



2 Procedimientos analíticos

Los métodos de prueba del pH y de la esterilidad se realizan de acuerdo con los métodos de la farmacopea que se mencionan en la tabla 1 y en la tabla 2. Se proporciona un resumen de los procedimientos analíticos para los métodos no descritos en la Ph. Eur., incluido un resumen de la prueba de contenido de aluminio (la cual se basa en el método descrito en la Ph. Eur. 2.5.13, edición actual, pero no es idéntico).

2.1 Contenido de aluminio

Esta prueba se utiliza para cuantificar el aluminio en las muestras de prueba de los antígenos pertúsicos acelulares adsorbidos. El principio de este ensayo se basa en la quelación de los iones de aluminio de la muestra de prueba con una cantidad estándar de ácido etilendiaminotetracético (EDTA) dihidrato disódico en exceso después de que el adyuvante se haya disuelto con ácido fuerte. Luego se utiliza una solución estándar de sulfato cúprico para titular el EDTA en exceso. El contenido de aluminio de la muestra de prueba se determina mediante un cálculo retroactivo a partir del volumen de titulación final, luego de la corrección para una lectura del blanco.

2.2 Identificación del PTxd y la FHA

Esta prueba se utiliza para identificar la presencia del antígeno respectivo en las muestras de prueba de los antígenos pertúsicos acelulares adsorbidos. El ensayo utiliza el método Ouchterlony y el principio del método se basa en la difusión de la muestra de prueba en gel de agarosa y en la formación de una línea de precipitina si, bajo óptimas condiciones, el antígeno y el anticuerpo se juntan. También se utiliza un estándar de referencia y se lleva a cabo una desorción de las muestras antes de realizar la prueba.

2.3 Actividad dermonecrótica residual en FHA

Esta prueba se utiliza para detectar la presencia de cualquier toxina dermonecrótica residual en el antígeno de FHA purificada adsorbida. El ensayo se basa en el principio de que las muestras que tienen actividad dermonecrótica generarán lesiones hemorrágicas o necróticas en ratones lactantes luego de la administración intradérmica. Los resultados de la muestra de prueba se comparan con los de un control positivo de *B. pertussis*.

3 Validación de los procedimientos analíticos

Se proporcionan resúmenes de validación para los procedimientos analíticos no descritos o llevados a cabo de acuerdo con la Ph. Eur. La validación se lleva a cabo de acuerdo con los principios de "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" de ICH Q2 (R1).





3.1 Contenido de aluminio

El método se evaluó con respecto a la especificidad, linealidad, exactitud y precisión y confirmó ser válido para determinar la concentración de aluminio de los antígenos de la pertussis acelular.

3.2 Identificación del PTxd y de la FHA

El método se evaluó con respecto a la especificidad (debido a que el método es una prueba cualitativa para la identificación de antígenos) y confirmó ser válido para la identificación de los antígenos pertúsicos acelulares.

3.3 Actividad dermonecrótica residual de la FHA

El método se evaluó con respecto a la reproducibilidad y a cualquier efecto matriz (dado que el método de prueba se ha llevado a cabo, históricamente, utilizando FHA purificada en contraposición con la FHA purificada adsorbida). Como en la actualidad no existe ningún estándar de toxina dermonecrótica purificada disponible, el límite de detección no se pudo investigar tal como se recomienda en los principios de "Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology" de ICH Q2 (R1). El método se confirmó como válido para determinar la actividad dermonecrótica residual de la FHA purificada adsorbida.

4 Análisis de lotes

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

La descripción de 3 lotes de la FHA purificada adsorbida y del PTxd purificado adsorbido se presenta en la tabla 3 y la tabla 4, respectivamente y los resultados se presentan en la tabla 5 y la tabla 6, respectivamente. Estos lotes se utilizaron en la producción de la formulación optimizada del producto medicinal y se eligieron al azar para ser usados en estudios clínicos, y son representativos de los lotes destinados a comercialización.

Tabla 3: Descripciones de los lotes para la FHA purificada adsorbida (Lotes de uso clínico)

Número de lote correspondiente a la FHA nativa purificada	FA290642	FA317471	FA351898
Tamaño del lote (L)	66,4	57,1	43,7
Número de lote de la FHA purificada adsorbida	FA308424	FA344108	FA360425
Fecha de elaboración	25 de abril de 2008	20 de marzo de 2009	11 de septiembre de 2009
Tamaño del lote (L)	54,6	49,4	44,3
Planta de producción	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile
Uso del lote	Lote de uniformidad	Lote de uniformidad	Lote de uniformidad





Tabla 4: Descripciones de los lotes para el PTxd purificado adsorbido (Lotes de uso clínico)

Número de lote correspondiente a la PTx nativa purificada	FA301350	FA305381	FA305381
Tamaño del lote (L)	13,0	18,5	18,5
Número de lote del PTxd purificado adsorbido	FA326714	FA326717	FA329595
Fecha de elaboración	17 de octubre de 2008	31 de octubre de 2008	18 de noviembre de 2008
Tamaño del lote (L)	35,8	33,0	35,6
Planta de producción	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile
Uso del lote	Lote de uniformidad	Lote de uniformidad	Lote de uniformidad

Tabla 5: Análisis de lote para la FHA purificada adsorbida (Lotes de uso clínico)

Prueba*	Criterios de aceptación	Número de lote		
		FA308424	FA344108	FA360425
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	1,06	1,03	1,09
pH	De 6,2 a 8,2	6,40	7,05	6,84
Identificación de la FHA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de esterilidad	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano

* La prueba de actividad dermonecrotica residual no se llevó a cabo en forma rutinaria al momento de la elaboración de los lotes de uniformidad.

Tabla 6: Análisis de lote para el PTxd purificado adsorbido (Lotes de uso clínico)

Prueba	Criterios de aceptación	Número de lote		
		FA326714	FA326717	FA329595
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	0,98	0,98	1,00
pH	De 6,2 a 8,2	6,69	6,48	6,95
Identificación del PTxd	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de esterilidad	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano





4.2 Lotes de producción actuales

La descripción de 3 lotes industriales de la FHA purificada adsorbida y del PTxd purificado adsorbido se presenta en la tabla 7 y en la tabla 8, respectivamente y los resultados se presentan en la tabla 9 y en la tabla 10, respectivamente. Estos lotes se eligieron al azar para ser usados en estudios clínicos y son representativos de los lotes destinados a comercialización.

Tabla 7: Descripciones de los lotes para la FHA purificada adsorbida (Lotes de producción)

Número de lote correspondiente a la FHA nativa purificada	FA372225		
Tamaño del lote (L)	54,0		
Número de lote de la FHA purificada adsorbida	FA381530	FA381531	FA381532
Fecha de elaboración	19 de marzo de 2010	26 de marzo de 2010	02 de abril de 2010
Tamaño del lote (L)	49,3	47,5	53,2
Planta de producción	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile
Uso del lote	Lote de producción	Lote de producción	Lote de producción

Tabla 8: Descripciones de los lotes para el PTxd purificado adsorbido (Lotes de producción)

Número de lote correspondiente a la PTx nativa purificada	FA360422 y FA360423	FA360423	FA360423 y FA360424
Tamaño del lote (L)	15,0 y 12,7	12,7	12,7 y 18,2
Número de lote del PTxd purificado adsorbido	FA384444	FA384445	FA384446
Fecha de elaboración	13 de abril de 2010	16 de abril de 2010	20 de abril de 2010
Tamaño del lote (L)	58,8	54,0	53,7
Planta de producción	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile	Marcy l'Etoile
Uso del lote	Lote de producción	Lote de producción	Lote de producción



Tabla 9: Datos de análisis de lote para la FHA purificada adsorbida (Lotes de producción)

Prueba	Criterios de aceptación	Número de lote		
		FA381530	FA381531	FA381532
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	1,09	1,06	1,08
pH	De 6,2 a 8,2	6,79	7,09	7,06
Identificación de la FHA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Actividad dermonecrótica residual	No se observó reacción necrótica (++++) o reacción hemorrágica marcada (+++) en ninguno de los ratones lactantes 72 h después de la inyección	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de esterilidad	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano

Tabla 10: Datos de análisis de lote para el PTxd purificado adsorbido (Lotes de producción)

Prueba	Criterios de aceptación	Número de lote		
		FA384444	FA384445	FA384446
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	1,11	1,11	1,05
pH	De 6,2 a 8,2	6,95	7,09	7,08
Identificación del PTxd	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de esterilidad	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano

5 Justificación de las especificaciones

5.1 Contenido de aluminio

La prueba de contenido de aluminio se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. (2.5.13). El criterio de aceptación (un único criterio de aceptación para ambos antígenos, el PTxd y la FHA) se estableció como la media más tres veces/menos tres veces la desviación estándar después del análisis estadístico de un conjunto de datos combinados.



5.2 Medición de pH

La medición del pH se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. (2.2.3). Los criterios de aceptación para el pH se definieron como el rango óptimo de pH para la adsorción de los antígenos a partir de datos de lote obtenidos durante el desarrollo.

5.3 Identificación de los antígenos purificados adsorbidos

El método Ouchterlony es una prueba cualitativa utilizada para la identificación específica de cada uno de los antígenos.

5.4 Prueba de actividad dermonecrótica residual

El criterio de aceptación para esta prueba se basa en los criterios presentados en la Ph. Eur. y en la observación/puntuación de las lesiones hemorrágicas o necróticas en ratones lactantes. El rigor adicional en comparación con el requisito de la Ph. Eur. de "no se demuestra ninguna reacción dermonecrótica" se ha agregado a la especificación, ya que los animales que se determinó que tenían una reacción hemorrágica marcada también producirán el rechazo del lote.

Durante el desarrollo de los antígenos, la prueba de actividad dermonecrótica residual se llevó a cabo en lotes a granel de FHA nativa y de solución de FHA sin que se detectara actividad. Además, la prueba de actividad dermonecrótica se aplicó de forma rutinaria a todos los lotes de FHA purificada en solución (desde 1996 hasta 2001) y solo uno (de 65 lotes) dio positivo. Luego de estos años de experiencia (y resultados negativos), y tal como lo establecen la Ph. Eur. y la OMS, esta prueba se dejó de realizar durante la elaboración de rutina y solo se aplica en el caso de que ocurran cambios importantes en el proceso (por ej., para el aumento de escala de elaboración de 2002). En 2009, como preparación para un cambio de proceso, se llevó a cabo una prueba de actividad dermonecrótica residual en lotes de FHA nativa purificada, lo que produjo resultados positivos inesperados. Como consecuencia, esta prueba se agregó como prueba de liberación en la etapa de la FHA adsorbida.

Para el PTxd, esta prueba no se realiza como parte de la prueba de liberación de rutina, ya que se lleva a cabo un paso de detoxificación para este antígeno, lo que reduce el riesgo de contaminación de la toxina dermonecrótica. Sin embargo, la prueba para este antígeno se lleva a cabo en el caso de validación de cambios importantes en el proceso.

5.5 Prueba de esterilidad

La prueba de esterilidad se lleva a cabo tal como lo exige la Ph. Eur. monografía 1356 y la TRS n.º 878 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. (2.6.1).



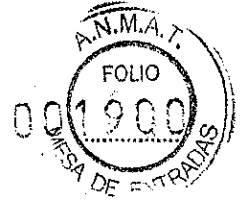
3.2.S.2.3

Lista y Controles de Materiales - IPV


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANGRI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ALBERADO
SANGRI PASTEUR S.A





Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

Lista y controles de los materiales

Índice

Lista de tablas2

1 Materiales utilizados en la elaboración del granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....3

1.1 Materiales utilizados en el paso de cultivo de células Vero y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea3

1.2 Materiales utilizados en los pasos de cultivo viral y que analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....5

1.3 Materiales utilizados en el paso de purificación de partículas virales y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....5

1.4 Materiales utilizados para la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea7

1.5 Materiales utilizados para la preparación del trivalente concentrado a granel y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....7

2 Materiales utilizados en la elaboración de la vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada a granel y analizados según las especificaciones internas9

2.1 Materiales utilizados durante el paso de cultivo de células Vero y analizados según las especificaciones internas.....9

2.2 Materiales utilizados durante los pasos de cultivo viral y que analizados según las especificaciones internas.....9

2.3 Materiales utilizados en el paso de purificación de partículas virales y analizados de acuerdo con las especificaciones internas.....10

2.4 Materiales utilizados para la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada y analizados de acuerdo con las especificaciones internas.....10

2.5 Materiales utilizados para la preparación del granel trivalente concentrado y analizados de acuerdo con las especificaciones internas11

2.6 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero.....11

