

ANEXO III

Cuadro Comparativo de Monografías Vacunas de Uso Humano Documento de Trabajo Curitiba 5-7 marzo 2013

Farmacopea Argentina	Farmacopea Brasileira	Observaciones
<p>Las vacunas para uso humano son preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa específica contra un agente infeccioso o toxina o antígeno elaborada por el mismo. Las vacunas deben poseer una actividad inmunogénica aceptable demostrada en el hombre para el esquema propuesto</p>	<p>As vacinas para uso humano são medicamentos, via de regra, de caráter profilático, capazes de induzir imunidade específica diante de um agente infeccioso. Sua eficácia e segurança devem ser comprovadas por meio de estudos aprovados pela autoridade nacional de controle de qualidade</p> <p>OBSERVACIONES de BRASIL De acordó em modificar para “Autoridade Regulatoria Nacional”</p>	<p>Sua eficácia e segurança devem ser comprovadas por meio de estudos aprovados pela autoridade nacional de controle de qualidade: SE SUGIERE MODIFICAR INDICANDO QUE LOS ESTUDIOS DEBEN ESTAR APROBADOS POR ARN COMPETENTE</p> <p>Observaciones de Uruguay Las vacunas para uso humano son preparaciones que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir en el hombre una inmunidad activa específica contra un agente infeccioso. Su eficacia y seguridad deben ser demostrados mediante estudios aprobados por una ARN competente.</p>
<p>. Las vacunas para uso humano pueden contener: organismos inactivados por medios químicos o físicos que mantengan las propiedades inmunogénicas adecuadas; organismos vivos que son naturalmente no virulentos o que han sido tratados para atenuar su virulencia conservando las propiedades inmunogénicas adecuadas; antígenos extraídos o secretados de organismos o producidos por ingeniería genética. Los antígenos pueden ser utilizados en su estado nativo o detoxificado por medios químicos o físicos y</p>	<p>As vacinas podem ser constituídas por microrganismos inativados, microrganismos atenuados, substâncias por eles produzidas e frações antigénicas.</p> <p>OBSERVACIONES BRASIL As especificidades descritas ao lado pela Argentina, estão nesta monografia em outro momentos de forma resumida, com o cuidado para que a monografia não se torne um livro texto para estudantes.</p>	<p>La versión Argentina es más explícita acerca de la composición de las vacunas</p> <p>Observaciones de Uruguay Incluir una definición más explícita inicialmente (como FA)</p>

pueden ser agregados, polimerizados o conjugados a un portador para incrementar su inmunogenicidad		
--	--	--

<p>INCLUYE GLOSARIO PARA LOS SIGUIENTES CONCEPTOS</p> <p><i>Sistema de lote semilla.</i> <i>Lote semilla maestro</i> <i>Lote semilla de trabajo -</i> <i>Sistema de banco de células -</i> <i>Banco maestro de células -</i> <i>Banco de trabajo de células</i> <i>Cultivo primario de células.</i> <i>Línea celular -</i> <i>Cultivo celular de producción -</i> <i>Células control -.</i> <i>Cosecha única -</i> <i>Mezcla de cosechas monovalente -</i> <i>Vacuna final a granel -.</i> <i>Vacunas bacterianas -</i> <i>Toxoides bacterianos.</i> <i>Vacunas virales -</i></p>	<p>NO INCLUYE GLOSARIO</p> <p>Observaciones de Brasil Entendemos ser possível incluir glosario, é so definir melhor quais. São os definidos pela sugestão da FA adicionando a sugestão do Uruguai? E também o termo conservante, dentre outros?.</p> <p>Embora glossario não faz parte das normas de elaboração de monografías para FB, portanto despadroniza nosso fomato de monografía..</p> <p><u>Proponemos incluir</u> <u>Vacunas combinadas y conjugadas</u> <u>Adyuvantes,</u> <u><i>Vacunas bacterianas -</i></u> <u><i>Toxoides bacterianos.</i></u> <u><i>Vacunas virales</i></u></p>	<p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Incluir un glosario. Podria ser especifico e incluirse en esta monografía o un glosario especifico para productos biologicos y que estuviese al inicio de un Aparatado de prod. Biologicos.</p> <p>Analizar si es necesario complementarlo, incluyendo definiciones tales como: Vacunas combinadas y conjugadas Adyuvantes,</p> <p>(aditivos , estabilizantes ELIMINADO),</p>
<p>Los requisitos para la producción, incluyendo los controles en proceso están incluidos en las monografías individuales</p>	<p>Os métodos empregados para preparação de vacinas dependem de cada tipo de produto e devem obedecer normas de boas práticas de fabricação de produtos farmacéuticos.</p> <p>Observaciones de Brasil Sugestão de manter a BPF, nunca é demais mencionar.</p> <p><u>PROPONEMOS</u> <u>Brasil queda encargado de redactar el glosario e incluir lo que se ha acordado en la reunión en base a las definiciones de la OMS</u></p>	<p>MONOGRAFIA BRASILEIRA INCLUYE CONCEPTO DE CUMPLIMIENTO DE BPF</p> <p>Observaciones de Uruguay “Los requisitos para la producción incluidos los controles en proceso están incluidos en las monografías individuales. Los procedimientos de preparacion deben obedecer a normas de BPF de productos farmacéuticos.”</p>
<p>Pueden ser incorporados aditivos adecuados, incluyendo estabilizantes y adyuvantes Conservantes antimicrobianos</p>	<p>Durante os processos de produção das vacinas algumas substâncias, como estabilizantes, adjuvantes e conservantes, podem ser</p>	<p>LA MONOGRAFÍA ARGENTINA INCLUYE EL MISMO CONCEPTO DE LA BRASILEIRA PERO EN DISTINTOS PÁRRAFOS Y SE EXPLAYA MAS EN</p>

<p>Se utilizan conservantes antimicrobianos para prevenir el deterioro o efectos adversos causados por contaminación microbiana ocurrida durante el uso de la vacuna. Los conservantes antimicrobianos no se incluyen en los productos liofilizados. La inclusión de conservantes antimicrobianos no es aceptada en preparaciones líquidas monodosis. Para las preparaciones líquidas multidosis se evalúa la necesidad de un conservante antimicrobiano teniendo en cuenta la contaminación durante el uso y el período máximo recomendado antes de la apertura por primera vez del envase. Si se utiliza un conservante antimicrobiano se debe demostrar que éste no perjudica la seguridad o eficacia de la vacuna. No es normalmente aceptable el agregado de antibióticos como conservantes antimicrobianos.</p> <p>Durante los estudios de desarrollo se debe demostrar la efectividad del conservante antimicrobiano seleccionado a lo largo del período de validez que será autorizado por la Autoridad Sanitaria al momento del registro</p>	<p>adicionadas. BRASIL Entendemos não ser necesario a explicação, pois monografia não é um texto de livro para estudantes. <u>Proponemos</u> <u>FB SE REFIERE AL PROCESO, FA NO LO ACLARA</u> <u>PROPONEMOS INCLUIR LAS DOS SITUACIONES:</u> <u>EL PROCESO Y PRODUCTOS TERMINADOS CON LAS CONSIDERACIONES EN ESTE CASO PARA MONO Y MULTIDOSIS</u></p>	<p>EL TEMA DE LOS CONSERVANTES</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <ul style="list-style-type: none"> - poner lo de efectividad de antimicrobianos en caso de usarse como conservante en productos multidosis. - Podria ponerse algo sobre: “que debe estar justificado el uso y la concentración de los excipientes usados en la formulación”
---	--	--

<p>Las vacunas deben, hasta donde sea posible, estar libres de ingredientes conocidos que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre. No puede utilizarse penicilina ni estreptomicina en ninguna etapa de la producción ni pueden ser agregadas al producto final; sin embargo, los lotes semilla maestro preparados con medio conteniendo penicilina o estreptomicina pueden ser utilizados para la producción cuando se encuentre justificado y autorizado</p>	<p>No produto final concentrações muito baixas de antibióticos são permitidas, com exceção de estreptomicina e de penicilina e seus derivados. BRASIL Esta de acordó com normas internacionais o texto acima da FB. PROPONEMOS <u>NO ESTÁ PERMITIDA EN PRODUCTO FINAL O EN PROCESO PENICILINA , STREPTOMICINA O SUS DERIVADOS NI OTROS COMPONENTES QUE SE CONOZCA QUE CAUSEN REACCIONES TÓXICAS ALÉRGICAS U OTROS EFECTOS ADVERSOS EN EL HOMBRE</u></p>	<p>LA MONOGRAFÍA ARGENTINA INDICA QUE NO PUEDE USARSE ESTREPTOMICINA O PENICILINA EN NINGUNA ETAPA DE PRODUCCION (SALVO PARA LOTE SEMILLA MAESTRO PREVIA AUTORIZACION POR ARN)</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>De acuerdo con la def. De FA</p>
<p>Medio de cultivo (PRODUCCION) Debe estar, hasta donde sea posible, libre de ingredientes que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre; si fuera necesaria la inclusión de estos ingredientes se debe demostrar que la cantidad presente en el lote final es reducida a un nivel tal que resulte en un producto seguro. En el medio de crecimiento para cultivos celulares se puede emplear suero animal aprobado (pero no humano), pero no el medio utilizado para el mantenimiento del crecimiento celular durante la multiplicación del virus que no debe contener suero, salvo caso indicado. El medio de cultivo celular puede contener un indicador de pH tal como rojo de fenol y antibióticos aprobados a la concentración efectiva más baja, aunque es preferible tener un medio libre de antibióticos durante la producción</p>	<p><u>Falta definir el formato de la monografía</u> <u>Que haya un párrafo que explicité las consideraciones sobre el medio de cultivo.</u> <u>Están puestas en diferentes partes de la argentina y la brasilera.</u> <u>.....Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro.</u> BRASIL Esta de acordó com normas internacionais o texto acima da FB. PROPONEMOS <u>Acordamos ampliar las especificaciones que debe cumplir el suero cuando se utiliza como materia prima en cualquier etapa de la producción.</u></p>	<p>LA MONOGRAFIA ARGENTINA INDICA QUE PUEDE USARSE SUERO ANIMAL (NO HUMANO) PERO NO ESTABLECE LIMITE NUMERICO EN PT (HABLA DE DEMOSTRAR QUE SE HA REDUCIDO A UN NIVEL SEGURO))</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Se propone la posibilidad de elaborar una monografía de Suero animal usado en cultivos celulares</p> <p>De acuerdo con incluir el límite de concentración de proteínas derivadas del suero pero también hay que determinar proteínas totales</p>

	<p>Se albumina humana for usada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.</p> <p>Brasil: Esta de acordó com normas internacionais o texto acima da FB. <u>PROPONEMOS</u> <u>que la albumina cumpla con los requisitos de Solucion de Albumina Humana de la FA Y FB</u></p>	<p>LA MONOGRAFÍA ARGENTINA INDICA LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ALBÚMINA: Si se utiliza albúmina humana debe cumplir los requisitos de Solución de Albúmina Humana.</p> <p>NO ESTAMOS DE ACUERDO EN LA DETERMINACIÓN DE ACPOS EN UNA ALBÚMINA YA QUE NO SIGUE LOS LINEAMIENTOS DE SEGURIDAD VIRAL ESTABLECIDOS POR OMS</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>De acuerdo en que se indique que la albumina cumpla con los requisitos de Solucion de Albumina Humana. Y se elimine la determinacion de Ac en producto terminado.</p>
--	--	---

<p><i>GLOSARIO Vacunas bacterianas</i> - Suspensiones de distinto grado de opacidad en líquidos incoloros o casi incoloros. Pueden presentarse también en forma liofilizada. La concentración de bacterias vivas o inactivadas se expresa en términos de unidades de opacidad o, cuando sea apropiado, se determina por conteo directo de células o por conteo de viables para bacterias vivas.</p>	<p>VACINAS BACTERIANAS</p> <p>As vacinas bacterianas são produzidas em meios líquidos ou sólidos, utilizando cepas adequadas e constituem bactérias inativadas, bactérias atenuadas (vivas) ou seus componentes antigênicos.</p> <p>Apresentam-se sob a forma de um líquido incoloro com diferentes graus de opacidade ou liofilizadas.</p> <p>Para preparação dessas vacinas, podem ser utilizadas tanto a totalidade dos microrganismos cultivados em meios de cultura adequados, quanto frações desses agentes microbianos. As vacinas inativadas devem ser preparadas por métodos físicos ou químicos, que não destruam sua capacidade antigênica, enquanto que vacinas de bactérias vivas são produzidas com cepas atenuadas, capazes de induzir imunidade</p>	<p>LAS VERSIÓN BRASILEIRA REITERA EL CONCEPTO YA DICHO DE QUE SON PRODUCIDAS A PARTIR DE MICROORGANISMOS ATENUADOS O INACTIVADOS O FRACCIONES DE LOS MISMOS</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Se propone que estas definiciones se encuentren en el glosario.</p>
---	--	---

	<p>diante de microrganismo da mesma espécie ou espécie antigénicamente relacionada.</p> <p>Brasil Este texto é diferente de definição de glosario, por isso entendemos debe ser mantida.</p>	
<p><i>Toxoides bacterianos</i> - Son preparados a partir de toxinas por disminución de su toxicidad a niveles no detectables o por eliminación completa de la misma por procedimientos químicos o físicos manteniendo las propiedades inmunogénicas. Las toxinas son obtenidas a partir de cepas específicas de microorganismos. El método de producción es tal que el toxoide no revierta a toxina. Los toxoides pueden ser líquidos o liofilizados. Pueden ser purificados y adsorbidos. Los toxoides adsorbidos son suspensiones de partículas blancas o grises dispersas en líquido incoloro o amarillo pálido y pueden formar un sedimento en el fondo del envase.</p>	<p>TOXÓIDES BACTERIANOS Os toxóides bacterianos são toxinas destoxificadas por tratamentos físico-químicos, que apesar de perderem sua capacidade tóxica, mantêm a atividade imunogênica. A produção se baseia no sistema de lote semente de cepas de microrganismos específicos, cultivados em meios de cultura livres de substâncias que possam causar efeitos tóxicos, alérgicos e outras reações indesejáveis ao ser humano. Os toxóides podem ser apresentados sob a forma líquida ou liofilizada e, em ambos os casos, podem ser purificados ou adsorvidos. Os adsorvidos se apresentam sob a forma de suspensão opalescente de coloração branca ou ligeiramente acastanhada e podem formar sedimento no fundo do recipiente de envase.</p> <p>São diferenças de formas de escrever, mas entendemos que esta acima esta mais adequada, mais completa.</p> <p><u>SÓLO FALTA DEFINIR EL FORMATO GENERAL</u></p>	<p>AMBAS DEFINICIONES SON MUY SEMEJANTES. LA MONOGRAFÍA BRASILEIRA INCORPORA UN TOPICO DE PRODUCCIÓN INDICANDO QUE SE BASA EN EL SISTEMA DE LOTE SEMILLA. MIENTRAS QUE LA VERSIÓN ARGENTINA TIENE UN ITEM DE PRODUCCIÓN GENERAL PARA TODOS LOS TIPOS DE VACUNAS</p>

<p><i>Vacunas virales</i> - Son preparadas a partir de virus desarrollados en animales, en huevos fertilizados, en cultivos celulares adecuados o en tejidos adecuados o por cultivos de células obtenidas por ingeniería genética. Pueden presentarse en forma de líquido de variada opacidad o como liofilizado. Las preparaciones líquidas y liofilizadas luego de la reconstitución pueden ser coloreadas si se ha utilizado en el medio de cultivo un indicador de pH tal como rojo fenol.</p> <p>Algunas vacunas o sus componentes pueden ser obtenidas a partir de técnicas de biotecnología y deben responder a lo establecido para los productos biotecnológicos.</p>	<p>VACINAS VIRAIS</p> <p>As vacinas virais consistem em suspensão de vírus atenuados, inativados ou frações deles, podendo apresentar-se sob a forma liofilizada ou suspensão.</p> <p>Concentrações muito baixas de antibióticos podem estar presentes, exceto estreptomicina, penicilina e seus derivados. O produto não pode conter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro de origem animal. Se albumina humana for utilizada, tem-se que demonstrar ausência de anticorpos para hepatite B, hepatite C e HIV 1 e 2.</p> <p>A produção da vacina é baseada no sistema de lote semente e a cepa de vírus utilizada deve demonstrar imunogenicidade adequada, bem como ser segura ao ser humano. A replicação da cepa viral vacinal é obtida em sistema hospedeiro (animais, embriões de aves ou cultura de células) apropriado e as metodologias de produção estão indicadas nas monografias de cada produto.</p> <p>No caso de utilização de cultura de células de mamíferos para replicação do vírus vacinal separar para controle, 5% ou 500 ml, o que for maior em volume. Ao final da produção da vacina, esas culturas de células não podem apresentar efeito citopatogênico (ECP). Além disso, alíquotas do meio de crescimento são inoculadas em meios de cultura apropriados, a fim de comprovar ausência de microrganismos</p>	<p>MONOGRAFÍA BRASILEIRA REITERA QUE PUEDE SER VIRUS ATENUADOS, INACTIVADOS O FRACCIONES QUE YA ESTA INCLUIDO EN EL PARRAFO GENERAL</p> <p>LA MONOGRAFIA BRASILEIRA REITERA LA RESTRICCIÓN DE ANTIBIOTICOS Y EL CONCEPTO DE LA ALBUMINA YA ANALIZADO MIENTRAS QUE LA MONOGRAFÍA ARGENTINA ESTABLECE TODOS ESTOS REQUERIMIENTOS EN UN ITEM SEPARADO DE PRODUCCIÓN</p> <p>LA MONOGRAFÍA ARGENTINA INDICA EN LAS CONSIDERACIONES GENERALES DE PRODUCCIÓN QUE LAS VACUNAS SON PREPARADAS USANDO UN SISTEMA DE LOTE SEMILLA Y QUE LOS REQUISITOS ESTÁN INCLUIDOS EN LAS MONOGRAFIAS INDIVIDUALES</p> <p>PARA LOS REQUISITOS DE LAS CÉLULAS USADAS EN LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS, LA MONOGRAFÍA ARGENTINA REFIERE A LA MONOGRAFÍA 1125. SUSTRATOS CELULARES PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS DE USO HUMANO QUE INDICA LOS REQUISITOS PARA</p> <p>Línea celular diploide Línea celular continua Sistema de banco de células Semilla celular</p>
--	--	--

	<p>contaminantes (fungos, bactérias e micoplasmas). As células devem demonstrar, também, ausência de outros agentes contaminantes, principalmente vírus provenientes da espécie animal, da qual a cultura de célula foi derivada, por meio de ensaio de hemadsorção com hemácias de cobaias e inoculação em culturas de células, animais de laboratório e ovos embrionados.</p> <p>BRASIL Se soro de origem animal for utilizado no processo de produção, o produto final não pode ter mais que 50 ng/dose de proteínas derivadas do soro.</p> <p>São diferenças de formas de escrever, mas entendemos que esta acima esta mais adequada, para uma monografia, caso contrario seria melhor adotar os TRS da WHO. Mas todos os criterios e necesidades que são aprovados pela AR estão dsescritos no texto da FB. Esta é uma monografía geral para subsidiar as especificas, não havendo necessidade de repetição de textonas especificas.</p> <p>Caso a cultura de célula utilizada seja de linhagem primária de embrião de aves, além dos controles mencionados no parágrafo anterior, as granjas fornecedoras dos ovos devem demonstrar condições adequadas de produção</p>	<p>Estabilidad del sustrato celular Agentes infecciosos extraños Tumorigenicidad Caracterización cromosómica</p> <p>ENSAYOS Identificación Células contaminantes Contaminación bacteriana y fúngica Micoplasmas Agentes extraños en cultivos celulares Las células deben cumplir con los requisitos de <i>Virus hemadsorbentes</i> y <i>Agentes extraños en cultivos celulares en Cultivo celular de producción en 415. Ensayos para agentes extraños en vacunas virales de uso humano.</i></p> <p>Co-cultivo Retrovirus Ensayos en animales Ensayos en huevos Ensayo para tumorigenicidad <i>in vitro</i></p> <p><i>1030. CRIADEROS DE POLLOS LIBRES DE PATOGENOS ESPECIFICADOS PARA LA PRODUCCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS VACUNAS</i></p>
--	--	---

	<p>em ambientes isentos de patógenos específicos. Regularmente, as aves são monitoradas quanto a infecções causadas por retrovírus, vírus de Newcastle, vírus parainfluenza, vírus da varíola, vírus da encefalomielite, vírus da laringotraqueíte, vírus da reticuloendoteliose, vírus de Marek, adenovírus, vírus influenza, micobactérias, <i>Haemophilus paragallinarum</i>, <i>Salmonella gallinarum</i>, <i>Salmonella pullorum</i>, <i>Mycoplasma gallisepticum</i>, <i>Mycoplasma synoviae</i> dentre outros agentes patogênicos de aves.</p> <p>No caso da cultura de célula utilizada ser de linhagem primária de rim de coelho (<i>Oryctolagus cuniculus</i>), além dos controles mencionados no terceiro parágrafo, os coelhos devem ser criados em condições adequadas de controle microbiológico e monitorados regularmente quanto a infecções causadas por fungos, bactérias e vírus, como coccidiose, mixomatose, varíola, fibromatose, herpesvírus, tuberculose, <i>Nosema cuniculi</i>, toxoplasmose, dentre outras infecções causadas por microrganismos que ocorrem naturalmente em coelhos. Enquanto que, para utilização de cultura de células de linhagem primária de rim de macaco, os animais têm que ser saudáveis e nunca terem sido utilizados para outras finalidades. Os animais antes de terem seus rins retirados, devem ser mantidos em quarentena por período de não menos que 6 semanas e demonstrar estar livres de anticorpos para o vírus B (<i>herpes</i></p>	<p>MONOGRAFIA ARGENTINA NO INCLUYE ESTE ITEM</p> <p>PARA LOS REQUISITOS DE LAS CÉLULAS USADAS EN LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS, LA MONOGRAFÍA ARGENTINA REFIERE A LA</p>
--	--	---

	<p>virus) e para o vírus da imunodeficiência.</p> <p>Se são utilizadas células diplóides humanas ou células de linhagem contínua, elas têm que ser procedentes de um banco de células certificado pela autoridade do controle nacional e demostrar ausência de microrganismos contaminantes, conforme descrito no terceiro parágrafo. Não podem ser tumorigênicas e são identificadas quanto à espécie de origem. O número de passagens das células diplóides humanas não pode ultrapassar a dois terços de seu número máximo de passagem e seu cariótipo tem que ser normal. Quando a vacina é produzida em células de linhagem contínua, o “pool” de vírus deve ser purificado por um processo que comprove que no produto final o ADN residual é inferior a 100 pg por dose. O soro e a tripsina empregados no preparo da cultura de célula devem ser isentos de microrganismos contaminantes (bactérias, fungos, micoplasmas e vírus). Além disso, o soro deve ser procedente de rebanhos com certificados de ausência de encefalopatia espongiforme bovina.</p> <p>A observação do Uruguai ao lado, entendemos cabe nas monografías específicas de productos e não nesta que é geral.</p> <p><u>PROPONEMOS</u> <u>ESPERAR A LA DEFINICIÓN DEL</u> <u>FORMATO PARA ESTE ITEM</u></p>	<p>MONOGRAFÍA 1125. SUSTRATOS CELULARES PARA LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS DE USO HUMANO QUE INDICA LOS REQUISITOS PARA</p> <p>Línea celular diploide Línea celular continua Sistema de banco de células Semilla celular Estabilidad del sustrato celular Agentes infecciosos extraños Tumorigenicidad Caracterización cromosómica</p> <p>ENSAYOS</p> <p>Identificación Células contaminantes Contaminación bacteriana y fúngica Micoplasmas Agentes extraños en cultivos celulares</p> <p>Las células deben cumplir con los requisitos de <i>Virus hemadsorbentes</i> y <i>Agentes extraños en cultivos celulares en Cultivo celular de producción en 415. Ensayos para agentes extraños en vacunas virales de uso humano.</i></p> <p>Co-cultivo Retrovirus Ensayos en animales Ensayos en huevos Ensayo para tumorigenicidad <i>in vitro</i></p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Analizar la posibilidad de incluir un ítem sobre producción (tal como tiene FA), con distintos apartados</p>
--	---	---

		que contemplen características propias de la producción de cada tipo de vacunas.
	<p>VACINAS COMBINADAS As vacinas combinadas constituem-se de mistura de dois ou mais antígenos diferentes e podem ser apresentadas sob a forma liofilizada ou de suspensão. Estes imunobiológicos podem possuir em sua formulação, microrganismos atenuados, microrganismos inativados, substâncias produzidas por eles e frações antigênicas. O processo de produção e controle da qualidade deve obedecer ao mencionado na monografia específica de cada produto presente nesta vacina.</p> <p>Sugestão manter. <u>PROPONEMOS MANTENER ASÍ ESTA PARTE</u></p>	<p>NO INCLUIDA EN MONOGRAFIA ARGENTINA</p> <p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Incluir esta categoría. (Ya mencionado en Glosario)</p>

PRODUCCIÓN

Consideraciones generales

Los requisitos para la producción, incluyendo los controles en proceso están incluidos en las monografías individuales.

Salvo casos justificados y autorizados, las vacunas son preparadas utilizando un sistema de lote semilla. Los métodos de preparación deben ser diseñados de forma de mantener las propiedades inmunogénicas y obtener una preparación inocua libre de contaminación con agentes extraños.

Salvo caso justificado y autorizado, en la producción de un lote final de vacuna el número de pasajes del virus o el número de subcultivos de la bacteria a partir del lote semilla maestro no debe ser mayor al utilizado para la producción de la vacuna usada en ensayos clínicos para demostrar seguridad y eficacia.

Las vacunas deben, hasta donde sea posible, estar libres de ingredientes conocidos que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre. Pueden ser incorporados aditivos adecuados, incluyendo estabilizantes y adyuvantes. No puede utilizarse penicilina ni estreptomina en ninguna etapa de la producción ni pueden ser agregadas al producto final; sin embargo, los lotes semilla maestro preparados con medio conteniendo penicilina o estreptomina pueden ser utilizados para la producción cuando se encuentre justificado y autorizado.

Sustrato para la propagación

Las células usadas para la propagación deben cumplir con los requisitos de 1125. *Sustratos*

BRASIL

O numero de pases de virus e/ou de subcultivos debe ser mencionado nas monografias especificas de cada produto, como ja é o caso da FB.

Alem disso, monografias não devem descrever procesos, pois eles são dinâmicos e devem ser aprovados nos pela AR de acordó com a demonstração de eficacia, segurança e efetividade.

OBs comentarios acima se aplica até apagina 17.

PROPONEMOS CITAR, LA PRODUCCIÓN DE LA VACUNA SE DEBE CONSIDERAR LOS ENSAYOS CLINICOS PARA DEMOSTRAR SEGURIDAD Y EFICACIA.

LA MONOGRAFIA BRASILEIRA NO INCORPORA EL CONCEPTO DE CONSIDERACIONES GENERALES DE PRODUCCIÓN. SE UBICAN REQUISITOS EN LOS DISTINTOS TIPOS DE VACUNAS

EN LA MONOGRAFIA BRASILEIRA NO ESTA INCLUIDO EL CONCEPTO DE

en la producción de un lote final de vacuna el número de pasajes del virus o el número de subcultivos de la bacteria a partir del lote semilla maestro no debe ser mayor al utilizado para la producción de la vacuna usada en ensayos clínicos para demostrar seguridad y eficacia.

Celulares para la Producción de Vacunas de uso Humano. El procesamiento de los bancos celulares o de subsecuentes cultivos celulares debe realizarse bajo condiciones de asepsia en un área donde no se manipulen otras células. El suero y la tripsina utilizadas en la preparación de suspensiones celulares deben demostrar estar libres de agentes extraños, incluyendo controles para prevenir transmisión de Enfermedades Espongiformes Bovinas.

Lotes semilla

La cepa de bacteria o virus utilizada en el lote semilla maestro debe ser identificada por registros históricos documentados que incluyan información del origen de las cepas y su subsecuente manipulación. Se deben tomar medidas apropiadas para asegurar que no se encuentra presente en el lote semilla otro microorganismo que la cepa semilla.

Medio de cultivo

Debe estar, hasta donde sea posible, libre de ingredientes que causen reacciones tóxicas, alérgicas u otras reacciones indeseables en el hombre; si fuera necesaria la inclusión de estos ingredientes se debe demostrar que la cantidad presente en el lote final es reducida a un nivel tal que resulte en un producto seguro. En el medio de crecimiento para cultivos celulares se puede emplear suero animal aprobado (pero no humano), pero no el medio utilizado para el mantenimiento del crecimiento celular durante la multiplicación del virus que no debe contener suero, salvo caso indicado. El medio de cultivo celular puede contener un indicador de pH tal como rojo de fenol y antibióticos aprobados a la concentración efectiva más baja, aunque es preferible tener un medio libre de antibióticos durante la producción.

Multiplicación y cosecha

Los cultivos semilla se deben propagar y cosechar bajo condiciones definidas. La pureza de la cosecha se debe verificar por ensayos apropiados según se indica en la monografía individual.

Células control

Los controles celulares para vacunas producidas en cultivos celulares se deben mantener y controlar según se indica en la monografía individual. Para obtener un control válido las células deben ser mantenidas en condiciones que sean rigurosamente idénticas que las utilizadas para la producción de cultivos celulares, incluyendo el uso de los mismos lotes de medio y los cambios de medios.

Huevos control

Para vacunas vivas producidas en huevos, los huevos control deben ser incubados y analizados según se indica en la monografía individual.

Purificación

Donde sean pertinentes, se deben emplear procedimientos de purificación validados.

Inactivación

Las vacunas inactivadas deben ser producidas utilizando procesos de inactivación validados cuyas efectividades y consistencia hayan sido demostradas. Donde haya contaminantes potenciales reconocidos de una cosecha, por ejemplo en vacunas producidas en huevos provenientes de gallinas no libres de patógenos especificados (SPF), el proceso de inactivación también debe estar validado con respecto a potenciales contaminante. El ensayo para inactivación debe ser realizado tan pronto como sea posible después del proceso de inactivación, salvo caso justificado y

autorizado.

Estabilidad de productos intermedios

Durante la producción de vacunas, los productos intermedios se obtienen en varias etapas y deben ser almacenados a veces por largos períodos. Algunos de estos productos intermedios incluyen:

- lotes semilla,
- cosechas vivas o inactivadas de cultivos bacterianos o virales,
- cosechas purificadas que pueden consistir en toxinas o toxoides, polisacáridos, suspensiones bacterianas o virales,
- antígenos purificados,
- antígenos adsorbidos,
- polisacáridos conjugados,
- vacuna final a granel,
- vacuna en el envase final cerrado almacenada a una temperatura inferior de la utilizada para los estudios de estabilidad y destinada a ser liberada sin re-análisis.

Excepto cuando se utilicen en un período corto de tiempo, se deben realizar estudios de estabilidad en productos intermedios en las condiciones de almacenamiento propuesta para establecer el grado de degradación.

Para la vacuna final a granel, se pueden realizar estudios de estabilidad en muestras representativas en condiciones equivalentes a las propuestas a ser utilizadas para el almacenamiento. Para cada producto intermedio (excepto para los lotes semilla) se aplica, cuando sea apropiado en base a los estudios de estabilidad, un período de validez para las condiciones propuestas de almacenamiento.

Granel final

El granel final se debe preparar por mezclado de los ingredientes de la vacuna en forma aséptica.

Adyuvantes

Las vacunas pueden ser adsorbidas en soportes inertes tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, fosfato de calcio u otro adyuvante que hayan demostrado ser adecuados para su uso en humanos. El adyuvante se debe preparar en condiciones especiales que le confieran apropiada forma física y propiedades adsorptivas. El desarrollo de nuevos adyuvantes requiere que se cuente con toda la información propia del adyuvante y su comportamiento con el antígeno que se unirá.

Conservantes antimicrobianos

Se utilizan conservantes antimicrobianos para prevenir el deterioro o efectos adversos causados por contaminación microbiana ocurrida durante el uso de la vacuna. Los conservantes antimicrobianos no se incluyen en los productos liofilizados. La inclusión de conservantes antimicrobianos no es aceptada en preparaciones líquidas monodosis. Para las preparaciones líquidas multidosis se evalúa la necesidad de un conservante antimicrobiano teniendo en cuenta la contaminación durante el uso y el período máximo recomendado antes de la apertura por primera vez del envase. Si se utiliza un conservante antimicrobiano se debe demostrar que éste no perjudica la seguridad o eficacia de la vacuna. No es normalmente aceptable el agregado de antibióticos como conservantes antimicrobianos.

Durante los estudios de desarrollo se debe demostrar la efectividad del conservante antimicrobiano seleccionado a lo largo del período de validez que será autorizado por la Autoridad Sanitaria al momento del registro.

La eficacia del conservante antimicrobiano se evalúa como se indica en *Eficacia en 80. Conservantes.*

Lote final

Para vacunas de administración parenteral se debe preparar el lote final por distribución aséptica del granel final en envases estériles con cierre inviolable, los que luego de la liofilización deben ser cerrados de manera tal de evitar la contaminación.

Para vacunas de administración por una vía no parenteral los lotes finales deben ser preparados por distribución del granel final bajo condiciones apropiadas en envases estériles de cierre inviolable.

Grado de adsorción

Durante el desarrollo de la vacuna adsorbida se evalúa el grado de adsorción como parte del análisis de consistencia o de homogeneidad. Se establece una especificación para el grado de adsorción en base a los resultados encontrados para los lotes utilizados en los ensayos clínicos. A partir de los datos de estabilidad generados para la vacuna se debe demostrar que al final del período de validez el grado de adsorción no debe ser menor que el de los lotes empleados en ensayos clínicos.

Estabilidad

Durante los estudios de desarrollo, se debe demostrar que la potencia del lote final se mantiene a lo largo del período de validez. La pérdida de potencia en las condiciones de almacenamiento recomendadas es evaluada y la pérdida excesiva, incluso dentro de los límites de aceptación de la potencia, puede indicar que la vacuna no es aceptable.

Fecha de vencimiento

Salvo que se establezca, la fecha de vencimiento se calcula a partir del comienzo de la valoración o a partir del comienzo de la primera valoración para una vacuna combinada. Para las vacunas almacenadas a

temperatura menor a la utilizada para los estudios de estabilidad y propuestas para la liberación sin re-análisis, la fecha de vencimiento se calcula a partir de la fecha que se retiran del almacenamiento en frío. Si para una vacuna dada, la valoración no se realiza, la fecha de vencimiento se calcula a partir de la fecha de aprobación del ensayo indicador de la estabilidad o, si este faltase, a partir de la fecha de liofilizado, o de la fecha de llenado en el envase final. Para vacunas combinadas, cuando los componentes son presentados en envases separados, la fecha de vencimiento será la del componente que expire primero.

La fecha de vencimiento es aplicada a vacunas almacenadas en las condiciones indicadas.

Ensayos en animales

Para la protección de animales vertebrados utilizados para experimentación y otros propósitos científicos, los ensayos deben ser realizados de manera de utilizar la mínima cantidad de animales y causar el menor sufrimiento, angustia o daño terminal. El criterio para juzgar ensayos en las monografías debe aplicarse en base a estas consideraciones. Por ejemplo, si se indica que un animal es el parámetro para demostrar positividad, infección etc, tan pronto cuando ocurran los signos clínicos típicos o la muerte y se obtiene la indicación suficiente de los resultados positivos, el animal en cuestión debe ser destruido humanamente o darle el tratamiento adecuado para prevenir el sufrimiento innecesario. Pueden utilizarse métodos de ensayos alternativos para demostrar cumplimiento con la monografía y el uso de dichos ensayos es particularmente estimulado cuando lleva al reemplazo o reducción de animales utilizados o la reducción del sufrimiento, a condición de que se haya realizado una validación de estos métodos.

CONSERVACIÓN

<p>Proteger de la luz. Salvo otro caso indicado, la temperatura de almacenamiento debe ser de 5 ± 3 °C. Las vacunas adsorbidas líquidas no se deben congelar.</p>		
--	--	--

<p>ENSAYOS</p> <p>Las vacunas deben cumplir con los ensayos descritos en las monografías individuales. Incluir cuando sea necesario, los siguientes ensayos:</p> <p>Determinación de agua <120> No debe contener más de 3,0 % p/p para vacunas liofilizadas, salvo otro caso indicado.</p>	<p>IDENTIFICAÇÃO Proceder conforme descrito na monografia específica.</p> <p>CARACTERÍSTICAS Proceder conforme descrito na monografia específica.</p> <p>Umidade residual. Transferir para pesa-filtro previamente dessecado e tarado, 80 mg da amostra. Manter a amostra por 3 horas em atmosfera de pentóxido de fósforo anidro, sob pressão não superior a 5 mm de mercúrio, à temperatura de 60 °C. O pesa-filtro é resfriado por 20 minutos em dessecador contendo sílica-gel e imediatamente pesado. A etapa de aquecimento e resfriamento é repetida até obtenção de peso constante. O valor da umidade residual é a média do percentual de perda de peso de, não menos, que três avaliações da amostra. O método volumétrico para determinação de água (V.2.20.1), também, pode ser utilizado.</p> <p>BRASIL Não devemos definir valor único (ex: mas de 3,0%p/p) para ensaios, eles devem ser especificados nas monografias específicas das vacinas, quando couber .</p> <p>Este método acima de umidade é alternativo ao de KF, pois é bom lembrar que nem todas as vacinas registradas e que são liofilizadas o método de KF é possível de ser utilizado.</p> <p>PROPONEMOS ACEPTAMOS ACLARACIONES DE</p>	<p>Observaciones de Uruguay USP 33 <921> y Europea (2.5.12- 1A)- utilizan Karl Fischer como en FA. A menos que Brasil justifique la necesidad de este metodo alternativo, se propone KF</p> <p>Observaciones de Uruguay Brasil no incluye especificaciones en esta monografia sin no que están en cada monografia individual. Para el caso de vacunas que no cuenten aun con monografia individual podria ser interesante que hubiese un limite gral al cual ajustarse. En caso de que una vacuna en particular tuviese otro se indicara especificamente en su monografia.</p>
--	--	--

BRASIL, INCLUIR AMBOS MÉTODOS Y SUS LÍMITES EN CADA MONOGRAFÍA

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

Timerosal

A. Por *Espectrofotometria de absorção no visível* (V.2.14). Após rigorosa homogeneização da amostra, transferir 1 ml em duplicata para béqueres e adicionar 3 ml de água purificada (diluição 1:4), em seguida tomar 1 ml desta solução e transferir para um tubo de digestão. Adicionar 1 ml de água purificada e 2 ml de uma mistura de igual volume de ácido sulfúrico PA e ácido nítrico PA.

Levar a mistura à ebulição por 10 minutos. Resfriar. Adicionar 10 ml de água purificada e 2 ml de cloridrato de hidroxilamina a 50% (p/V). Levar novamente à ebulição por 1 minuto, resfriar e transferir o líquido para funil de separação filtrando através de algodão. Lavar o tubo com 70 ml de água purificada e transferir da mesma maneira para o funil de separação. Adicionar 10 ml da solução de ditizona 1:7, agitar vigorosamente por 1 minuto. Deixar em repouso por 1 minuto, filtrar em algodão e recolher a fase orgânica (clorofórmica) em Erlenmeyer. Proceder imediatamente a leitura do filtrado em espectrofotômetro a 490 nm. Preparo dos padrões e curva de calibração: Preparar uma solução estoque de timerosal (1200 µg/ml em timerosal ou 600 µg/ml em Mercúrio).

A partir desta solução, preparar as soluções padrão em balões volumétricos de 100 ml.

ROTULADO

Estabelecer a curva de calibração com concentrações de 6 µg Hg/ml a 24 µg Hg/ml. Após o preparo das soluções padrão, proceder como descrito para a amostra. O branco é preparado utilizando-se 2 ml de água purificada no lugar da amostra. Utilizar a leitura dos padrões para fazer uma curva de calibração e determinar a concentração de timerosal na amostra por interpolação gráfica ou regressão linear.

B. Por *Espectrofotometria de absorção atômica* (V.2.13). Transferir, quantitativamente, 1 ml da amostra para balão volumétrico de 50 ml, adicionar 0,5 ml de ácido nítrico e completar o volumen com água bidestilada. Preparar branco com água bidestilada. A partir de solução estoque de 1 000 ppm de Hg, preparar um padrão intermediário de 1 ppm de Hg e deste retirar alíquotas diferentes, de acordo com o intervalo de trabalho, transferindo-as para as células de reação contendo solução de permanganato de potássio. Determinar a absorvância a 253,6 nm em espectrofotômetro de absorção atômica com fonte de energia com lâmpada (6 mA) de catodo ôco de mercúrio, fenda H07 e nitrogênio como gás de arraste.

PROPONEMOS ACCEPTAR LO DE FB
NO INCLUIDO EN FARMACOPEA
BRASILERA

Formaldeído residual

<p>Determinación de aluminio en vacunas adsorbidas</p>	<p>Aluminio</p> <p>Esta incluido na FB pelos dois métodos na obsevação do Uruguai.</p> <p><u>ACEPTAMOS</u></p>	<p>Observaciones de Uruguay</p> <p>Aluminio Proponemos para la determinacion tanto de Al como de Ca, el metodo de Absorción Atomica.</p>
<p>Determinación de calcio en vacunas adsorbidas</p>	<p>ACEPTAMOS</p>	
<p>Formaldehido libre: dos ensayos. Un test limite y una curva de calibración en el caso de contener metabisulfito.</p>	<p>Formaldheido residual: curva de calibración.</p> <p>Esta incluido na FB.</p> <p><u>PROPONEMOS MANTENER LOS DOS MÉTODOS</u></p>	<p>El fundamento del ensayo es el mismo. URUGUAY En el caso del test limite la especificación es 10 veces menor que para el metodo alternativo y dado que la exactitud es diferente nos parece correcto mantener estos dos metodos alternativos.</p>
<p>Fenol</p>	<p>Fenol Se aplica somente a vacina de raiva, por isto, debe estar na monografía especifica.</p> <p><u>ACEPTAMOS QUE ESTÉ SÓLO EN LA ESPECÍFICA DE RABIA</u></p>	<p>Similar</p>

	<p>Nitrogeno BRASIL O método esta definido na FB, em métodos gerais, e não podemos definir especificação pelo motivo mencionado pelo Uruguai <u>ACEPTAMOS MÉTODO EN MÉTODOS GENERALES , ESPECIFICACIÓN EN MONOGRAFÍAS ESPECÍFICAS (KJELDAHL)</u></p>	<p>URUGUAY No podria definirse una especificacion general por la heterogeneidad de las vacunas. Analizar la inclusión de este ensayo.</p>
	<p>Timerosal</p>	
	<p>Endotoxinas <u>Y PIRÓGENOS</u> bacterianas O método esta definido na FB, em métodos gerais. <u>ACEPTAMOS MÉTODOS EN MÉTODOS GENERALES , ESPECIFICACIÓN EN MONOGRAFÍAS ESPECÍFICAS</u></p>	
	<p>Esterilidad O método esta definido na FB, em métodos gerais.<u>ACEPTAMOS MÉTODO EN MÉTODOS GENERALES</u></p>	
	<p>Pirógenos O método esta definido na FB, em métodos gerais.<u>ESTÁ ANTES</u></p>	
	<p>Toxicidad inespecífica O método esta definido na FB, em métodos gerais. <u>ACEPTAMOS MÉTODO EN MÉTODOS GENERALES</u></p>	
	<p>POTENCIA Aplicado somente na monografía específica da vacina. ACEPTAMOS</p>	

	<p>TERMOESTABILIDAD Aplicado somente na monografia específica da vacina. ACEPTAMOS</p>	
	<p>ALMACENAMIENTO Sugerimos que seja dito de acordo com o aprobado no registro. <u>Acceptamos SEGÚN MONOGRAFÍA ESPECÍFICA</u></p>	
	<p>ROTULADO. Sugerimos, “de acordo com a legislação de cada AR.”, pois ha diferenças de lingua e de nomenclatura. <u>PROPONEMOS RÓTULO POR LA ARN</u></p>	

Comentario sobre el formato de esta monografía:

El formato de la FB donde se organiza en los siguientes apartados (los cuales se mantienen para las monografias individuales) nos parece una buena manera :

IDENTIFICACION

CARACTERISTICAS

ENSAYOS FISICO QUIMICOS

SEGURIDAD BIOLOGICA

DETERMINACION DE POTENCIA

TERMOESTABILIDAD

ALMACENAMIENTO

ROTULADO

PROPONEMOS ANEXO A LA MONOGRAFÍA QUE INCLUYA LOS MÉTODOS GENERALES APLICABLES A VACUNAS