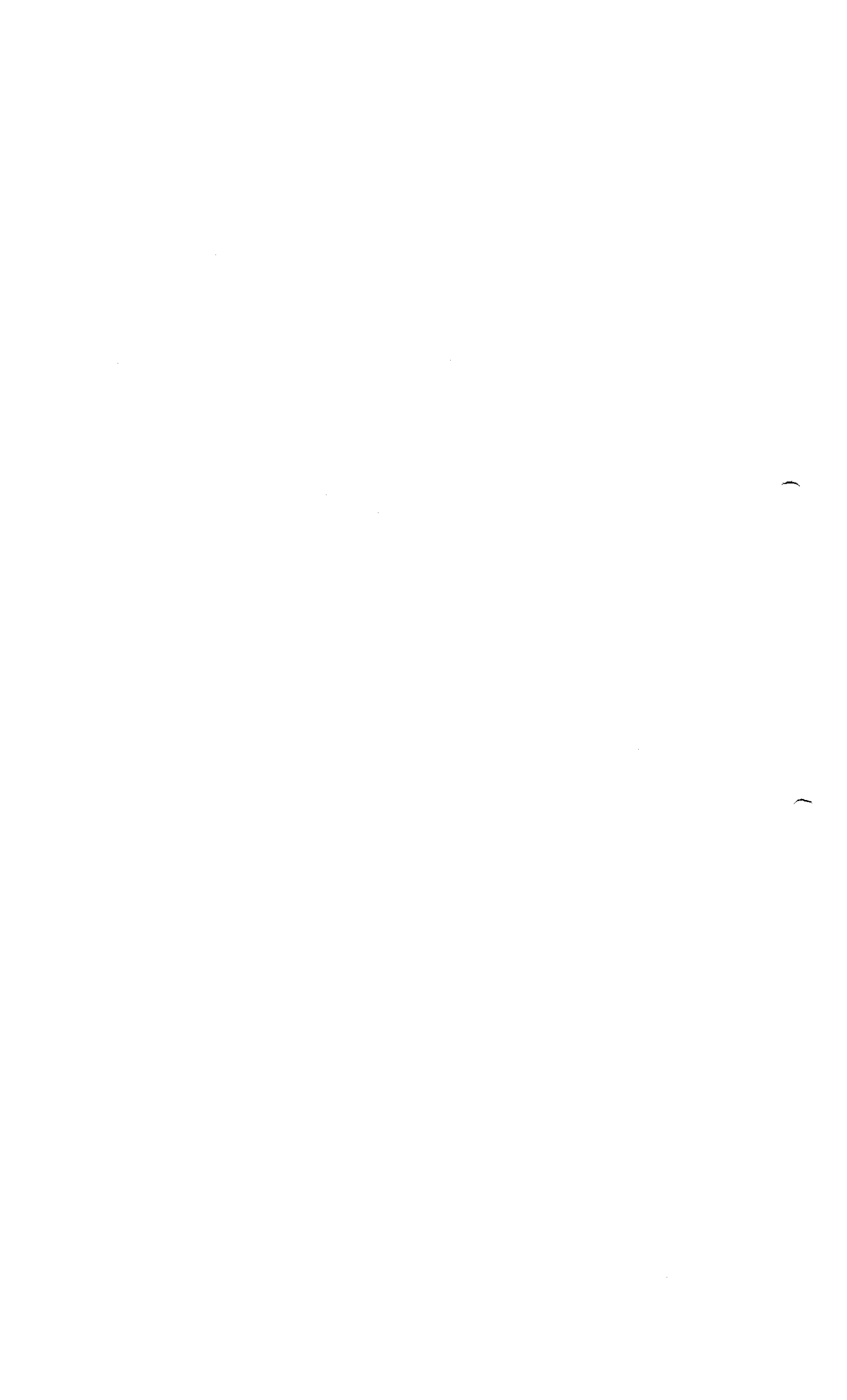
Lista de tablas	2
1 Especificaciones	3
2 Procedimientos analíticos	4
2.1 Contenido de formaldehído libre	4
3 Validación de los procedimientos analíticos	4
3.1 Contenido de formaldehído libre	4
4 Análisis de lotes.....	4
4.1 Lotes de uniformidad utilizados en la elaboración del producto medicinal formulado optimizado	4
4.2 Datos de calidad de los lotes de uniformidad	5
4.3 Lotes de producción actuales	6
4.4 Datos de calidad de los lotes de producción actuales	6
5 Justificación de las especificaciones.....	7
5.1 Título de floculación	7
5.2 Contenido de nitrógeno proteico.....	7
5.3 Pureza antigénica	7
5.4 Contenido de formaldehído libre	7
5.5 Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.....	7
5.6 Ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide	7





Lista de tablas

Tabla 1: Especificaciones para el toxoide tetánico purificado	3
Tabla 2: Descripción de 3 lotes clínicos de PTT	5
Tabla 3: Datos de los análisis de los lotes de PTT utilizados en estudios clínicos	5
Tabla 4: Descripción de 3 lotes de PTT actuales de producción.....	6
Tabla 5: Datos de los análisis de los tres lotes de producción actuales.....	6



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

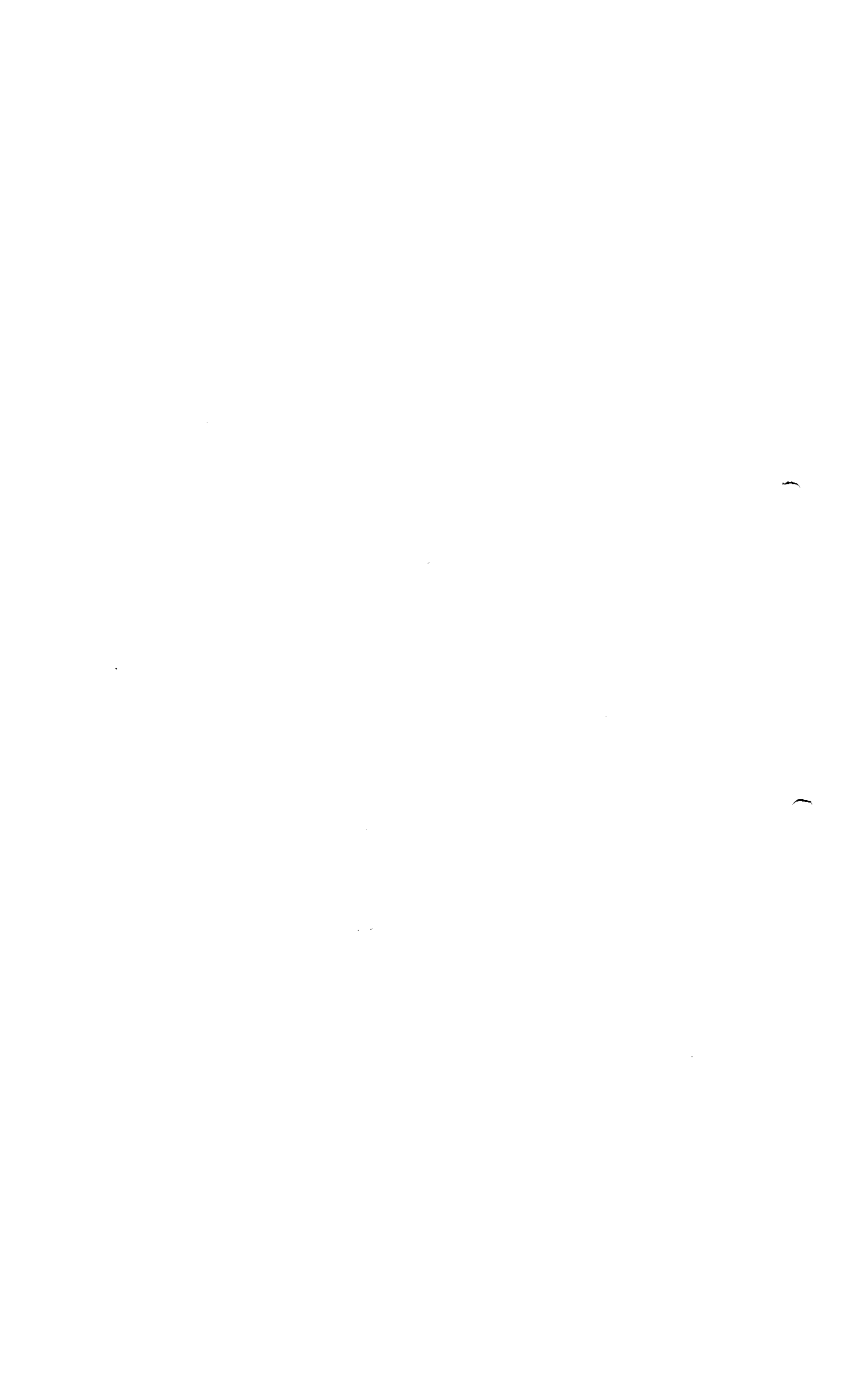
1 Especificaciones

En la Tabla 1 se encuentra una lista de especificaciones del principio activo para el toxoide tetánico purificado (PTT).

Estas especificaciones cumplen con la parte de la Ph. Eur. referida al toxoide purificado a granel, monografía 0452 "vacuna antitetánica (adsorbida)" y con el TRS 800, parte 2 (toxoides tetánicos) de la OMS.

Tabla 1: Especificaciones para el toxoide tetánico purificado

Pruebas	Requerido por	Métodos	Criterios de aceptación
Título de floculación	Ph.Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 2.7.27, edición actual Prueba de Ramon Floculación visible y comparación con una referencia calibrada.	Para cálculo de Pureza antigénica
Contenido de nitrógeno proteico	Ph.Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 2.5.9, edición actual y Ph. Eur. 2.5.3.3, edición actual, método 7.A Método de Kjeldahl después de la precipitación de proteínas por ácido tricloroacético y mineralización por ácido sulfúrico.	Para cálculo de Pureza antigénica
Pureza antigénica	Ph.Eur. 0452, edición actual TRS 800	Cálculo: valor obtenido mediante la razón entre el título de floculación y el contenido de nitrógeno proteico.	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico
Contenido de formaldehído libre	/	Método colorimétrico Visible a la espectrofotometría UV (método de Nash)	Para información (se utiliza para la formulación en el producto final a granel, cuando se considera apropiado)
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 2.6. 1, edición actual Filtración por membrana	No se observa crecimiento microbiano
Ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 0452, edición actual: inyección en cobayos	Conforme a la Ph. Eur. No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 93% de supervivencia.





2 Procedimientos analíticos

Se proporciona un resumen de los procedimientos analíticos para 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 / visible a la espectrofotometría UV). La prueba difiere del método 2.4.18 de la Ph. Eur., edición actual, puesto que el método aplicado corresponde a un análisis, con un rango de calibración adaptado.

El formaldehído produce un compuesto amarillo (3,5-diacetil-1,4-dihidrolutidina) mediante la adición de acetilacetona y en presencia de un exceso de sales de amoníaco. Este compuesto de color se analiza después por medio de espectrofotometría (413 nm). La intensidad del color generado es proporcional a la cantidad de formaldehído presente en la muestra.

3 Validación de los procedimientos analíticos

Se proporcionan resúmenes de validación para las pruebas que no se describen en la Ph. Eur.

3.1 Contenido de formaldehído libre

Se validó el análisis del contenido de formaldehído en cuanto a su linealidad, exactitud y precisión. El contenido de formaldehído libre se determina por reacción colorimétrica, la cual mide la absorción espectrofotométrica a 413 nm de un complejo de color que se deriva del formaldehído. Dado que la absorción a esta longitud de onda no es específica para ese complejo de color, no se puede evaluar la especificidad. El estudio mostró que el método es válido para medir el formaldehído libre en el PTT.

4 Análisis de lotes

4.1 Lotes de uniformidad utilizados en la elaboración del producto medicinal formulado optimizado

La descripción de 3 lotes de toxoide tetánico purificado (PTT) se presenta en la Tabla 2. Estos lotes se utilizaron en la producción de la formulación optimizada de los lotes de producto medicinal incluidos en los estudios clínicos. Se eligieron al azar y son representativos de los lotes destinados a la comercialización.

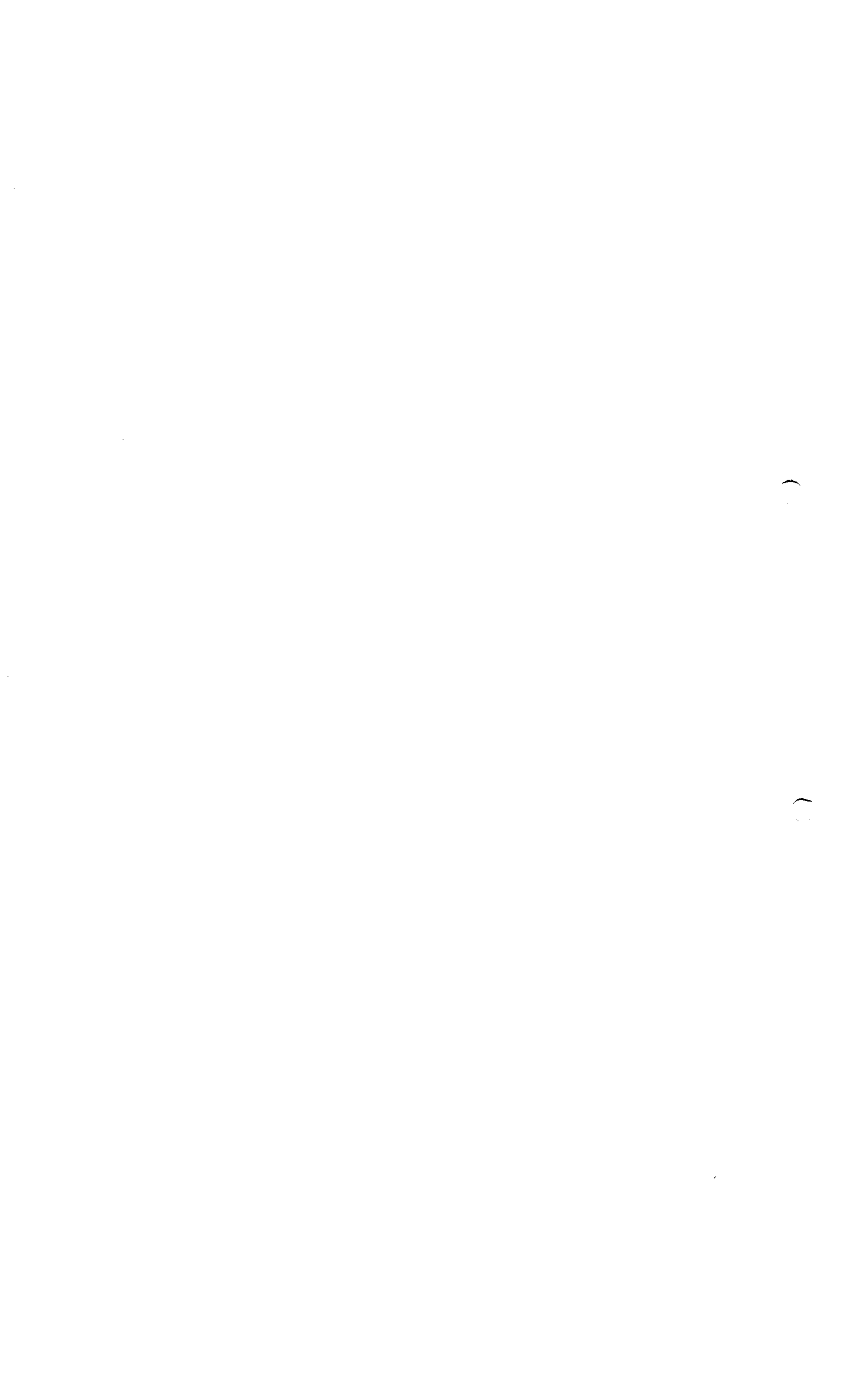




Tabla 2: Descripción de 3 lotes clínicos de PTT

Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)	Planta de producción	Uso
FA269112	05 Mar 2007	71,19	Marcy l'Etoile	Lote de uniformidad
FA276217	04 Jun 2007	40,90	Marcy l'Etoile	Lote de uniformidad
FA309471	19 May 2008	62,50	Marcy l'Etoile	Lote de uniformidad

4.2 Datos de calidad de los lotes de uniformidad

Los resultados del control de calidad de 3 lotes de uniformidad de PTT se presentan en la Tabla 3

Tabla 3: Datos de los análisis de los lotes de PTT utilizados en estudios clínicos

Pruebas	Criterios de aceptación	FA269112	FA276217	FA309471
Título de floculación (Lf/mL)	Para calcular la pureza antigénica	5000	5000	4500
Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)	Para calcular la pureza antigénica	4,11	4,91	2,60
Pureza antigénica	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico	1217	1018	1731
Contenido de formaldehído libre (µg/mL)	Para información (se utiliza para la formulación en el producto final a granel, cuando se considera apropiado)	58,19	62,62	37,23
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica*	Negativo	Cumple	Cumple	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico*	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple

* Ambas pruebas se separaron cuando se controlaron estos lotes. Ahroa, como se indica en la sección 3.2.S.4.1-Especificaciones ambas pruebas se recolectan. Vea 3.2.S.4.5-Justificación de las especificaciones, para la justificación.



4.3 Lotes de producción actuales

La descripción de 3 lotes industriales y actuales de toxoide tetánico purificado (PTT) se presenta en la Tabla 4. Estos lotes se eligieron al azar y son representativos de los lotes de producción actuales.

Tabla 4: Descripción de 3 lotes de PTT actuales de producción

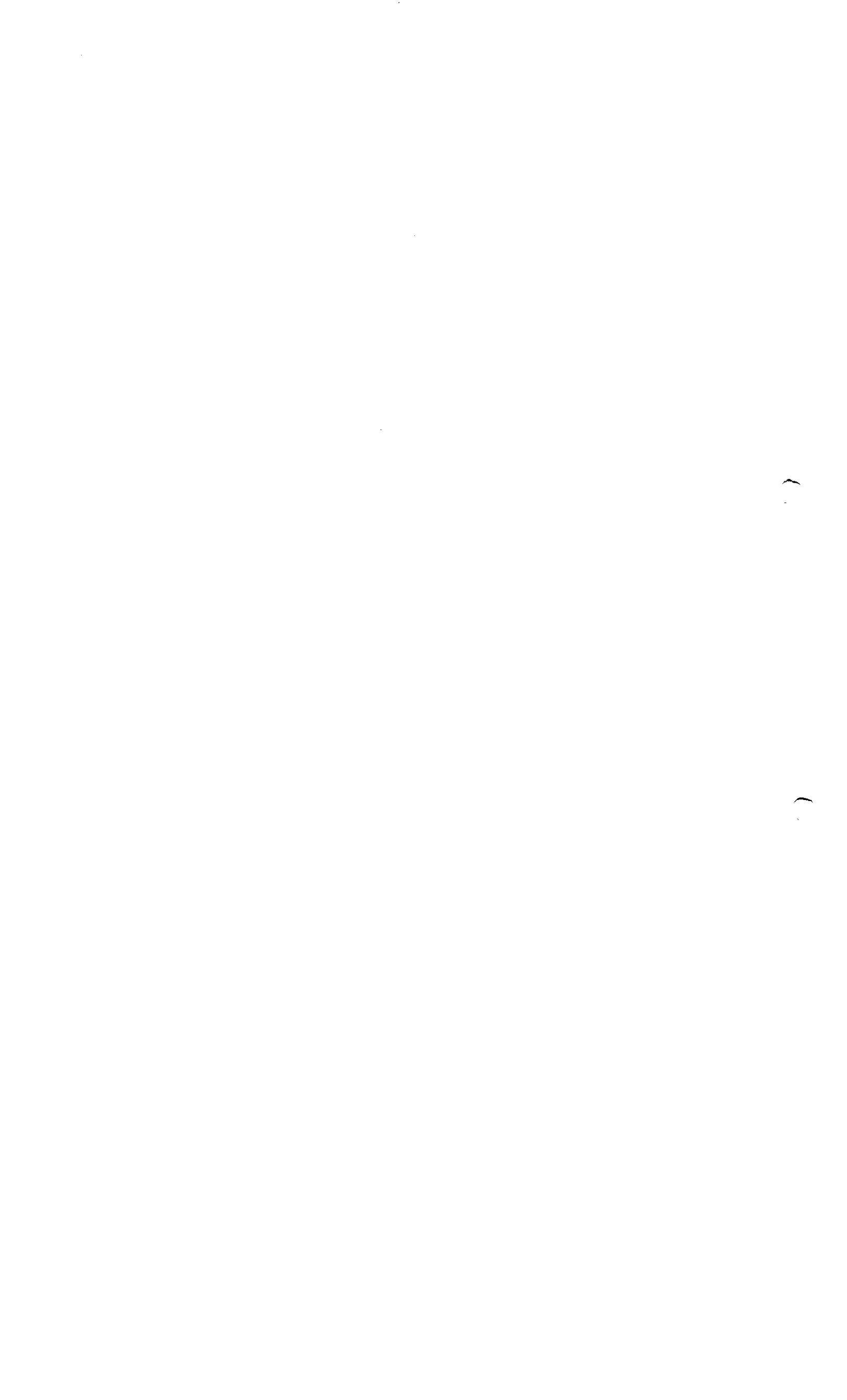
Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)	Planta de producción	Uso
FA349552	15 Jun 2009	76,60	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA362652	14 sep 2009	99,60	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA372078	(14 dic 2009.	87,20	Marcy l'Etoile	Lote de producción

4.4 Datos de calidad de los lotes de producción actuales

Los resultados del control de calidad de 3 lotes actuales de PTT se presentan en la Tabla 5

Tabla 5: Datos de los análisis de los tres lotes de producción actuales

Pruebas	Criterios de aceptación	FA349552	FA362652	FA372078
Título de flocculación (Lf/mL)	Para calcular la pureza antigénica	5500	5000	5500
Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)	Para calcular la pureza antigénica	3,75	3,85	3,77
Pureza antigénica	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico	1467	1299	1459
Contenido de formaldehído libre (µg/mL)	Para información (se utiliza para la formulación en el producto final a granel, cuando se considera apropiado)	59,63	60,67	52,36
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple
Ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide	Conforme a la Ph. Eur. No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 93% de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple





5 Justificación de las especificaciones

Estas especificaciones para la PTT cumplen con la parte de la Ph. Eur. referida al toxoide purificado a granel monografía 0452 "vacuna antitetánica (adsorbida)" y con el TRS 800, parte 2 (toxoides tetánicos) de la OMS.

5.1 Título de floculación

El título de floculación se determina para calcular la pureza antigénica, de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. prueba general 2.7.27, como lo exige la Ph. Eur. en la monografía 0452.

5.2 Contenido de nitrógeno proteico

El contenido de nitrógeno proteico se determina para calcular la pureza antigénica, basada en la Ph. Eur. 2.5.9 y 2.5.33 (método 7.A), como lo exige la Ph. Eur. en la monografía 0452.

5.3 Pureza antigénica

La especificación se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. monografía 0452, y permite evaluar la pureza del toxoide tetánico purificado.

5.4 Contenido de formaldehído libre

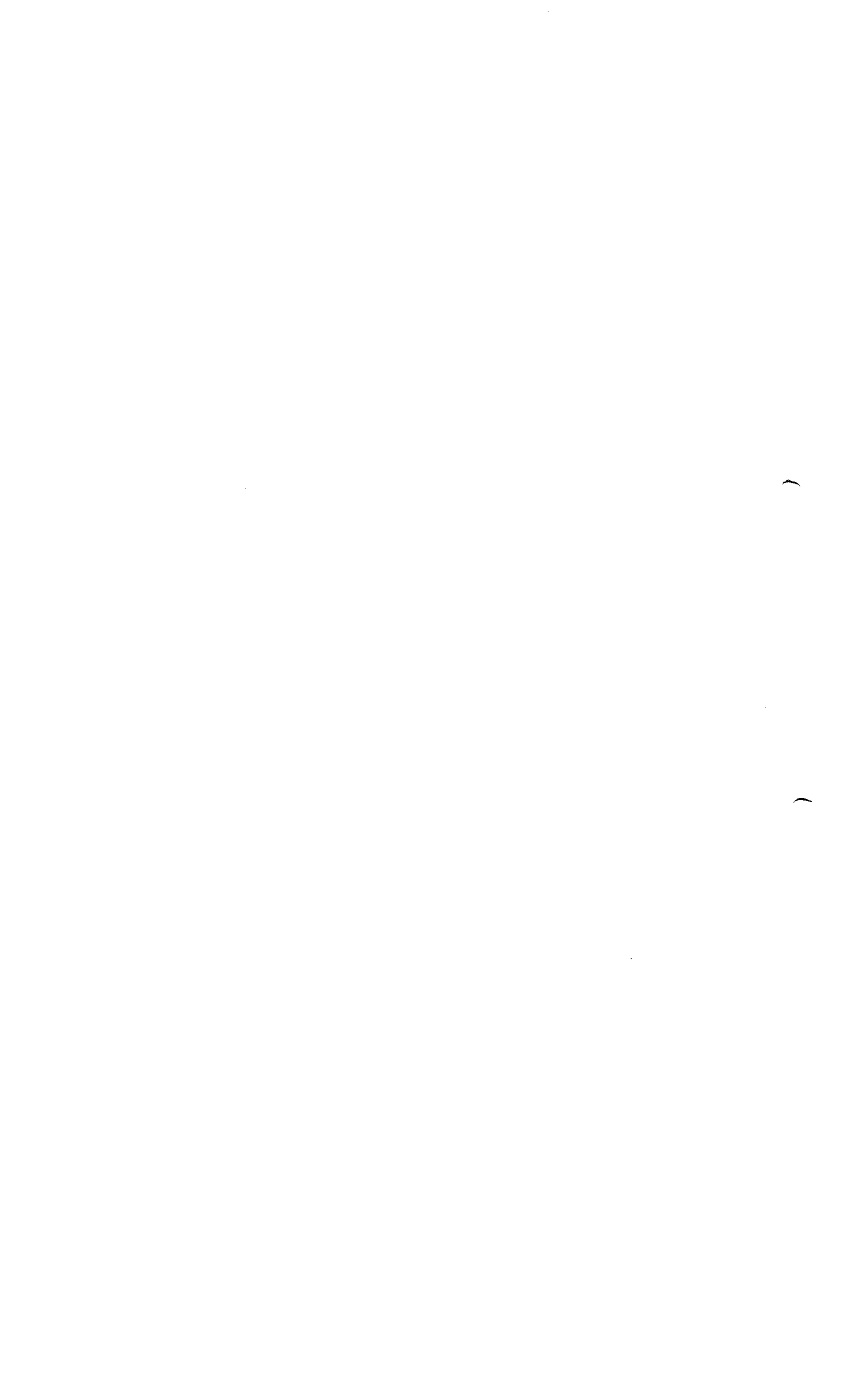
El contenido de formaldehído libre se determina y se tiene en cuenta para ajustar la cantidad de formaldehído que se debe añadir durante la formulación del producto final a granel donde corresponda.

5.5 Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica

La especificación se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur.

5.6 Ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide

La especificación se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. monografía 0452. La ausencia de prueba de toxina corresponde también a la prueba de toxicidad específica.



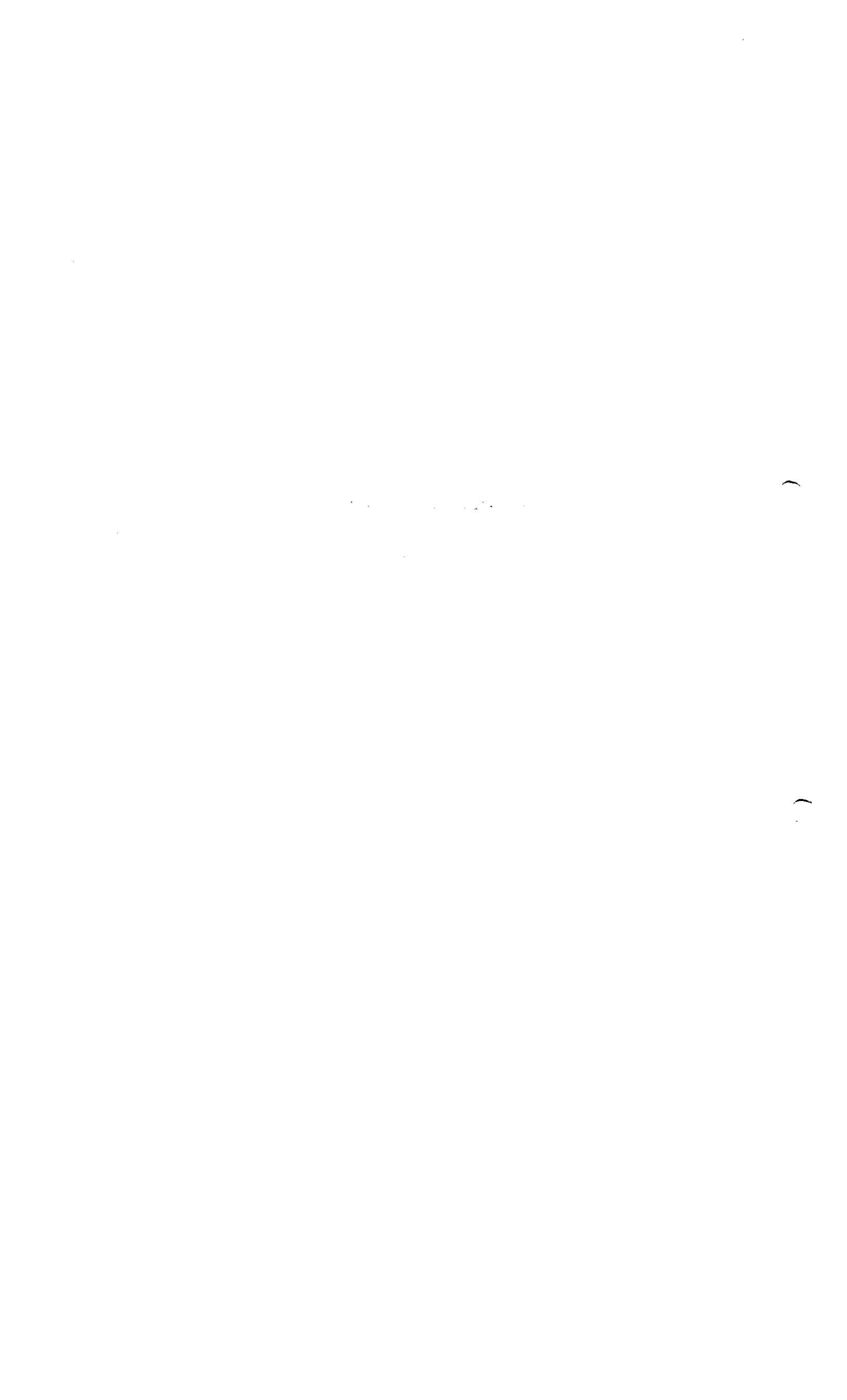


3.2.S.2.3

Lista y Controles de Materiales - FHA PTxd


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANO PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANO PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

Lista y control de materiales

Índice

Lista de tablas	2
1 Materiales utilizados durante la producción de los lotes de siembra de <i>Bordetella pertussis</i>	3
2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de <i>Bordetella pertussis</i>	4
3 Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA	7
4 Materiales utilizados en los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica	10
5 Materiales utilizados en la adsorción del toxoide pertúsico purificado nativo y de la FHA purificada nativa en hidróxido de aluminio y que se analizaron según la Farmacopea Europea	12
6 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración de los graneles de la vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes	13
6.1 Antiespumante	14
6.2 Glutamato de sodio	14
6.3 Peptona de trigo	15
6.4 Glutación	16
6.5 Solución de hidróxido de sodio al 30 %	17
6.6 Sefarosa 4B activada con CNBr	18
6.7 Hidroxiapatita	19
6.8 Sulfato de amonio	20
6.9 Glutaraldehído	21





Lista de tablas

Tabla 1: Materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de <i>Bordetella pertussis</i> y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea	3
Tabla 2: Materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de <i>Bordetella pertussis</i> y que se analizaron conforme a los procedimientos internos	4
Tabla 3: Materiales que se utilizaron durante la fermentación y cosecha de la <i>Bordetella pertussis</i> y que se analizaron conforme a la Farmacopea Europea	5
Tabla 4: Materiales que se utilizaron durante la fermentación y cosecha de la <i>Bordetella pertussis</i> y que se analizaron conforme a las especificaciones internas	6
Tabla 5: Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA, analizados según la Farmacopea Europea	7
Tabla 6: Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA y que se analizaron según las especificaciones internas	9
Tabla 7: Materiales utilizados durante los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron según la Farmacopea Europea	10
Tabla 8: Materiales utilizados durante los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron según las especificaciones internas	11
Tabla 9: Materiales utilizados en la adsorción del toxoide pertúsico purificado nativo y de la FHA purificada nativa en hidróxido de aluminio y que se analizaron según la Farmacopea Europea	12
Tabla 10: Especificaciones internas para antiespumante	14
Tabla 11: Especificaciones internas para el glutamato de sodio	14
Tabla 12: Especificaciones internas para la peptona de trigo	15
Tabla 13: Especificaciones internas para el glutatión	16
Tabla 14: Especificaciones internas para la solución de hidróxido de sodio al 30 %	17
Tabla 15: Especificaciones internas para la sefarosa 4B activada con CNBr	18
Tabla 16: Especificaciones internas para la hidroxiapatita	19
Tabla 17: Especificaciones internas para el sulfato de amonio	20
Tabla 18: Especificaciones internas para el glutaraldehído	21





Lista de abreviaturas: consulte 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Materiales utilizados durante la producción de los lotes de siembra de *Bordetella pertussis*

Los materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea

Material	Monografía de la Ph. Eur.	Uso	Etapas de producción
Agua purificada	Ph. Eur. 0008, edición actual	Solución de leche descremada	Lotes de presiembra maestra y de siembra de trabajo
		Caldo de tripcasa de soja	Lotes de siembra de trabajo
		Agar con solución de sangre ovina	Lotes de presiembra maestra y de siembra de trabajo
β -ciclodextrina	Ph. Eur. 1070, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Cloruro de calcio	Ph. Eur. 0015, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Ácido clorhídrico concentrado	0002	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
L-prolina	Ph. Eur. 0785, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Cloruro de magnesio hexahidratado	Ph. Eur. 0402, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Cloruro de potasio	Ph. Eur. 0185, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Fosfato de potasio dihidrogenado	Ph. Eur. 0920, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
Cloruro de sodio	Ph. Eur. 0193, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)
TRIS	Ph. Eur. 1053, edición actual	Medio básico SS-SAT	Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL)

