



QUALITY CONTROL RELEASE
POLIOVIRUS VACCINE (Inactivated)
SUB-MASTER VIRUS SEED LOT
(prepared on monkey kidney cells)

Type : 3
Strain : SAUKETT
Sub-master seed lot : 30113

Monkey control : **Conforms**

CONTROL CELL

Observation : **Conforms**

CONTROLS OF VIRAL SUSPENSION

Sterility test : **Conforms**

Mycobacterium tuberculosis (on Löwenstein) : **Conforms**

Test in rabbits : **Conforms**

Test in guinea pigs : **Conforms**

Test in primary monkey kidney cells : **Conforms**

Identity test : **Conforms type 3**

Infectious titer : $10^{8.7}$ CCID₅₀/ml

GENERAL CONCLUSION : Conforms

Release date : **15 OCTOBER 1979**

JUXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SARCEL PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE
SARCEL PASTEUR S.A.

Batch Release Department
A. PECHARD

12/01/05





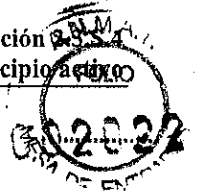
2.3.S.4

Control del Principio Activo - IPV


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

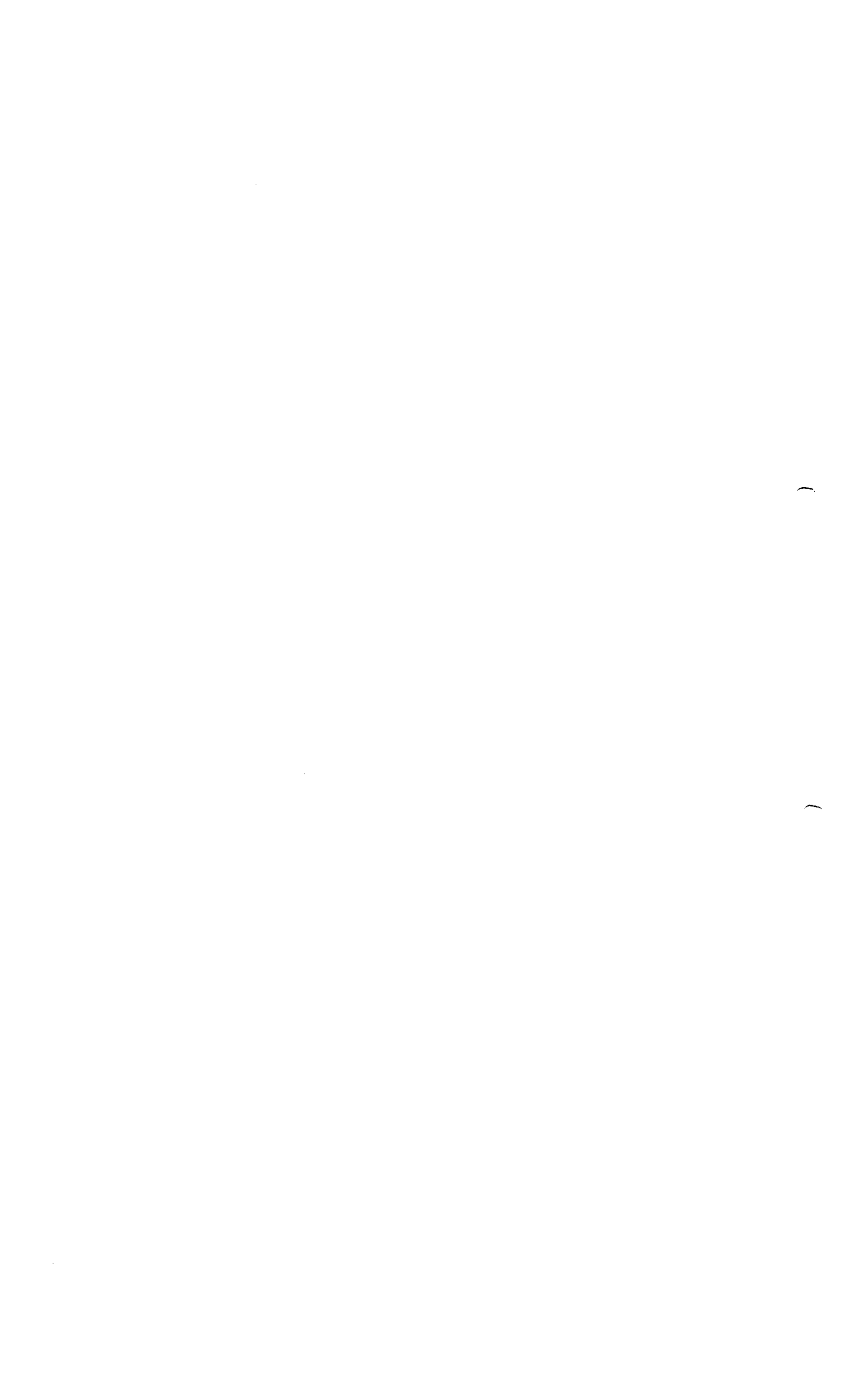


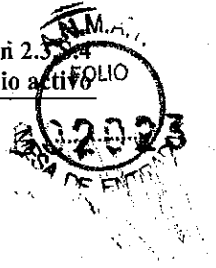


Sección 2.3.S.4 - Control del principio activo

Índice

| | |
|--|----------|
| Lista de tablas | 2 |
| 1 Especificaciones | 3 |
| 2 Procedimientos analíticos | 4 |
| 2.1 Contenido de formaldehído residual | 4 |
| 2.2 Contenido de antígeno D | 4 |
| 2.3 Contenido de albúmina de suero bovino..... | 4 |
| 3 Validación de los procedimientos analíticos | 4 |
| 3.1 Contenido de formaldehído residual | 5 |
| 3.2 Contenido de antígeno D | 5 |
| 3.3 Contenido de albúmina de suero bovino..... | 5 |
| 4 Análisis de lote | 5 |
| 4.1 Lotes de uniformidad utilizados en la elaboración del producto medicinal formulado optimizado | 5 |
| 4.2 Lotes de producción actuales | 6 |
| 5 Justificación de las especificaciones | 7 |
| 5.1 Medición de pH..... | 7 |
| 5.2 Contenido de formaldehído residual | 7 |
| 5.3 Contenido de endotoxinas bacterianas..... | 7 |
| 5.4 Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica..... | 8 |
| 5.5 Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)..... | 8 |
| 5.6 Contenido de albúmina de suero bovino..... | 8 |






Lista de tablas

Tabla 1: Especificaciones del trivalente concentrado3
Tabla 2: Descripción de los lotes de IPV (lotes de uso clínico).....5
Tabla 3: Datos de análisis de los lotes de IPV (lotes de uso clínico)6
Tabla 4: Descripción de los lotes de IPV (lotes actuales de producción)6
Tabla 5: Datos de análisis de los lotes de IPV (lotes actuales de producción).....7


ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A





Lista de abreviaturas: vea 2.3 Resumen global de calidad, Introducción.

1 Especificaciones

La lista de especificaciones del principio activo para el trivalente concentrado se presenta en la Tabla 1. Estas especificaciones toman en cuenta los requisitos de la monografía n.º 0214 de la Ph. Eur. "Vacuna antipoliomielítica (inactivada)" y las recomendaciones de la serie de Informes Técnicos (TRS) de la OMS n.º 910 (2002), Anexo 2, "Recomendaciones para la producción y el control de la vacuna antipoliomielítica (inactivada)", así como las prácticas internas.

Tabla 1: Especificaciones del trivalente concentrado

| Prueba | Requerida por | Método | Criterios de aceptación |
|--|--------------------------|---|---|
| Medición de pH | / | Ph. Eur. 2.2.3, edición actual Potenciometría | 6,8 – 7,5 |
| Contenido de formaldehído residual | TRS 910 | Colorimetría (método NASH) | ≤ 100 µg/mL |
| Contenido de endotoxinas bacterianas | / | Ph. Eur. 2.6.14, edición actual Prueba cromogénica cinética con el lisado de amebocitos de Limulus | ≤ 50 UI/mL |
| Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica | TRS 910 Ph. Eur. 0214 | Ph. Eur. 2.6.1, edición actual Filtración por membrana Utilización de 2 medios diferentes | Sin crecimiento microbiano |
| Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo) | / | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método de ELISA | Tipo 1: 240-560 UD*/mL Tipo 2: 48-112 UD/mL Tipo 3: 192-448 UD/mL |
| Contenido de albúmina de suero bovino | Ph. Eur. 0214 | Según la Ph. Eur. 2.7.1, edición actual Método de ELISA | ≤ 100 ng/mL |

* Unidades de antígeno D





2 Procedimientos analíticos

Los métodos de prueba de pH, contenido de endotoxinas y esterilidad cumplen con la Ph. Eur. A continuación se brinda un resumen de los procedimientos analíticos de los métodos que no se detallan/no se describen en la Ph. Eur.

2.1 Contenido de formaldehído residual

Esta prueba se basa en el método de Nash T., Biochem. J., 1953, 55 (416-421) (método colorimétrico/espectrofotometría UV visible).

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.

2.2 Contenido de antígeno D

Esta prueba utiliza un enzimoimmunoensayo absorbente (ELISA), para determinar el título de antígeno D de cada serotipo en relación con un estándar de título conocido y está basada en la Ph. Eur. 2.7.1. "Métodos inmunoquímicos". El ensayo se lleva a cabo utilizando 3 anticuerpos distintos: un anticuerpo de captura contra el antígeno D, un anticuerpo de reconocimiento y un anticuerpo conjugado a peroxidasa de rábano picante. Luego de una incubación con el sustrato adecuado, la intensidad del color manifestado se mide mediante adsorción a 405 nm y 630 nm. La intensidad de la coloración es directamente proporcional a la cantidad de antígeno D presente en la muestra.

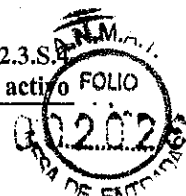
2.3 Contenido de albúmina de suero bovino

La prueba utiliza un análisis ELISA para determinar la cantidad de albúmina de suero bovino (BSA) residual en relación con un rango de soluciones de BSA estándar y está basada en la Ph. Eur. 2.7.1. "Métodos inmunoquímicos". El ensayo se lleva a cabo utilizando 2 anticuerpos policlonales distintos: un anticuerpo de captura contra BSA y un anticuerpo de reconocimiento conjugado a peroxidasa de rábano picante. Luego de una incubación con el sustrato adecuado, la intensidad del color manifestado se mide mediante adsorción a 492 nm y 620 nm. La intensidad de la coloración es directamente proporcional a la cantidad de BSA 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 residual

Respecto del ensayo de contenido de formaldehído, se validó la linealidad, exactitud y precisión (precisión intermedia y repetibilidad), dado que se trata de un ensayo cuantitativo. El ensayo se validó con una fórmula trivalente diluida, pero se mantuvo la matriz general del principio activo (el rango de calibración también se mantiene idéntico entre el trivalente diluido y el concentrado). El estudio mostró que el método es válido para medir el formaldehído residual en el trivalente concentrado.

3.2 Contenido de antígeno D

El método de contenido de antígeno D se validó en cuanto a su especificidad, linealidad, exactitud y precisión, dado que es un ensayo cuantitativo. El estudio mostró que el método es válido para medir el contenido de antígeno D de cada serotipo en el trivalente concentrado.

3.3 Contenido de albúmina de suero bovino

El método de contenido de BSA se validó en cuanto a su especificidad, linealidad, exactitud, precisión y límite de cuantificación, dado que es un ensayo cuantitativo. El estudio mostró que el método es válido para medir el contenido de BSA en el trivalente concentrado.

4 Análisis de lote

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

La descripción de tres lotes de IPV se presenta en la Tabla 2 y los resultados de los análisis de lote se presentan en la Tabla 3. 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; son representativos de los lotes destinados a comercialización.

Tabla 2: Descripción de los lotes de IPV (lotes de uso clínico)

| Número de lote | Tamaño del lote (L) | Fecha de elaboración | Planta de producción | Uso del lote |
|----------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| FA327604 | 298,30 | 29 oct 2008 | Marcy l'Étoile | Lote de uniformidad |
| FA328827 | 298,60 | 7 nov 2008 | Marcy l'Étoile | Lote de uniformidad |
| FA331636 | 298,70 | 18 nov 2008 | Marcy l'Étoile | Lote de uniformidad |

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 3: Datos de análisis de los lotes de IPV (lotes de uso clínico)

| Prueba | Criterios de aceptación | Número de lote | | |
|--|---|----------------|----------|----------|
| | | FA327604 | FA328827 | FA331636 |
| Medición de pH | 6,8 – 7,5 | 7,12 | 7,08 | 7,15 |
| Contenido de formaldehído residual | ≤ 100 µg/mL | 57,42 | 55,89 | 52,97 |
| Contenido de endotoxinas bacterianas | ≤50 UI/mL | < 0,50 | < 0,50 | < 0,50 |
| Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica | Sin crecimiento microbiano | Conforme | Conforme | Conforme |
| Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo) | Tipo 1: 240 – 560 UD/mL | 477 | 467 | 454 |
| | Tipo 2: 48 – 112 UD/mL | 83 | 88 | 87 |
| | Tipo 3: 192 – 448 UD/mL | 325 | 339 | 338 |
| Contenido de albúmina de suero bovino | ≤100 ng/mL | < 3,9 | < 13,5 | < 3,9 |
| Prueba de inactivación efectiva* | Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación | Conforme | Conforme | Conforme |

* Esta prueba se realizaba inicialmente en el principio activo como prueba de liberación. Se la ha eliminado siguiendo la actualización de la monografía 0214 de la Ph. Eur.

4.2 Lotes de producción actuales

La descripción de tres lotes industriales actuales de IPV se presenta en la Tabla 4 y los resultados de los análisis de lote se presentan en la Tabla 5. Estos lotes se eligieron al azar y son representativos de los lotes destinados a la comercialización.

Tabla 4: Descripción de los lotes de IPV (lotes actuales de producción)

| Número de lote | Tamaño del lote (L) | Fecha de elaboración | Planta de producción | Uso del lote |
|----------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| FA369189 | 298,48 | 29 oct 2009 | Marcy l'Étoile | Lote de producción |
| FA383176 | 298,30 | 26 mar 2010 | Marcy l'Étoile | Lote de producción |
| FA387046 | 298,38 | 26 abr 2010 | Marcy l'Étoile | Lote de producción |

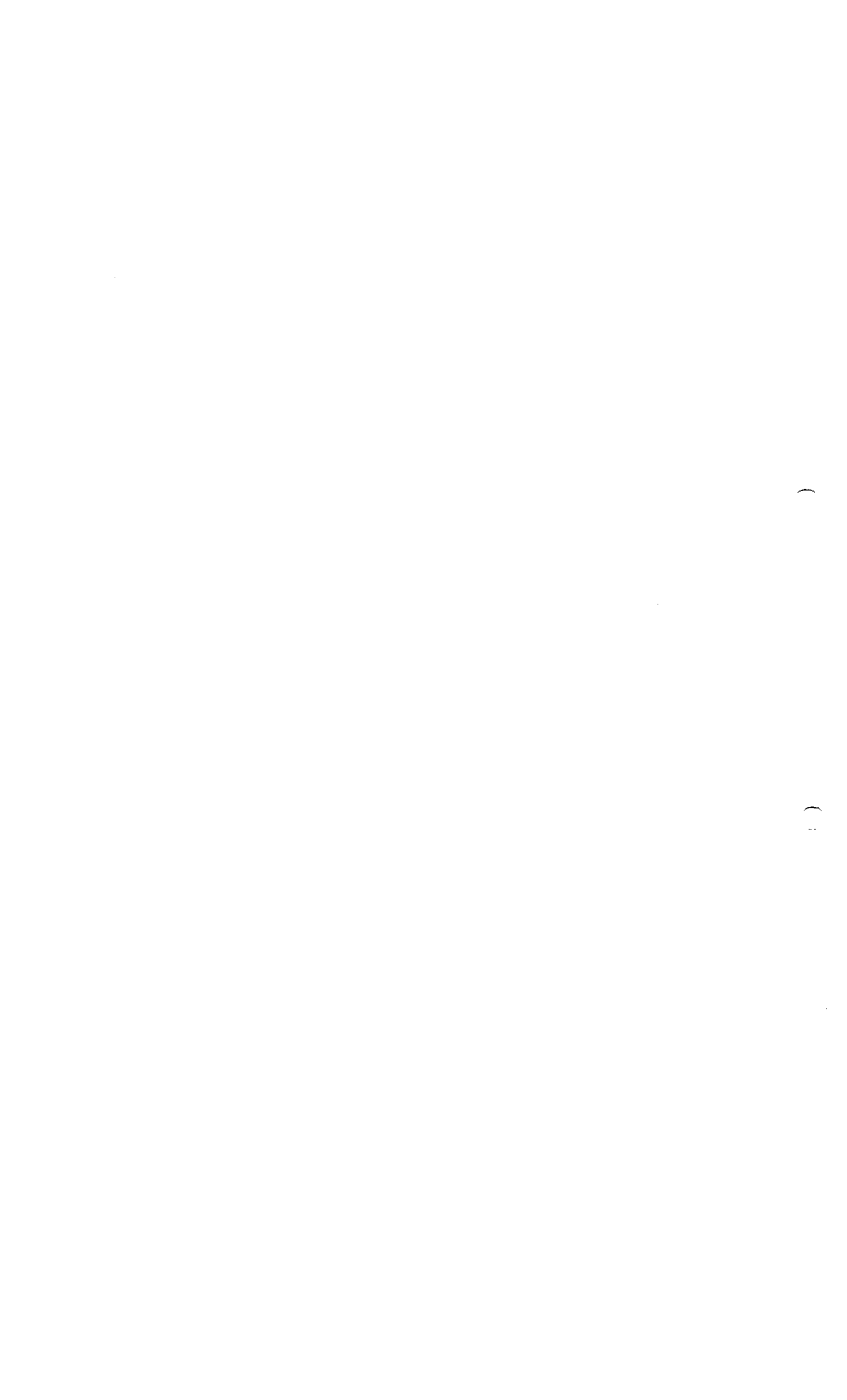




Tabla 5: Datos de análisis de los lotes de IPV (lotes actuales de producción)

| Prueba | Criterios de aceptación | Número de lote | | |
|--|----------------------------|----------------|----------|----------|
| | | FA369189 | FA383176 | FA387046 |
| Medición de pH | 6,8 – 7,5 | 7,15 | 7,06 | 7,10 |
| Contenido de formaldehído residual | ≤ 100 µg/mL | 50,71 | 48,27 | 47,36 |
| Contenido de endotoxinas bacterianas | ≤50 UI/mL | < 0,05 | < 0,50 | < 0,50 |
| Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica | Sin crecimiento microbiano | Conforme | Conforme | Conforme |
| Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo) | Tipo 1: 240 – 560 UD/mL | 412 | 384 | 378 |
| | Tipo 2: 48 – 112 UD/mL | 82 | 77 | 80 |
| | Tipo 3: 192 – 448 UD/mL | 333 | 309 | 292 |
| Contenido de albúmina de suero bovino | ≤100 ng/mL | < 13,5 | < 13,5 | < 13,5 |

5 Justificación de las especificaciones

La justificación de las especificaciones (tal como se describe en la Tabla 1) se resume a continuación.

5.1 Medición de pH

La medición del pH se realiza según los requisitos de la Ph. Eur. 2.2.3 "Determinación potenciométrica del pH". Se determinó que la especificación de liberación constituye el rango óptimo de pH.

5.2 Contenido de formaldehído residual

El contenido de formaldehído residual se determina según la TRS n.º 910, Anexo 2, de la OMS.

5.3 Contenido de endotoxinas bacterianas

La determinación del contenido de endotoxinas bacterianas se lleva a cabo conforme a los requisitos de la Ph. Eur. 2.6.14 "Endotoxinas bacterianas".





5.4 Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica

La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica se realiza conforme a los requisitos de la serie TRS n.º 910 Anexo 2 de la OMS y la monografía n.º 0214 de la Ph. Eur., y permite detectar una contaminación potencial.

5.5 Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)

El contenido de antígeno D se utiliza para determinar la cantidad de trivalente que debe añadirse durante la formulación del producto final a granel de la vacuna.

5.6 Contenido de albúmina de suero bovino

La determinación del contenido de BSA se realiza conforme a la monografía n.º 0214 de la Ph. Eur.

Según esta monografía, el contenido de BSA en el producto final no debe ser superior a 50 ng por monodosis humana, es decir, no más de 100 ng/mL. Como hay un factor de dilución de 5 veces entre el trivalente concentrado y el producto final, la especificación propuesta para la determinación del contenido de BSA en la etapa de trivalente concentrado teóricamente debe ser "no más de 500 ng/mL".

No obstante, en función de los resultados obtenidos en los lotes de trivalente concentrado y teniendo en cuenta la uniformidad del proceso de elaboración, la especificación de liberación es "no más de o igual a 100 ng/mL".



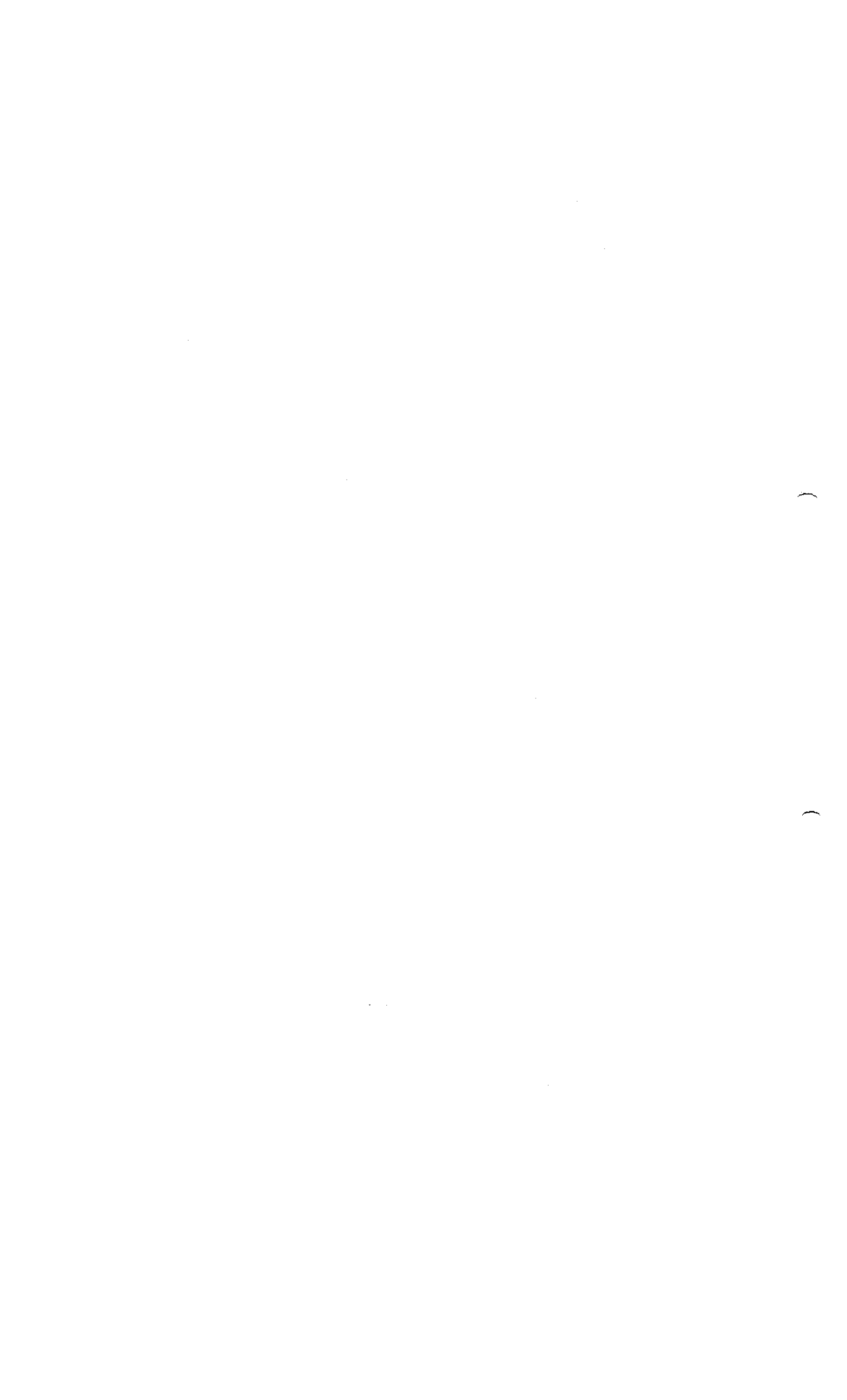


3.2.S.2.3

Lista y Controles de Materiales - PRP-T


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
AFIDUADO
SANOFI PASTEUR S.A.



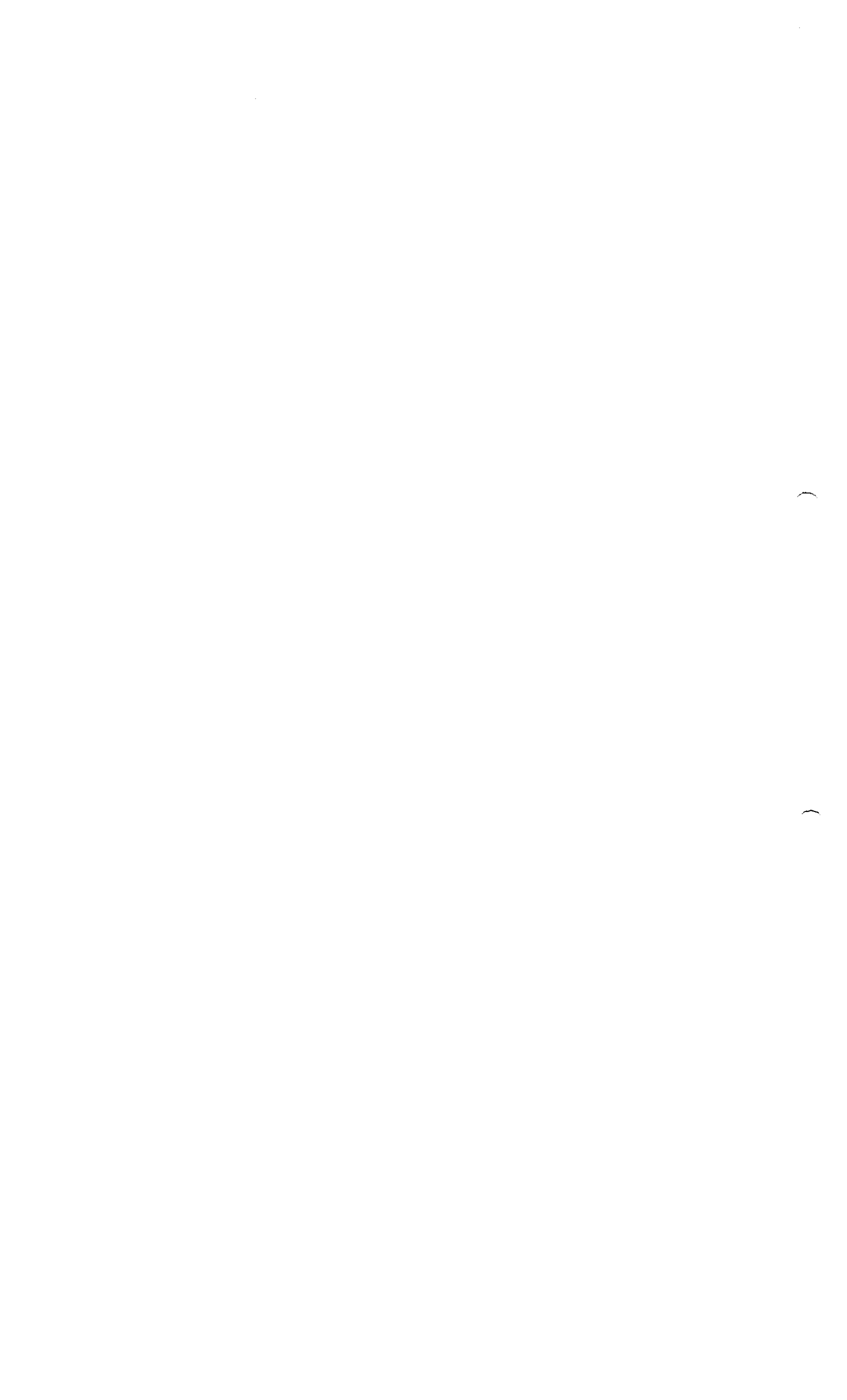


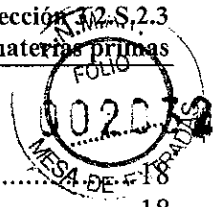
Sección 3.2.S.2.3 - Control de materiales

Lista y controles de los materiales

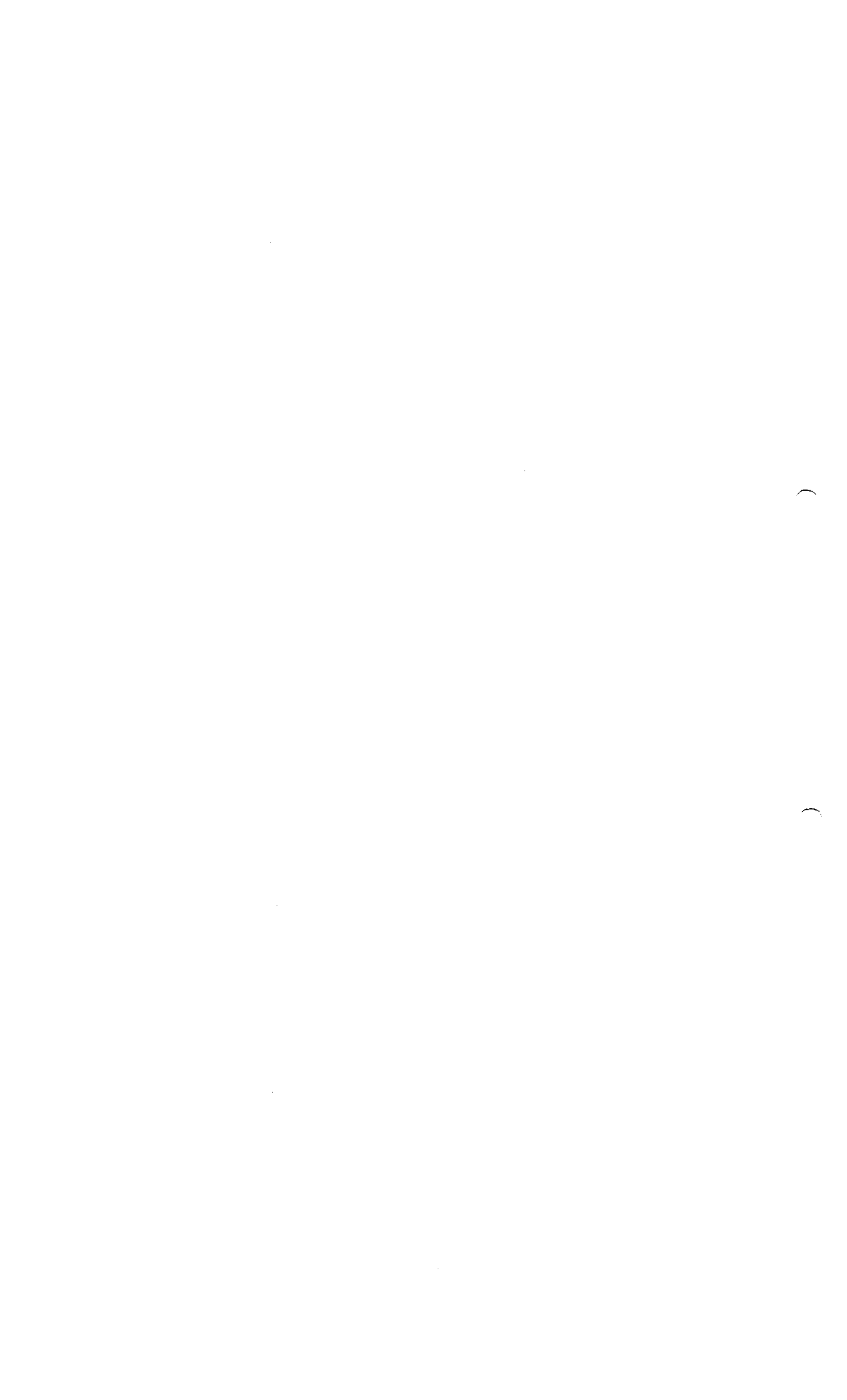
Índice

| | |
|--|----|
| Lista de tablas | 3 |
| 1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b | 5 |
| 2 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i> | 6 |
| 3 Materiales utilizados en la elaboración del granel de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b concentrado conjugado y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 7 |
| 3.1 Materiales utilizados en la elaboración del <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 7 |
| 3.2 Materiales utilizados en la elaboración de la proteína tetánica concentrada y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 8 |
| 3.3 Materiales utilizados en el proceso de conjugación y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 10 |
| 4 Materiales utilizados en la elaboración del granel de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b concentrado conjugado y analizados de acuerdo con especificaciones internas | 11 |
| 4.1 Materiales utilizados en la elaboración del polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con especificaciones internas..... | 11 |
| 4.2 Materiales utilizados en la elaboración de la proteína tetánica concentrada y analizados de acuerdo con especificaciones internas..... | 12 |
| 4.3 Materiales utilizados en el proceso de conjugación y analizados de acuerdo con especificaciones internas..... | 13 |
| 4.4 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del granel de polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b concentrado conjugado | 13 |
| 4.4.1 Sulfato de amonio | 14 |
| 4.4.2 Nicotinamida adenina dinucleótido | 15 |
| 4.4.3 Antiespumante | 15 |
| 4.4.4 Extracto de levadura | 16 |
| 4.4.5 Etanol anhidro | 17 |





| | | |
|--------|--|----|
| 4.4.6 | Ácido pirídico 2,6-dicarboxílico..... | 18 |
| 4.4.7 | Uracilo | 18 |
| 4.4.8 | Bromuro de cianógeno | 19 |
| 4.4.9 | Dihidrazida del ácido adípico | 19 |
| 4.4.10 | 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil carbodiimida)/EDAC | 20 |
| 4.4.11 | Sal disódica de protoporfirina IX sintética | 20 |





Lista de tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Haemophilus</i> tipo b y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea | 5 |
| Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Haemophilus</i> tipo b y analizados de acuerdo con procedimientos internos | 5 |
| Tabla 3: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i> y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea | 6 |
| Tabla 4: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i> y analizados de acuerdo con los procedimientos internos..... | 6 |
| Tabla 5: Materiales utilizados durante la fermentación de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea | 7 |
| Tabla 6: Materiales utilizados durante la purificación del polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea | 8 |
| Tabla 7: Materiales utilizados en la fermentación de <i>Clostridium tetani</i> y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 9 |
| Tabla 8: Materiales utilizados durante la purificación, detoxificación y concentración de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea..... | 10 |
| Tabla 9: Materiales utilizados en el proceso de conjugación y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea | 10 |
| Tabla 10: Materiales utilizados durante la fermentación del <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con especificaciones internas | 11 |
| Tabla 11: Materiales utilizados durante la purificación del polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y analizados de acuerdo con especificaciones internas | 11 |
| Tabla 12: Materiales utilizados en la fermentación de <i>Clostridium tetani</i> y analizados de acuerdo con especificaciones internas | 12 |
| Tabla 13: Materiales utilizados durante la purificación, detoxificación y concentración de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con especificaciones internas..... | 12 |
| Tabla 14: Materias primas utilizadas en el proceso de conjugación y analizados de acuerdo con especificaciones internas | 13 |
| Tabla 15: Especificaciones internas para el sulfato de amonio | 14 |
| Tabla 16: Especificaciones internas referidas a la nicotinamida adenina dinucleótido | 15 |
| Tabla 17: Especificaciones internas para el antiespumante | 15 |
| Tabla 18: Especificaciones internas para el extracto de levadura | 16 |
| Tabla 19: Especificaciones internas para el etanol anhidro..... | 17 |
| Tabla 20: Especificaciones internas para el ácido pirídico 2,6-dicarboxílico | 18 |

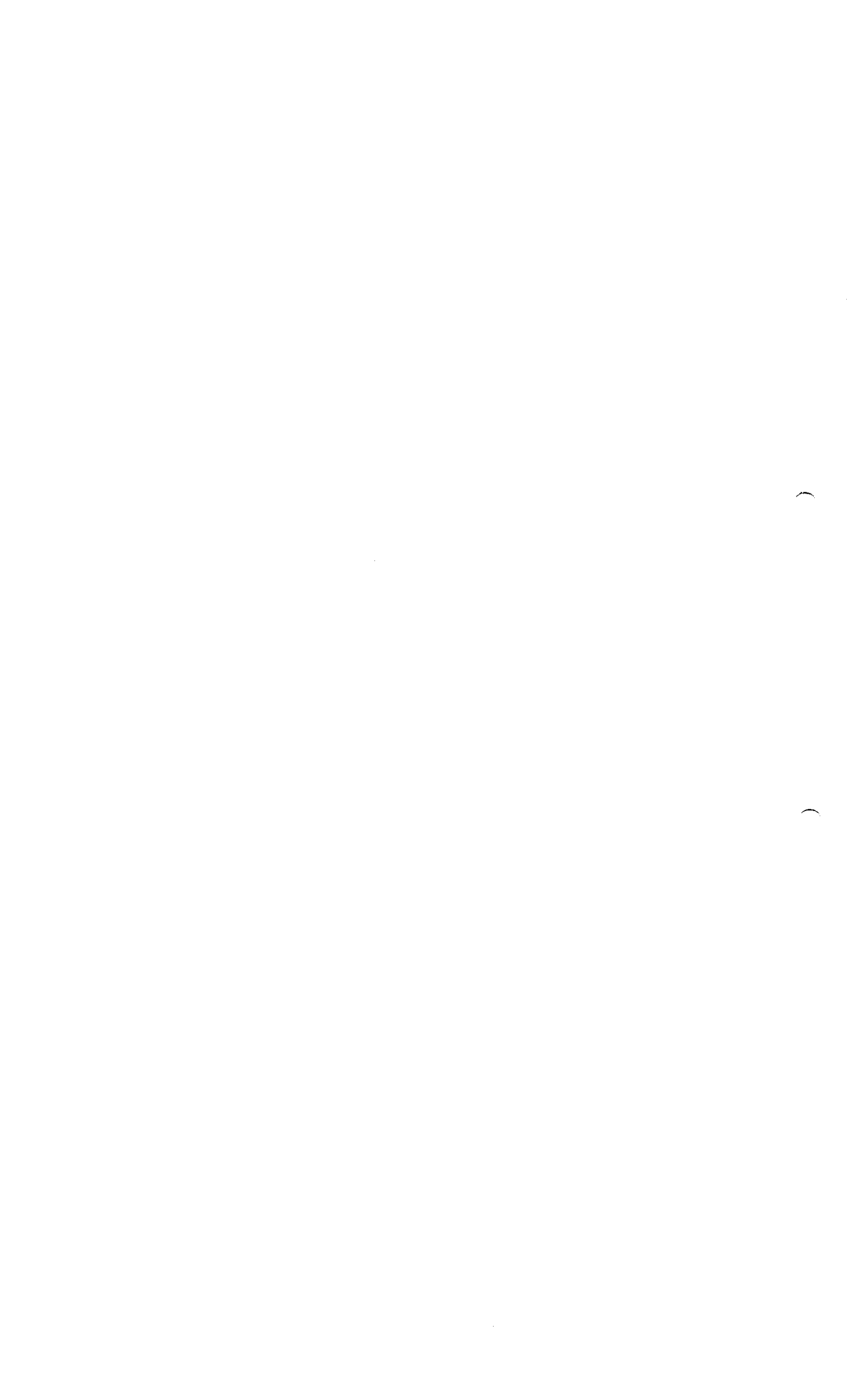




Tabla 21: Especificaciones internas para el uracilo19
Tabla 22: Especificaciones internas referidas al bromuro de cianógeno19
Tabla 23: Especificaciones internas para la dihidrazida del ácido adípico19
Tabla 24: Especificaciones internas para la 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil carbodiimida)20
Tabla 25: Especificaciones internas para la sal disódica de protoporfirina IX sintética20



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

1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de *Haemophilus influenzae* tipo b

Los materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Haemophilus* tipo b 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 *Haemophilus* tipo b y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

| Material | Ph. Eur. Monografía | Utilización | Etapas de producción |
|-----------------|---------------------|---------------------------------------|--|
| Agua purificada | 0008 | Medio sólido (agar de carbón vegetal) | Cultivo de lotes de siembra premaestro, maestro y de trabajo |
| | | Solución de leche descremada | Liofilización de lotes de siembra premaestro, maestro y de trabajo |

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

Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Haemophilus* tipo b y analizados de acuerdo con procedimientos internos

| Material | Utilización | Etapas de producción |
|-------------------------------|---------------------------------------|--|
| Leche descremada* | Solución de leche descremada | Liofilización de lotes de siembra premaestro, maestro y de trabajo |
| Caldo de trip casa de soja* | Reconstitución | Rehidratación de lotes de siembra |
| Sangre de caballo desfibrada* | Medio sólido (agar de carbón vegetal) | Cultivo de lotes de siembra premaestro, maestro y de trabajo |
| Agar de carbón vegetal* | | |

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

