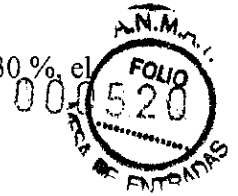


Debido a que el porcentaje de recuperación promedio se encuentra entre el 70 % y el 130 %, el método es exacto.




**Precisión**

El diseño experimental fue el siguiente:

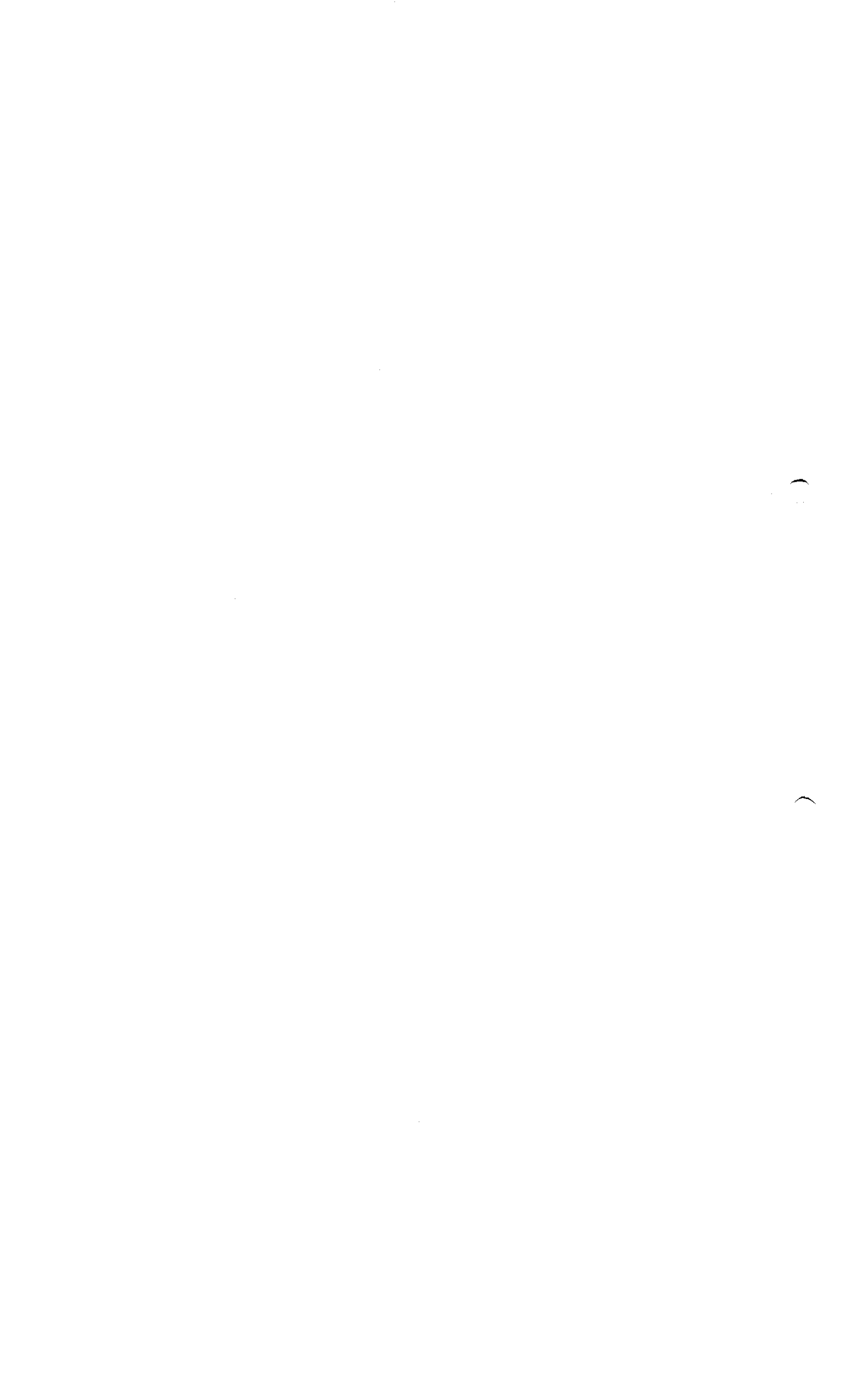
Se realizaron 3 series bajo condiciones de precisión intermedia: 2 operadores realizaron los ensayos, de manera independiente, utilizando el mismo método, en una muestra primaria homogénea, en el mismo laboratorio, en días diferentes. Para la repetibilidad, en cada serie, el mismo operador realizó 6 ensayos fueron realizados, de manera independiente, utilizando el mismo método, en una muestra primaria homogénea, en el mismo laboratorio, con el mismo equipo, el mismo día.

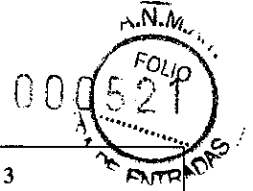
- Resultados analíticos

El dato sometido a análisis es la concentración del antígeno de FHA, expresada en UE/mg (vea la tabla 46).

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 46: Precisión, concentraciones del antígeno de FHA (UE/mg)**

Serie 1	Serie 2	Serie 3
257,1	191,3	163,6
239,9	192,4	175,6
278,2	224,6	160,9
241,2	185,4	144,9
263,3	225,2	172,6
291,0	226,2	178,4

Debido a que la distribución de los datos es log-normal, todos los cálculos se realizan en logaritmos.

- Análisis estadístico

La homogeneidad de las varianzas intragrupos se verifica mediante la prueba de Cochran que se aplica a los datos de la tabla 46. Al adquirir la homogeneidad, se calculan los parámetros de repetibilidad y precisión intermedia.

La media general es 2,317, que en forma aritmética equivale a: 207,55 UE/mg

La prueba de Cochran muestra que las varianzas de las 3 series son homogéneas.

Las características de repetibilidad y precisión intermedia se presentan en la tabla 47.

**Tabla 47: Precisión, características de repetibilidad y precisión intermedia**

Características	Coficiente de variación	Desviación estándar	Intervalos de confianza del 95 % con k=1 y n=1
Características de repetibilidad	8,36 %	0,036	± 0,077 que equivale a $\times/\div$ 1,19 en forma aritmética
Características de precisión intermedia	24,37 %	0,104	± 0,220 que equivale a $\times/\div$ 1,66 en forma aritmética

Debido a que el intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia es menor que  $\times/\div$  1,7; el método es preciso.

**Conclusión**

El método es específico.

El método es lineal en el rango: [ 30 - 540 ] UE/mL, en una escala log-log.

La exactitud se prueba en el mismo rango, con una recuperación promedio del 80 %.

El método es preciso:

- el intervalo de confianza de la precisión intermedia es  $\times/\div$  1,66 para 1 serie con 1 medición;

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.  
  
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.



- la media general es 210 UE/mg.

El método ELISA es válido para medir la FHA en la vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd), en la etapa de FHA purificada en solución.



### 3.3.5 Contenido de glutaraldehído residual

#### 3.3.5.1 Panorama

El glutaraldehído (GTA) produce un color amarillo con fenol al 20 % en etanol y ácido sulfúrico concentrado. La intensidad de este color, que es proporcional a la concentración de GTA, se puede medir utilizando un espectrofotómetro a 482 nm. Debido a que la adsorción en esta longitud de onda no es específica para el complejo coloreado, no se puede evaluar la especificidad.

Debido a que el procedimiento es una prueba límite, la característica estudiada es el límite de cuantificación.

En la tabla 48, se suministra un resumen de validación.

**Tabla 48: Contenido de glutaraldehído residual, resumen de validación**

Características	Criterios de aceptación	Resultados
Límite de cuantificación	<ul style="list-style-type: none"><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado" debe ser superior o igual a la media de las densidades ópticas obtenidas para el control positivo</li><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado" debe ser menor o igual que la media de las densidades ópticas obtenidas para el control positivo</li></ul>	<p><b>En el nivel de 4 µg/mL de la muestra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado" es mayor que la obtenida para el control positivo</li><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado" es menor que la obtenida para el control positivo</li></ul> <p><b>En el nivel de 8 µg/mL de la muestra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado" es mayor que la obtenida para el control positivo</li><li>- La media de las densidades ópticas medidas para la vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado" es menor que la obtenida para el control positivo</li></ul> <p><b>Límite de cuantificación = 2 µg/mL</b></p>

#### 3.3.5.2 Límite de cuantificación

La validación se realiza en 2 niveles: en el nivel del límite de cuantificación de 2 µg/mL (al agregar 2 µg/mL en la muestra diluida 1:2; es decir, 4 µg/mL en la muestra pura) y en el nivel de los criterios de aceptación (8 µg/mL). Para cada nivel, 2 operadores diferentes llevaron a cabo 6

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA GENERAL  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



ensayos de manera independiente, con 2 espectrofotómetros diferentes. Cada operador realizó 3 ensayos independientes un mismo día, con el mismo espectrofotómetro.

Cada ensayo consistió en la medición de la densidad óptica para el control positivo, para la vacuna acelular contra la tos ferina “sin agregado” y para la vacuna acelular contra la tos ferina “con agregado” (4 µg/mL y 8 µg/mL).



• Resultados analíticos

Los datos analizados son las densidades ópticas (media geométrica de 4 mediciones) y se presentan en las siguientes tablas.

**Tabla 49: Densidades ópticas, validación en el nivel de 4 µg/mL de la muestra**

	Ensayo “con agregado”	Control positivo	Ensayo “sin agregado”
Grupo 1	0,323	0,297	0,056
	0,282	0,272	0,042
	0,607	0,575	0,044
Grupo 2	0,300	0,285	0,027
	0,285	0,271	0,027
	0,292	0,234	0,034

**Tabla 50: Densidades ópticas, validación en el nivel de 8µg/mL de la muestra**


	Ensayo “con agregado”	Control positivo	Ensayo “sin agregado”
Grupo 1	0,616	0,570	0,074
	0,583	0,560	0,046
	0,297	0,285	0,042
Grupo 2	0,598	0,574	0,028
	0,574	0,543	0,028
	0,478	0,449	0,047

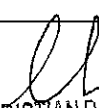
Debido a que el modelo basado en la relación dosis-respuesta fue realizado en una escala log-log, todos los cálculos se realizan en logaritmos.

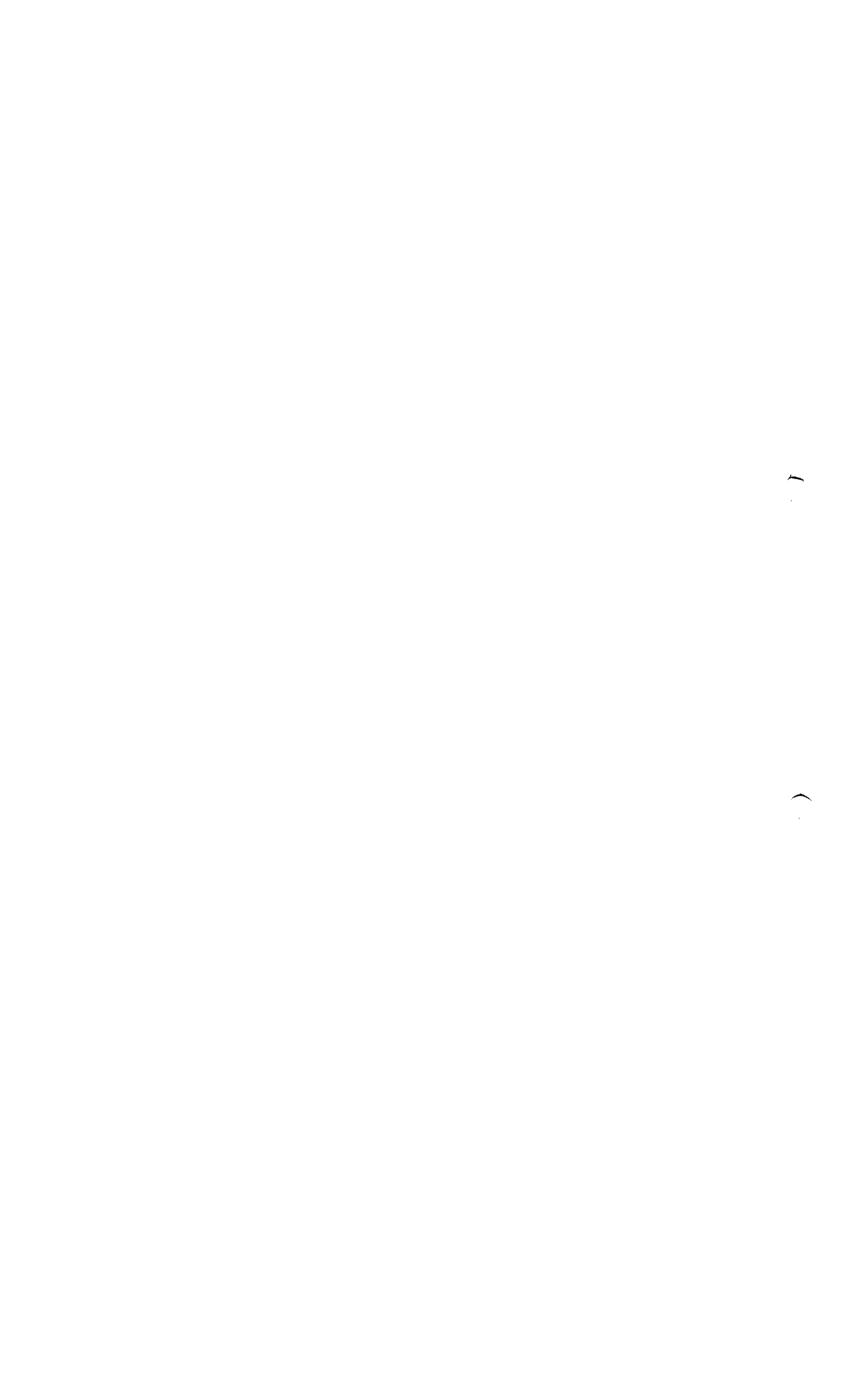
• Análisis estadístico

Se calculó la media y la varianza de las densidades ópticas para la vacuna acelular contra la tos ferina “con agregado”, para el control positivo y para la vacuna acelular contra la tos ferina “sin agregado”. Las varianzas se compararon utilizando la prueba bilateral de FISHER al nivel de significancia del 5 % y las medias se compararon con la prueba bilateral de Student a un nivel de significancia del 5 %.

Los resultados estadísticos se presentan en la tabla 51 y tabla 52.

  
 ROXANA MONTEMLONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 51: Resultados estadísticos, validación en el nivel de 4 µg/mL de la muestra**

	Vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado"	Control positivo	Vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado"
Media de las respuestas	-0,477 que equivale a 0,334 en forma aritmética	-0,513 que equivale a 0,307 en forma aritmética	-1,431 que equivale a 0,037 en forma aritmética
Varianza de las respuestas	0,016689	0,019087	0,015666

La media de las densidades ópticas medida para la vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado" es superior a la media de las densidades ópticas medida para el control positivo.

La media de las densidades ópticas medida para la vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado" es menor que la obtenida para el control positivo.

**Tabla 52: Resultados estadísticos, validación en el nivel de 8 µg/mL de la muestra**

	Vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado"	Control positivo	Vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado"
Media de las respuestas	-0,293 que equivale a 0,509 en forma aritmética	-0,316 que equivale a 0,483 en forma aritmética	-1,381 que equivale a 0,042 en forma aritmética
Varianza de las respuestas	0,014746	0,014242	0,025583

La media de las densidades ópticas medida para la vacuna acelular contra la tos ferina "con agregado" es mayor que la media de las densidades ópticas medida para el control positivo.

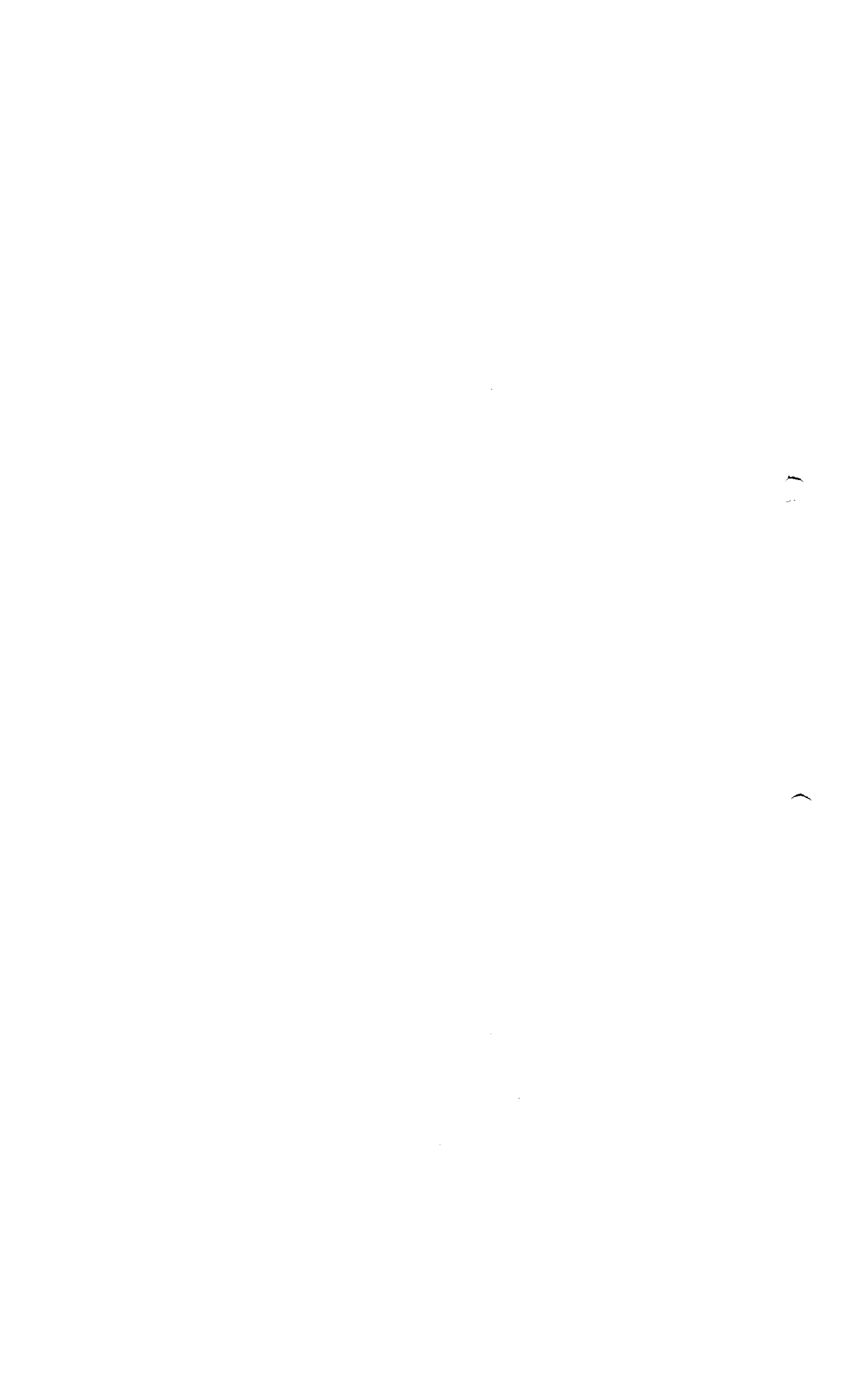
La media de las densidades ópticas medida para la vacuna acelular contra la tos ferina "sin agregado" es menor que la obtenida para el control positivo.

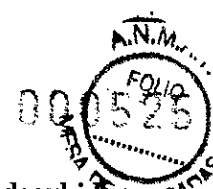
**3.3.5.3 Conclusión**

El ensayo para el límite de contenido de glutaraldehído residual en la etapa de toxoide pertúsico purificado en solución es válido.

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.4 Análisis de lote

#### 3.4.1 Datos de los análisis de lote para los intermedios de la FHA purificada adsorbida

La descripción de los 3 lotes industriales recientes de los intermedios del antígeno de la FHA purificada adsorbida (FHA purificada nativa y FHA purificada en solución) se proporciona en la tabla 53.

**Tabla 53: FHA purificada adsorbida, números de lote de los intermedios**

Número de lote del sobrenadante del cultivo concentrado (fecha de elaboración)	FA365216 (16 de octubre de 2009)	FA372218 (11 de diciembre de 2009)	FA377694 (12 de febrero de 2010)
Número de lote de FHA purificada nativa (fecha de elaboración)	FA362599 (16 de noviembre de 2009)	FA372225 (13 de enero de 2010)	FA378672 (15 de marzo de 2010)
Número de lote de la FHA correspondiente purificada en solución (fecha de elaboración)	FA381528 (5 de marzo de 2010)	FA381530 (19 de marzo de 2010)	FA391322 (7 de junio de 2010)

Los resultados del control de calidad de los tres lotes de FHA purificada nativa y de FHA purificada en solución se presentan en la tabla 54 y tabla 55, respectivamente.

**Tabla 54: Datos del análisis de lote para el intermedio de FHA purificada nativa**

Pruebas	Criterios de aceptación	FA362599	FA372225	FA378672
Contenido proteico	Para cálculo	1239,29 µg/mL	1291,79 µg/mL	1077,70 µg/mL
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Identificación de la FHA	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Actividad de agrupamiento en células CHO	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 UHA/mg de proteínas  IHA con colesterol ≥ 80 %	1 024 587 UHA/mg de proteínas  Inhibición del 97 % con colesterol	1 022 581 UHA/mg de proteínas  Inhibición del 97 % con colesterol	2 052 371 UHA/mg de proteínas  Inhibición del 98 % con colesterol

  
**ROXANA MONTEMILONE**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
**CHRISTIAN DOMINGUEZ**  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.

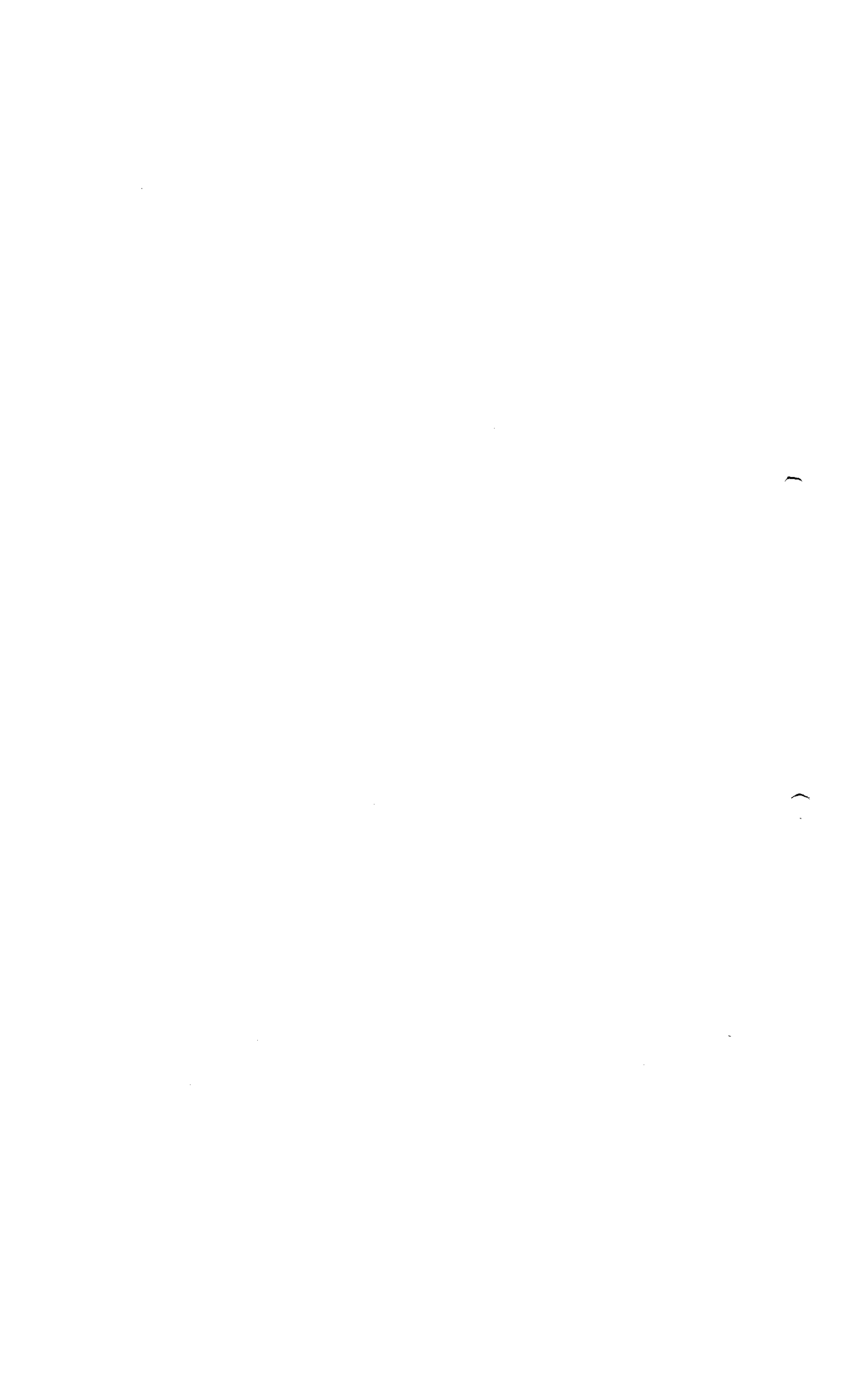


Tabla 55: Datos del análisis de lote para el intermedio de FHA purificada en solución

Pruebas	Criterios de aceptación	FA381528	FA381530	FA391322
Contenido proteico (µg/mL)	350 a 2 100 µg/mL	797,56	787,29	846
Antigenicidad (UE/mg de proteínas)	Actividad específica (UE/mg de proteínas) ≥ límite de confianza inferior ( $P = 0,95$ ) de la actividad específica de los lotes	217,6	191,1	228,2
Contenido de endotoxinas (IU/mg de proteínas)	≤150 IU/mg de proteína	<6,27	<6,35	<5,91

### 3.4.2 Datos del análisis de lote para los intermedios de toxoide pertúsico purificado adsorbido

La descripción de los 3 lotes industriales recientes de los intermedios de antígeno del toxoide pertúsico purificado adsorbido (toxina pertúsica purificada nativa y toxoide pertúsico purificado en solución) se proporciona en la tabla 56.

Tabla 56: Toxoide pertúsico purificado adsorbido, números de lote de los intermedios

Número de lote del sobrenadante del cultivo concentrado (fecha de elaboración)	FA360418 (11 de septiembre de 2009)	FA360419 (18 de septiembre de 2009)	FA362595 (25 de septiembre de 2009)
Número de lote de la toxina pertúsica purificada nativa (fecha de elaboración)	FA360422 (12 de octubre de 2009)	FA360423 (19 de octubre de 2009)	FA360424 (26 de octubre de 2009)
Número de lote del toxoide pertúsico purificado correspondiente en solución (fecha de elaboración)	FA384444 (13 de abril de 2010)	FA384445 (16 de abril de 2010)	FA384446 (20 de abril de 2010)

Los resultados de control de calidad de los tres lotes de toxina pertúsica purificada nativa y de toxoide pertúsico purificado en solución se presentan en la tabla 57 y tabla 58, respectivamente.

Tabla 57: Datos del análisis de lote para el intermedio de la toxina pertúsica purificada nativa

Pruebas	Criterios de aceptación	FA360422	FA360423	FA360424
Contenido proteico	Para cálculos	1300,31 µg/mL	1283,29 µg/mL	1125,86 µg/mL
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia La posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si	Cumple	Cumple	Cumple





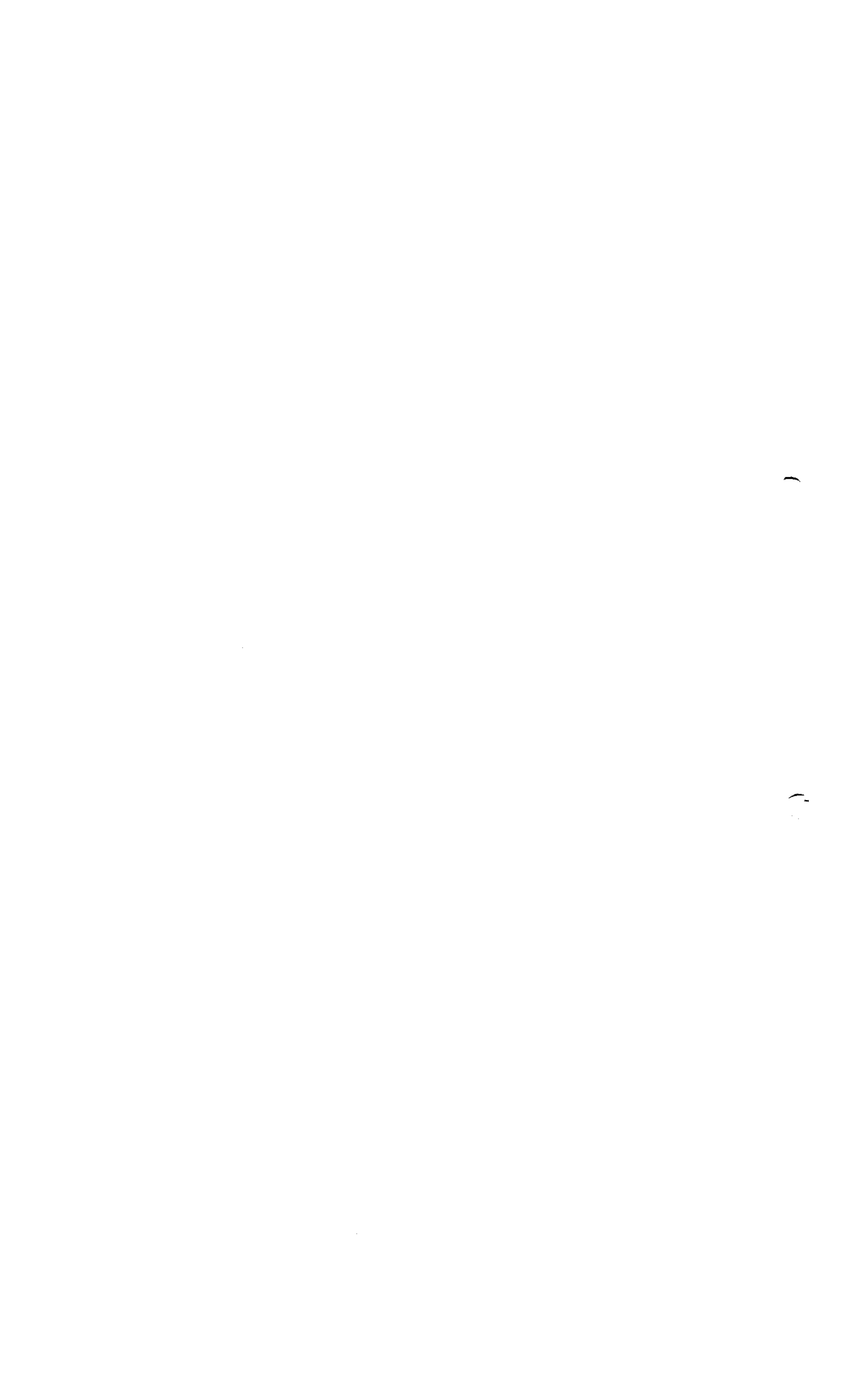


Pruebas	Criterios de aceptación	FA360422	FA360423	FA360424
	representa menos del 2 % de las proteínas totales			
<b>Identificación del toxoide pertúsico</b>	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
<b>Actividad de agrupamiento en células CHO</b>	Actividad citopática (CPU/ $\mu$ g de proteína) $\geq$ límite de confianza inferior ( $P = 0,95$ ) de actividad citopática de la referencia	204800 CPU/ $\mu$ g de proteínas	179200 CPU/ $\mu$ g de proteínas	102400 CPU/ $\mu$ g de proteínas
<b>Actividad de hemaglutinación</b>	20 000 a 500 000 UHA/mg de proteínas IHA con colesterol $\leq 20$ %	102376 UHA/mg de proteínas inhibición del 0 % con colesterol	102536 UHA/mg de proteínas inhibición del 0 % con colesterol	102322 UHA/mg de proteínas inhibición del 0 % con colesterol

**Tabla 58: Datos del análisis de lote para el intermedio del toxoide pertúsico purificado en solución**

Pruebas	Criterios de aceptación	FA384444	FA384445	FA384446
<b>Contenido proteico</b>	50 a 180 $\mu$ g/ mL	121,38 $\mu$ g/mL	161,04 $\mu$ g/mL	144,05 $\mu$ g/mL
<b>Contenido de glutaraldehído residual</b>	<8 $\mu$ g/ mL	<2 $\mu$ g/mL	<2 $\mu$ g/mL	<2 $\mu$ g/mL
<b>Irreversibilidad del toxoide pertúsico a +5 °C <math>\pm</math> 3 °C o a +37 °C <math>\pm</math> 2 °C</b>	$\geq 95$ % de vida	Cumple	Cumple	Cumple
<b>Antigenicidad</b>	Actividad específica (UE/mg de proteínas) $\geq$ límite de confianza inferior ( $P = 0,95$ ) de la actividad específica de los lotes	95,6 UE/mg de proteínas	90,7 UE/mg de proteínas	111,8 UE/mg de proteínas
<b>Contenido de endotoxinas</b>	$\leq 3$ 500 UI/mg de proteínas	<4,12 UI/mg de proteínas	<3,10 UI/mg de proteínas	<3,47 UI/mg de proteínas
<b>Actividad de agrupamiento en células CHO</b>	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático	Sin efecto citopático


  
**ROXANA MONTEMLONE** DIRECTORA GENERAL SANOFI PASTEUR S.A.  
**CHRISTIAN DOMINGUEZ** APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.5 Justificación de las especificaciones

Perfiles de control de calidad de los intermedios de la vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes, (tenga en cuenta los requisitos de la Ph. Eur. monografía N.º 1356 "*Pertussis vaccine acellular, component (adsorbed)*", y las recomendaciones de la Serie de Informes Técnicos (TRS) de la OMS N.º 878, anexo 2 (1998) "*Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines*", así como las prácticas internas.

#### *Contenido proteico*

El contenido proteico se mide para ajustar la concentración del antígeno y la concentración de hidróxido de aluminio durante el paso de adsorción y para calcular de rendimiento. El contenido proteico también se utiliza para expresar los resultados de diferentes pruebas, como la de antigenicidad, la de la actividad de hemaglutinación, la CHO y las endotoxinas; por lo tanto, no se establecen especificaciones.

#### *SDS-Page*

La prueba SDS-Page se realiza para caracterizar y evaluar la pureza de la toxina pertúsica nativa y de la FHA. El perfil electroforético se compara con el de referencia. Debido a que es posible que se encuentre una banda adicional de FHA en algunos lotes estudiados de toxina pertúsica nativa, los criterios de aceptación se completan con la "posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de proteínas totales" en etapa de toxina pertúsica purificada nativa.

#### *Identificación*

El método de Ouchterlony es una prueba cualitativa utilizada para la caracterización inmunoquímica y biológica del antígeno purificado nativo.

#### *Actividad de agrupamiento en células CHO*

La prueba de la actividad de agrupamiento se realiza de manera rutinaria en lugar de los ensayos *in-vivo* (prueba de actividad de sensibilización a la histamina), con el fin de seguir la purificación de la toxina pertúsica (PT) (los ensayos *in-vivo* están sujetos a las inexactitudes e incertidumbres inherentes a los experimentos realizados en animales). La toxina pertúsica incluye un patrón específico de crecimiento agrupado con células CHO y se ha desarrollado y estandarizado un ensayo para la PT basado en dicho patrón. El cambio morfológico requiere alrededor de 16 horas de desarrollo después de la adición de la toxina. Además, el efecto de agrupamiento provocado por la toxina se observa directamente con un microscopio invertido después de la tinción de las células.

Los criterios de aceptación para la toxina pertúsica purificada nativa se establecen mediante la comparación de la actividad citopática en el límite de confianza inferior ( $P=0,95$ ) de la actividad citopática de la referencia.

Debido a que la prueba se utiliza para validar los procesos de purificación y detoxificación mediante la demostración de que la FHA purificada nativa y el toxoide pertúsico purificado nativo no presentan toxina pertúsica nativa; no se debe observar ningún efecto citopático.



### Actividad de hemaglutinación

La prueba de hemaglutinación es un ensayo *in-vitro* rápido para la caracterización de la FHA y de la PT. Esta prueba se realiza habitualmente en bandejas de microtitulación con eritrocitos de pollo y ganso. Con eritrocitos de ganso, se puede detectar la toxina a aproximadamente 0,5 µg/mL.

Sin embargo, las dos hemaglutininas (HA) sólo se pueden distinguir en presencia de colesterol. En este caso, la HA de la FHA disminuye drásticamente debido a su adsorción en colesterol, mientras que la HA de la PT no cambia.

### Antigenicidad (ELISA)

Se puede asumir que la inmunogenicidad de los antígenos está relacionada con sus propiedades antigénicas. Para verificar la consistencia de antigenicidad de los lotes de FHA y de toxoide pertúsico, se desarrolló el inmunoensayo enzimático (ELISA) mediante la utilización de antisueros policlonales específicos para PT y FHA desarrollados en ratones. La antigenicidad (unidad ELISA/mg de proteínas) se determina mediante un análisis comparativo de las curvas de respuesta a las dosis del lote que se evaluará y los antígenos de referencia.

El valor de antigenicidad de la muestra no debe ser menor que el límite de confianza inferior ( $P=0,95$ ) del valor de antigenicidad de los antígenos de los lotes de producción.

El intervalo de confianza de la antigenicidad se calculó según los resultados obtenidos de 30 lotes, de acuerdo con el principio que se describe a continuación.

- Principio

La potencia de los lotes de producción (en UE/mg) se calculó en relación con el estándar de la FHA y del toxoide pertúsico, con un título arbitrario de 100 UE/mg.

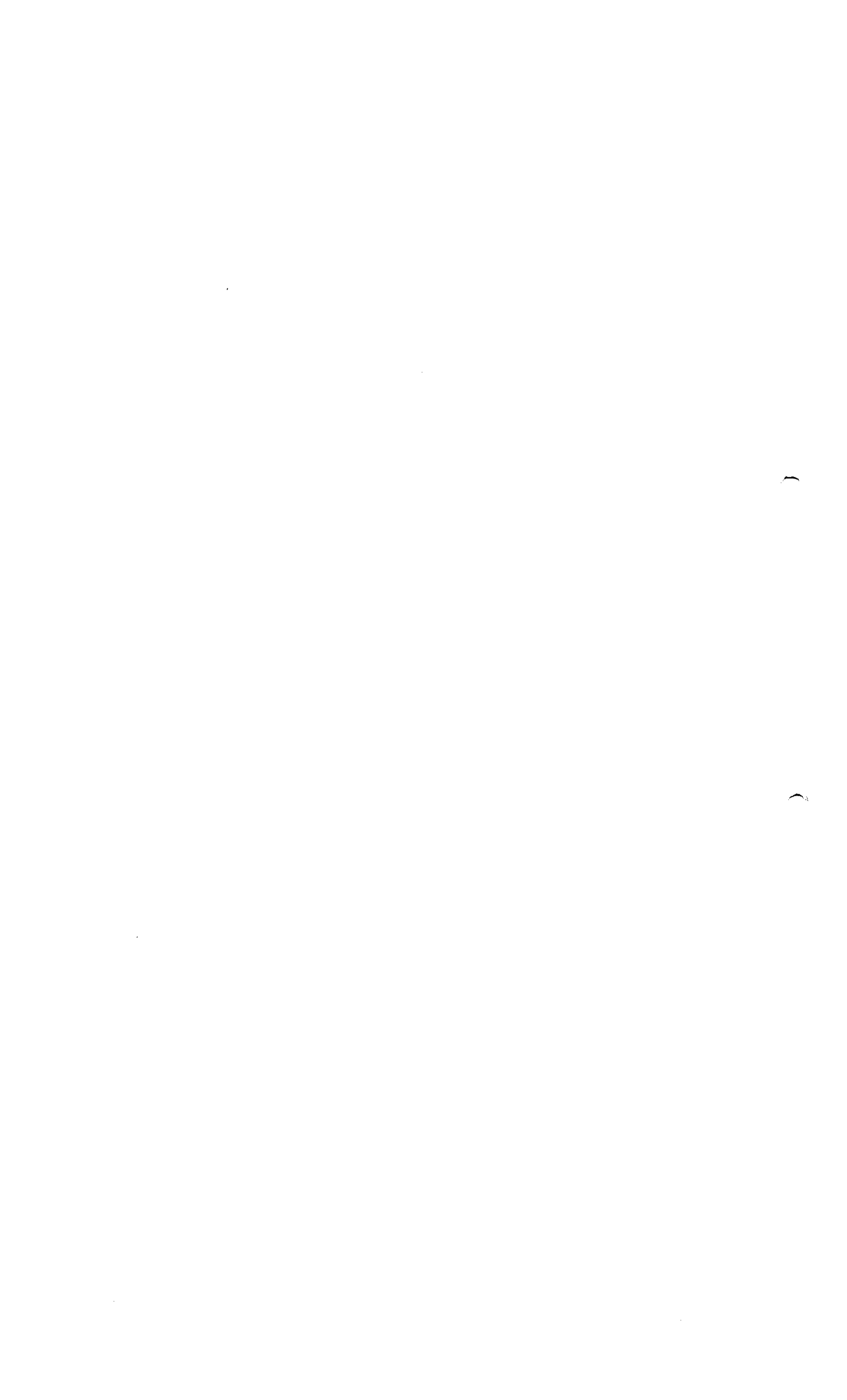
Los límites de confianza del 95 % se calcularon utilizando una distribución normal después de la transformación logarítmica de los datos.

- Resultados

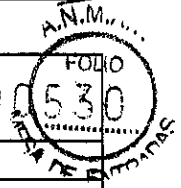
Los resultados de la potencia para los lotes de producción de FHA y de toxoide pertúsico se presentan en la tabla 59.

**Tabla 59: Resultados de potencia para los lotes de producción de FHA y de PTxd**

Número de lote de FHA	Potencia (UE/mg)	Número de lote de toxoide pertúsico	Potencia (UE/mg)
10028	128	10034.02.56	30
10029	101	10040.01.57	40
10030	94	10036.00.55	23
10031	103	10041.01.58	49
10032	123	10044.02.66	29
10033	85	10045	33
10035	77	10047A.01.62	38
10036	53	10046.02.65	49



Número de lote de FHA	Potencia (UE/mg)	Número de lote de toxoide pertúsico	Potencia (UE/mg)
10040	141	10.047A.02.67	39
10041	131	10.047B.01.63	32
10044	56	20001	53
10045	53	20002	64
10046	62	20003	77
35001	54	20004	61
35002	59	20005	56
35003	51	20006	43
35004	64	20007	39
35005	45	20008	48
35006	59	20009	58
35007	96	20010	68
35008	72	20011	60
35009	63	20012	64
35010	57	20013	47
35011	114	20014	34
35012	101	20015	33
35013	156	20016	37
35014	102	20017	40
35015	150	20018	42
35016	107	20019	53
35017	143	20020	39




Los cálculos se realizaron en logaritmos; las características se expresaron en términos aritméticos. Los límites de confianza del 95 % obtenidos para los antígenos de FHA y de toxoide pertúsico se proporcionan en la tabla 60.


**Tabla 60: Límites de confianza del 95 % para la prueba de antigenicidad**

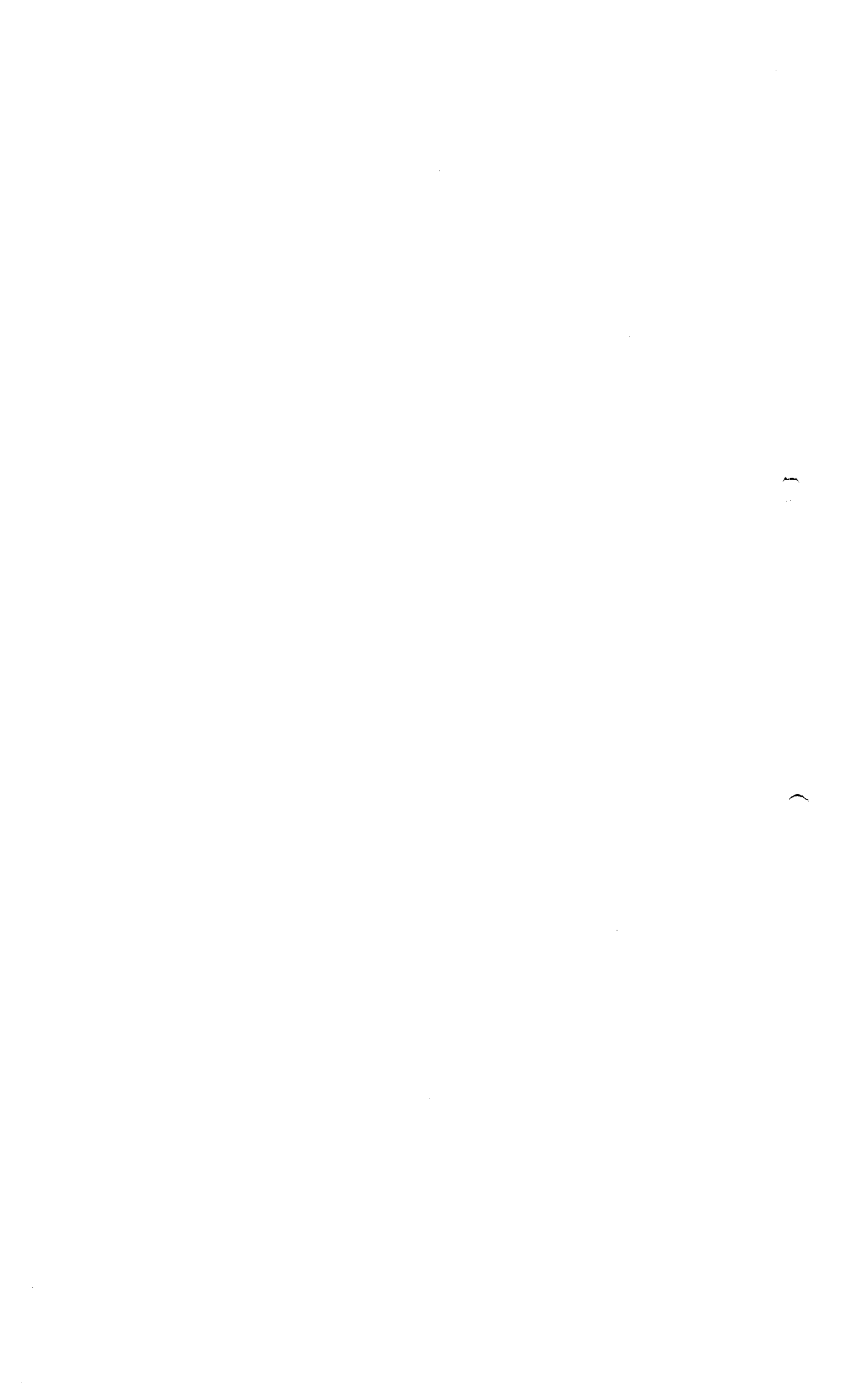
	FHA	Toxoide pertúsico
Media (UE/mg)	83,9	44,1
Límites de confianza del 95 % (UE/mg)	[38,5 - 183,2]	[24,5 - 79,7]

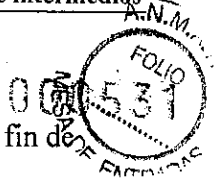
• **Conclusión**

La potencia de un lote de FHA purificada en solución debe ser mayor que 38,5 UE/mg y la potencia de un lote de toxoide pertúsico purificado en solución debe ser mayor que 24,5 UE/mg (actividad específica  $\geq$  límite de confianza inferior ( $p=0,95$ ), de la actividad específica de los lotes de producción).

  
**ROXANA MONTEMILONE**  
 DIRECTORA GENERAL  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
**CHRISTIAN DOMINGUEZ**  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





### Contenido de glutaraldehído

El contenido de glutaraldehído se determina en el toxoide pertúsico en solución, con el fin de evaluar la extracción del agente de detoxificación después de la diafiltración.

### Contenido de endotoxinas

El contenido de endotoxinas bacterianas se mide para detectar la posible contaminación con endotoxinas provenientes de bacterias Gram negativas. El criterio de aceptación cumple con los requisitos de la Ph. Eur.

### Irreversibilidad del toxoide pertúsico

La monografía n.º 1934 de la Ph. Eur. exige que se verifique la ausencia de toxina pertúsica residual y la irreversibilidad del toxoide pertúsico.

La irreversibilidad del toxoide pertúsico se realiza en el toxoide pertúsico purificado en solución para obtener los resultados después del paso de detoxificación y para evitar los posibles riesgos de manipular la toxina. Las especificaciones cumplen con la monografía n.º 1934 de la Ph. Eur.

La determinación de la ausencia de toxina pertúsica residual no se realiza en cada lote de producto terminado, sino en el lote de producto final a granel, según lo permite la monografía n.º 1934 de la Ph. Eur., para reducir el número de animales sometidos a prueba, de acuerdo con la recomendación de la Convención Europea sobre la Protección de Animales Vertebrados (vea 3.2.P.5.1 Especificación).

## 3.6 Sistema de cierre del envase

### 3.6.1 Identidad de los materiales de construcción

La composición del sistema de cierre del envase para los productos almacenados (FHA purificada nativa y PT purificada nativa) se detalla en la tabla 61.

**Tabla 61: Composición del sistema de cierre del envase para almacenamiento de intermedios**

Intermedio	Parte del sistema de cierre del envase		
	Envase	Cierres del envase	Período anterior al vencimiento
FHA purificada nativa	Botellas de vidrio	Tapón de polipropileno	a +5 °C ± 3 °C, durante un máximo de 48 meses
PT purificada nativa	Botellas de vidrio	Tapón de polipropileno	a +5 °C ± 3 °C, durante un máximo de 48 meses

