



Los materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de *Bordetella pertussis* que se analizaron conforme a los procedimientos internos se presentan en la tabla 2. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 6.

Tabla 2: Materiales que se utilizaron en la fabricación de los lotes de siembra de *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a los procedimientos internos

| Material | Uso | Etapas de producción |
|-------------------------------|--|---|
| Leche descremada* | Solución de leche descremada | Liofilización de los lotes de siembra |
| Tampón de casamino ácido* | Medio de cultivo bacteriano | Producción del lote de siembra maestro |
| Caldo de tripcasa de soja* | Medio de cultivo bacteriano (fuente comercial) | Recuperación del lote de siembra de trabajo (WSL) |
| Sangre ovina desfibrinada* | Medio de Bordet Gengou | Producción del lote de siembra |
| Hidrolizado ácido de caseína* | Medio SS-SAT | Recuperación del WSL |
| Glutamato de sodio | Medio básico SS-SAT | Recuperación del WSL |

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

2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de *Bordetella pertussis*

Los materiales que se utilizaron en la fermentación y cosecha de *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 3.

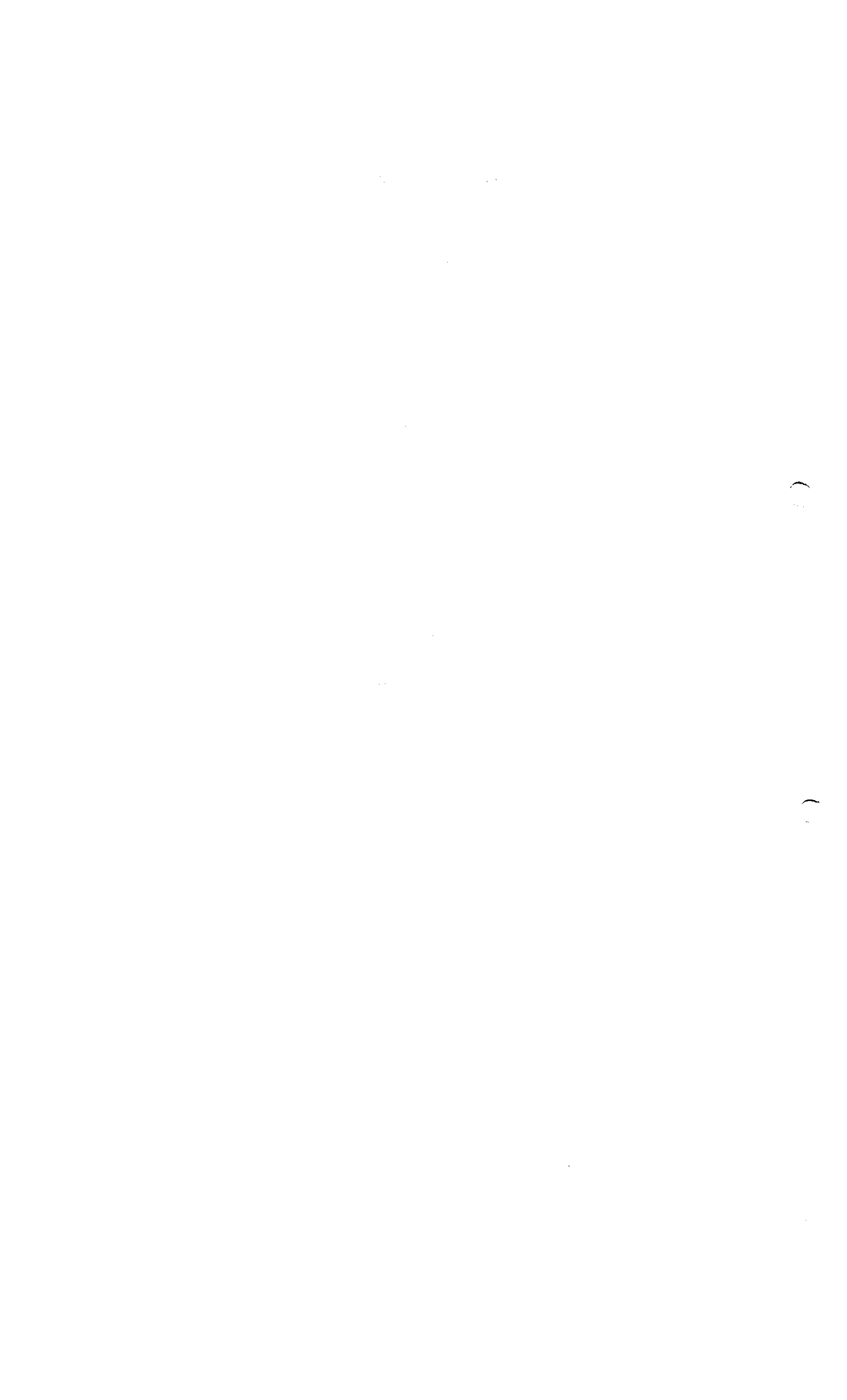
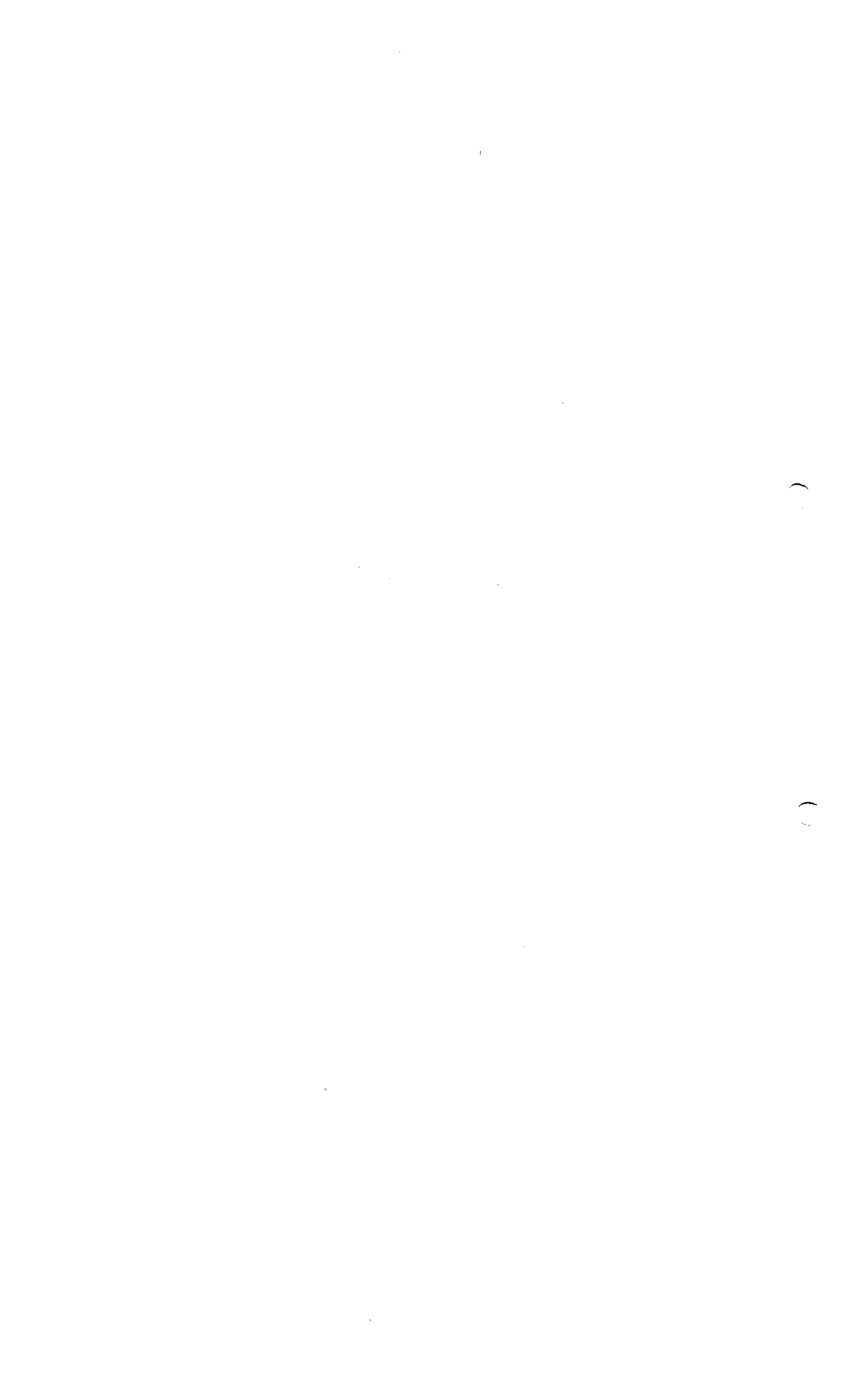


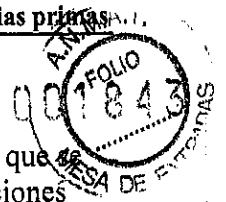


Tabla 3: Materiales que se utilizaron durante la fermentación y cosecha de la *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a la Farmacopea Europea

| Material | Monografía de la Ph. Eur. | Uso | Etapas de producción |
|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|
| β -ciclodextrina | Ph. Eur. 1070, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Agar | Ph. Eur. 0310, edición actual | Medio de Bordet Gengou | Etapas 1: 1º cultivo previo |
| Ácido ascórbico | Ph. Eur. 0253, edición actual | Solución suplementaria | Etapas 2 a 5: 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Cloruro de calcio | Ph. Eur. 0015, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Sulfato ferroso | Ph. Eur. 0083, edición actual | Solución suplementaria | Etapas 2 a 5: 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Glicerol | Ph. Eur. 0496, edición actual | Medio de Bordet Gengou | Etapas 1: 1º cultivo previo |
| Ácido clorhídrico, concentrado | Ph. Eur. 0002, edición actual | Medio básico SS-SAT; solución suplementaria | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| L-prolina | Ph. Eur. 0785, edición actual | Medio básico SS-SAT; solución de prolina | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Cloruro de magnesio hexahidratado | Ph. Eur. 0402, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Metilcelulosa | Ph. Eur. 0345, edición actual | Solución de metilcelulosa | Etapas 5: Cultivo industrial |
| Ácido nicotínico | Ph. Eur. 0459, edición actual | Solución suplementaria | Etapas 2 a 5: 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Cloruro de potasio | Ph. Eur. 0185, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Fosfato de potasio dihidrogenado | Ph. Eur. 0920, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Cloruro de sodio | Ph. Eur. 0193, edición actual | Medio de Bordet Gengou; Medio básico de SS-SAT; solución fisiológica tamponada | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Almidón de papa soluble* | Ph. Eur. 0355, edición actual | Medio de Bordet Gengou | Etapas 1: 1º cultivo previo |
| TRIS | Ph. Eur. 1053, edición actual | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: Fermentación: 1º, 2º, 3º, 4º cultivos previos; cultivo industrial |
| Agua (purificada) | Ph. Eur. 0008, edición actual | Preparación de medios y soluciones | Pasos múltiples |
| Carbonato ácido de sodio | 0195 | Tampón de carbonato | Etapas 6b: Concentración y enjuague |
| Timerosal | Ph. Eur. 1625, edición actual | Agente antimicrobiano | Etapas 6d: Adición de timerosal |

* Especificaciones según la Ph. Eur. Monografía 0355, excepto para el parámetro pH (pH: $\leq 7,0$)



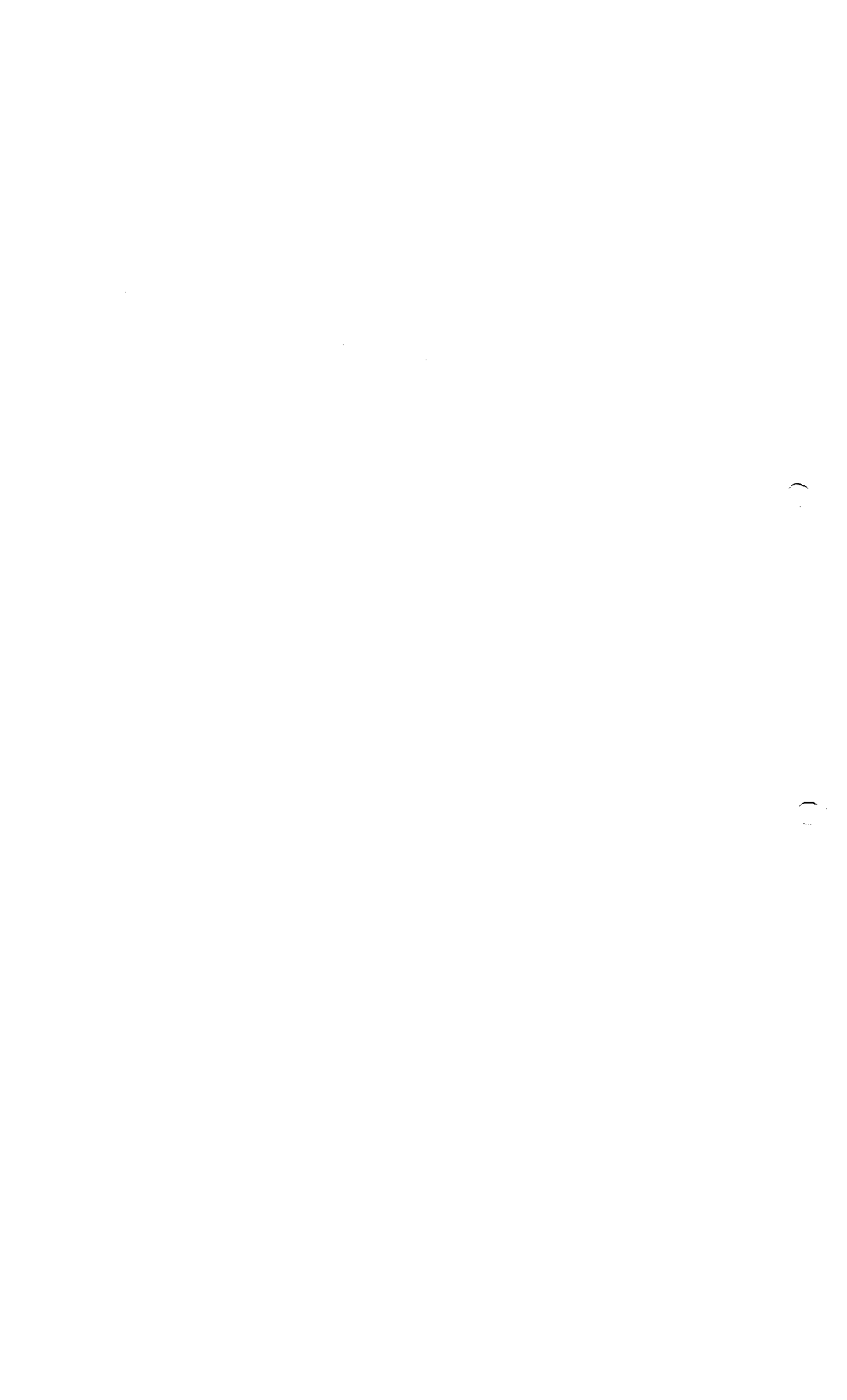


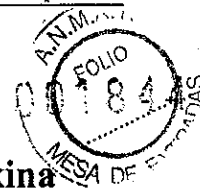
Los materiales que se utilizaron en la fermentación y cosecha de la *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a las monografías internas se describen en la tabla 4. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 6.

Tabla 4: Materiales que se utilizaron durante la fermentación y cosecha de la *Bordetella pertussis* y que se analizaron conforme a las especificaciones internas

| Material | Uso | Etapas de producción |
|--|--|---|
| Hidrolizado ácido de caseína* | Medio SS-SAT | Etapas 1 a 5: 1°, 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |
| Clorhidrato de L-cisteína* | Solución suplementaria | Etapas 2 a 5: 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |
| Antiespumante | Mitigar la efusión o la efervescencia en el medio de cultivo | Etapas 2 a 5: 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |
| Glutamato de sodio | Medio básico SS-SAT | Etapas 1 a 5: 1°, 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |
| Peptona de trigo | Medio de Bordet Gengou | Etapas 1: 1° cultivo previo |
| Sangre ovina desfibrinada* | Medio de Bordet Gengou | Etapas 1: 1° cultivo previo |
| Glutación | Solución suplementaria | Etapas 1 a 5: 1°, 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |
| Solución de hidróxido de sodio al 30 % | Medio de Bordet Gengou; solución suplementaria | Etapas 1 a 5: 1°, 2°, 3°, 4° cultivos previos; cultivo industrial |

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





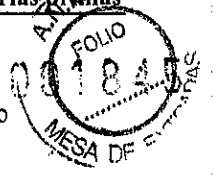
3 Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA

3 Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA

Los materiales que se utilizaron durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Materiales utilizados durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA, analizados según la Farmacopea Europea

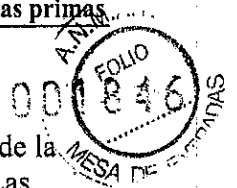
| Material | Monografía de la Ph. Eur. | Uso | Etapas de producción |
|---|-------------------------------|---------------------------------|--|
| Ácido acético | Ph. Eur. 0590, edición actual | Ácido acético | Purificación de la PT, etapa 10: ajuste del pH |
| Fosfato disódico dihidratado | Ph. Eur. 0602, edición actual | Tampón de fosfato | Purificación de la FHA, etapa 9'a: Lavado y elución de contaminantes |
| | | Tampón de fosfato | Purificación de la FHA, etapa 10'a: Eliminación de la PT |
| | | Tampón de fosfato, NaCl | Purificación de la FHA, etapa 10'b: Elución de la FHA: |
| Ácido clorhídrico, concentrado | Ph. Eur. 0002, edición actual | Tampón de Tris/HCl | Purificación de la PT, etapa 13: Lavado y elución de contaminantes |
| | | Tampón de Tris/HCl, NaCl | Purificación de la PT, etapa 13: Lavado y elución de contaminantes |
| Carbonato de sodio anhidro | Ph. Eur. 0773, edición actual | Tampón de carbonato | Purificación de la PT, etapa 14a: Elución de las fracciones de PT |
| Cloruro de sodio | Ph. Eur. 0193, edición actual | Tampón de fosfato, NaCl | Purificación de la FHA, etapa 10'b: Elución de la FHA: |
| | | Tampón de Tris/HCl, NaCl | Purificación de la PT, etapa 13: Lavado y elución de contaminantes |
| Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado | Ph. Eur. 0194, edición actual | Tampón de fosfato | Purificación de la FHA, etapa 9'a: Lavado con tampón de fosfato |
| | | Tampón de fosfato | Purificación de la FHA, etapa 10'a: Eliminación de la PT |
| | | Tampón de fosfato, NaCl | Purificación de la FHA, etapa 10'b: Elución de la FHA: |
| Carbonato ácido de sodio | Ph. Eur. 0195, edición actual | Tampón de carbonato | Purificación de la PT, etapa 14: Elución de la PT |
| Hidróxido de sodio | Ph. Eur. 0677, edición actual | NaOH | Purificación de la PT, etapa 7: ajuste del pH |
| TRIS | Ph. Eur. 1053, edición actual | Tampón de Tris/HCl | Purificación de la PT, etapa 13: |
| | | Tampón de Tris/HCl, NaCl | Lavado y elución de contaminantes |
| Agua (purificada) | Ph. Eur. 0008, edición actual | Soluciones | Pasos múltiples |
| Suero fetal bovino* | Ph. Eur. 2262, edición actual | Elaboración de la asialofetuina | Purificación de la PT |



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


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DUMPE-JUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



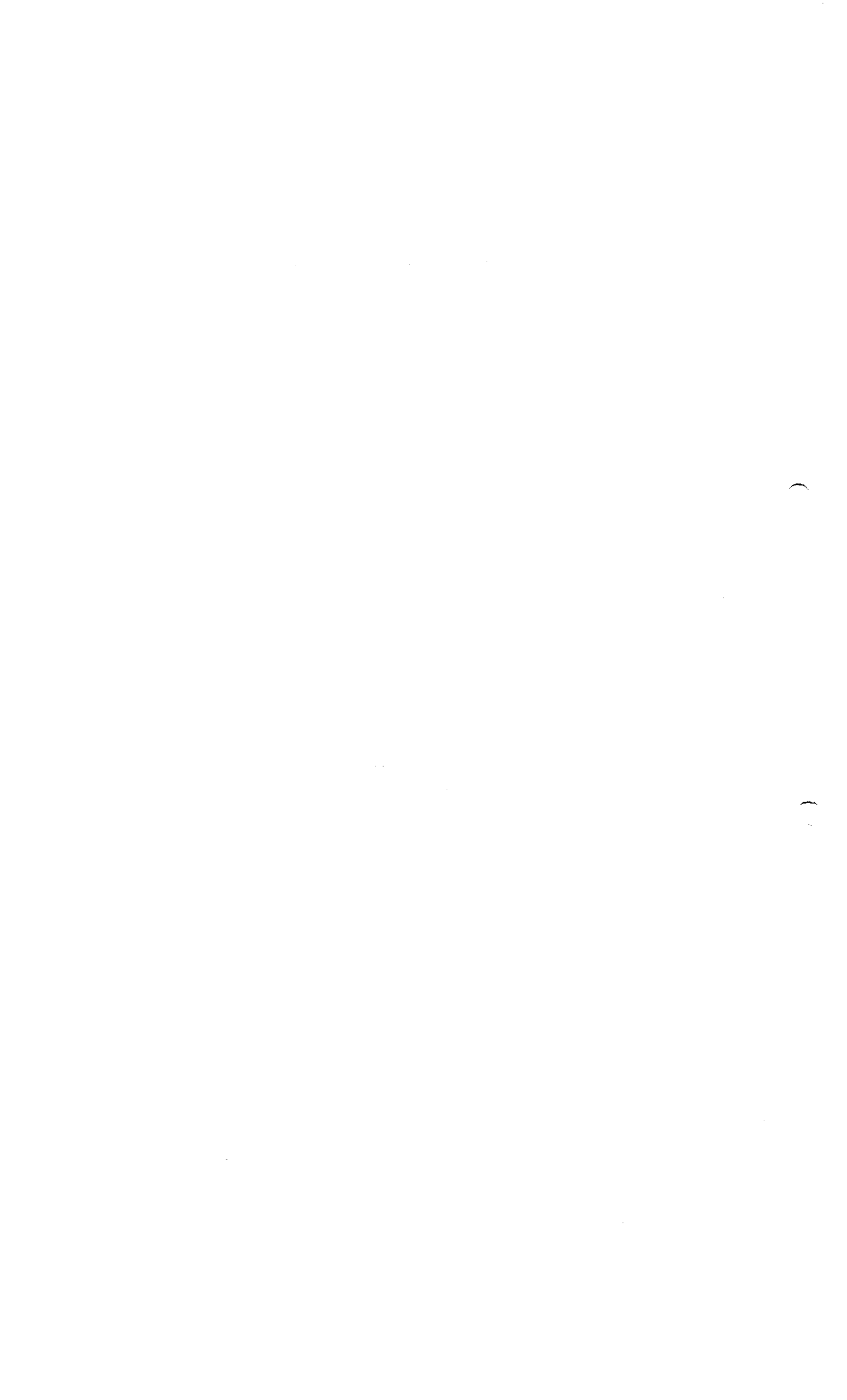
Los materiales que se utilizaron durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA y que se analizaron conforme a las monografías internas se presentan en la tabla 6. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 6.

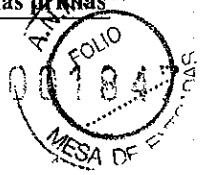
Los materiales que se utilizaron durante los pasos de purificación de la toxina pertúsica y de la FHA y que se analizaron conforme a las monografías internas se presentan en la tabla 6. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 6.

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

| Material | Uso | Etapas de producción |
|-------------------------------|----------------------------------|---|
| Sefarosa 4B activada con CNBr | Soporte cromatográfico | Purificación de la PT, etapa 11: Adsorción de la PT en ASF-4B |
| Fetulina* | Elaboración de la asialofetulina | Purificación de la PT, etapa 11: Adsorción de la PT en ASF-4B |
| Hidroxiapatita | Soporte cromatográfico | Purificación de la FHA, etapa 12': Precipitación de la FHA |
| Sulfato de amonio | Precipitación de antígenos | Purificación de la PT, etapa 15: Precipitación de la PT Purificación de la FHA, etapa 12': Precipitación de la FHA |

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



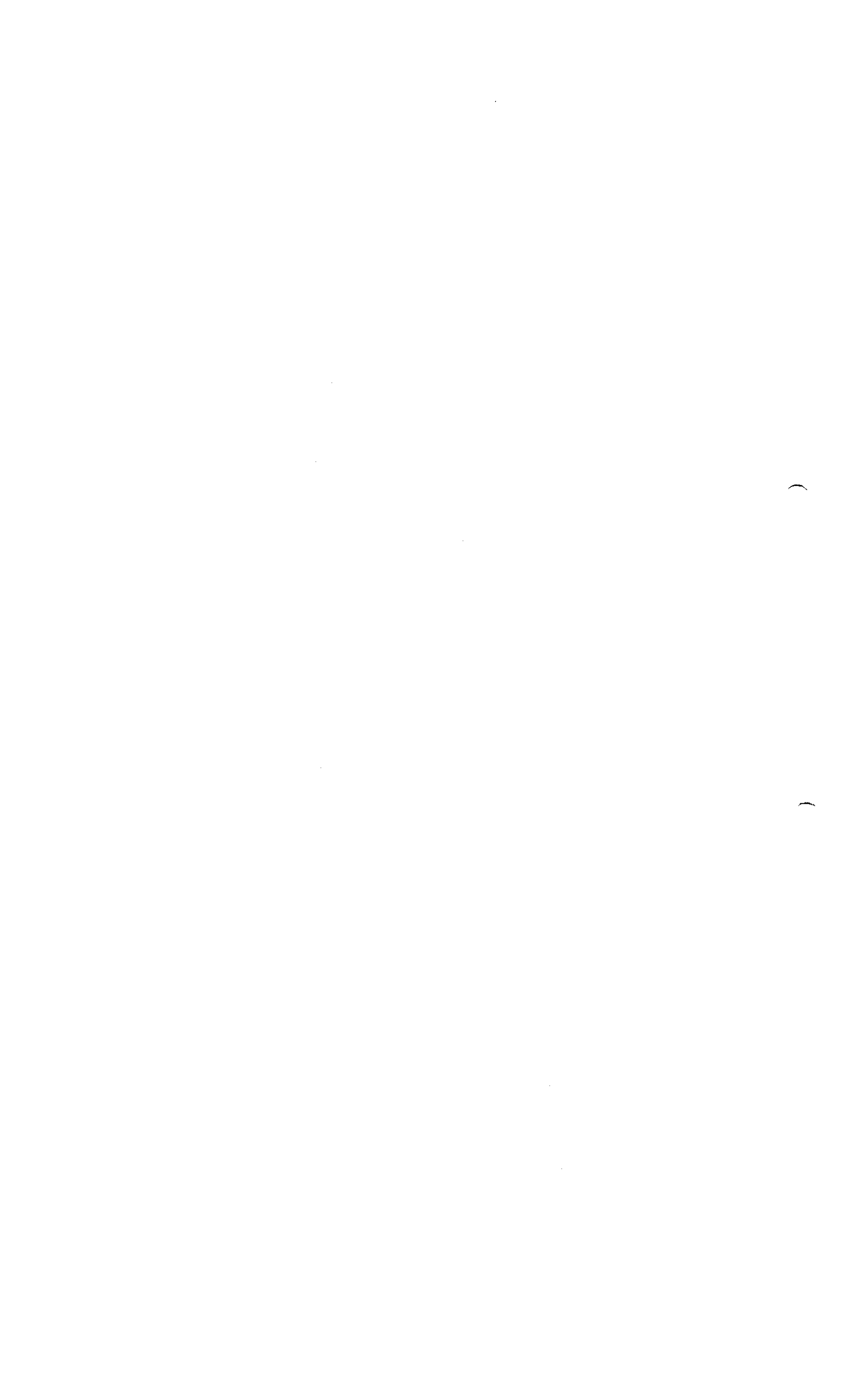


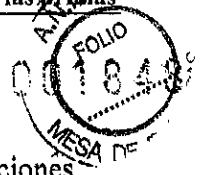
4 Materiales utilizados en los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica

Los materiales que se utilizaron en la detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron conforme a las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Materiales utilizados durante los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron según la Farmacopea Europea

| Material | Monografía de la Ph. Eur. | Uso | Etapas de producción |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------|---|
| Carbonato de sodio decahidratado | Ph. Eur. 0191, edición actual | Tampón de CTW | Etapas 16 a 18a: Solubilización de la PT, ajuste del contenido proteico y detoxificación de la PT |
| | | Solución de L-lisina | Etapa 18b: Detención de la reacción de detoxificación |
| Carbonato de sodio anhidro | Ph. Eur. 0773, edición actual | Tampón de carbonato | Etapa 16: Solubilización de la PT Etapa 19: Diafiltración del PTxd |
| Carbonato ácido de sodio | Ph. Eur. 0195, edición actual | Tampón de carbonato | Etapa 16: Solubilización de la PT Etapa 19: Diafiltración del PTxd |
| | | Tampón de CTW | Etapas 16 a 18a: Solubilización de la PT, ajuste del contenido proteico y detoxificación de la PT |
| | | Solución de L-lisina | Etapa 18b: Detención de la reacción |
| Polisorbato 80 | Ph. Eur. 0428, edición actual | Tampón de CTW | Etapas 16 a 18a: Solubilización de la PT, ajuste del contenido proteico y detoxificación de la PT |
| | | Solución de L-lisina | Etapa 18b: Detención de la reacción |
| Agua (purificada) | Ph. Eur. 0008, edición actual | Soluciones | Pasos múltiples |
| Monoclorhidrato de L-lisina | Ph. Eur. 0930, edición actual | Solución de L-lisina | Etapa 18b: Detención de la reacción |






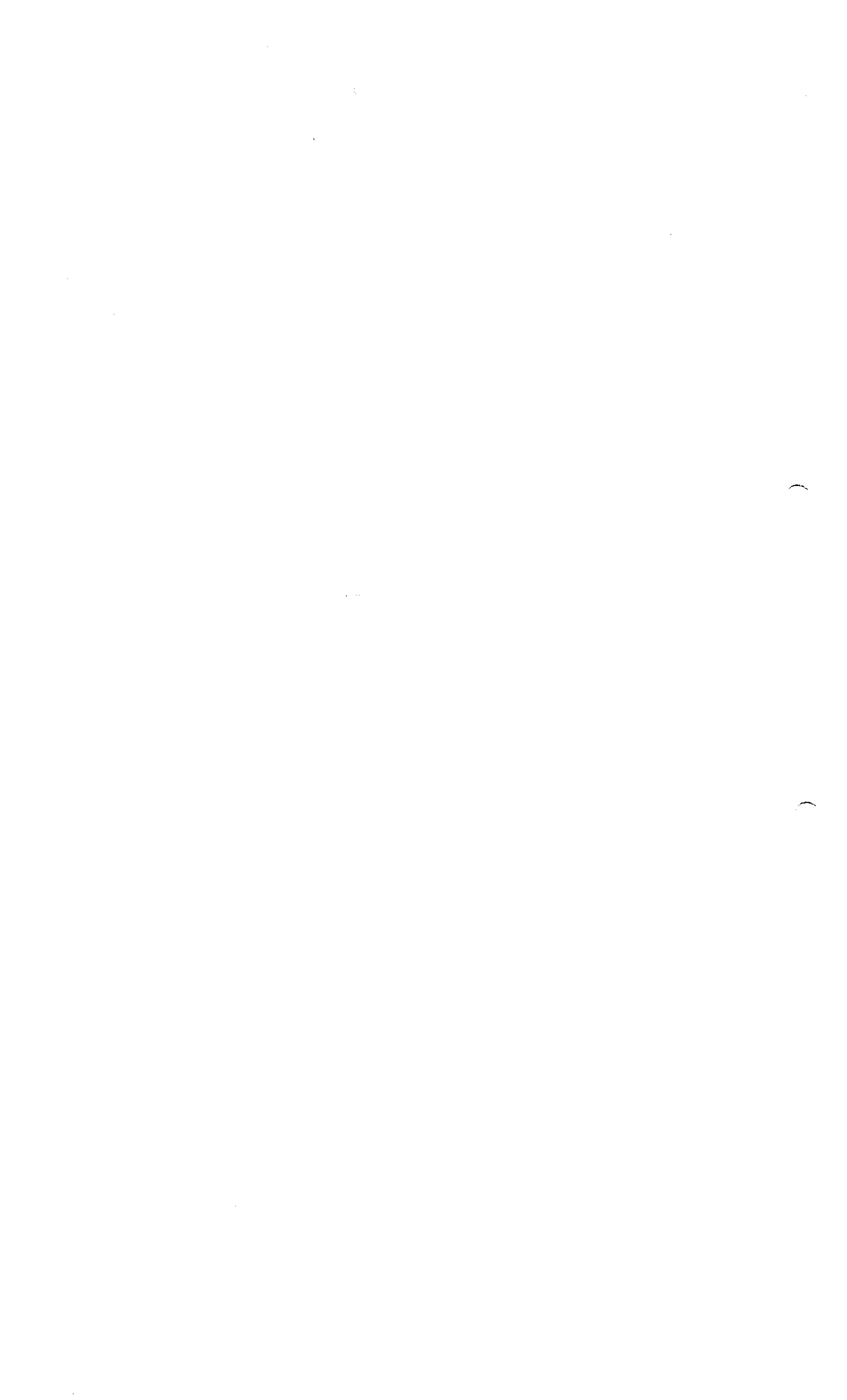
Los materiales que se utilizaron durante la detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron conforme a las monografías internas se describen en la tabla 8. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 6.

Tabla 8: Materiales utilizados durante los pasos de detoxificación de la toxina pertúsica y que se analizaron según las especificaciones internas

| Material | Uso | Etapa de producción |
|----------------|----------------|---------------------------|
| Glutaraldehído | Detoxificación | Fase 18 a: Adición de GTA |


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ENCARGADO
SANOFI PASTEUR S.A.





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

Los 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 se presentan en la tabla 9.

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

| Material | Monografía de la Ph. Eur. | Uso | Etapas de producción |
|----------------------------------|-------------------------------|--|---|
| Fosfato disódico dihidratado | Ph. Eur. 0602, edición actual | PBS/HCl | Adsorción del PTxd, etapa 23: Adsorción del PTxd |
| Ácido clorhídrico, concentrado | Ph. Eur. 0002, edición actual | | Adsorción de la FHA, etapa 16': Adsorción de la FHA |
| Fosfato de potasio dihidrogenado | Ph. Eur. 0920, edición actual | | |
| Carbonato de sodio decahidratado | Ph. Eur. 0191, edición actual | Tampón de CTW | Adsorción de la FHA, etapa 13': Solubilización |
| Carbonato de sodio anhídrido | Ph. Eur. 0773, edición actual | Tampón de carbonato | Adsorción de la FHA, etapa 13': Solubilización |
| Cloruro de sodio | Ph. Eur. 0193, edición actual | PBS/HCl | Adsorción, etapa 23: Adsorción del PTxd Adsorción de la FHA, etapa 16': Adsorción de la FHA |
| Carbonato ácido de sodio | Ph. Eur. 0195, edición actual | Tampón de carbonato | Adsorción de la FHA, etapa 13': Solubilización |
| Carbonato ácido de sodio | Ph. Eur. 0195, edición actual | Tampón de CTW | Adsorción de la FHA, etapa 13': Solubilización |
| Polisorbato 80 | Ph. Eur. 0428, edición actual | | |
| Hidróxido de aluminio | Ph. Eur. 1664, edición actual | Hidróxido de aluminio, hidratado, para adsorción | Adsorción, etapa 23: Adsorción del PTxd Adsorción de la FHA, etapa 16': Adsorción de la FHA |
| Agua (purificada) | Ph. Eur. 0008, edición actual | Soluciones | Pasos múltiples |

