

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	1 / 9

Mesa de entrada N°: 26016435	Fecha de ingreso		Formulario N°	
Nombre y dirección del Importador				
Nombre y dirección del depósito				
Director técnico responsable				
Cantidad de dosis solicitada para liberación				
Fecha de inicio de evaluación		Fecha de término de evaluación		
Información del producto terminado lote final			Corresponde a los datos solicitados SI/NO/NA	
Protocolo Resumido de fabricación – Versión:				
Nombre comercial				
Nombre internacional				
Número de licencia del producto (autorización de comercialización).				
Número de registro DINAVISA				
Nombre y dirección del fabricante del principio activo				
Sitio de fabricación del Producto final				
Elaboradores intermedios o empresas de acondicionamiento				
Nombre y dirección del titular de la licencia (si es diferente del fabricante):				
Conservante y concentración nominal				
Número de bulto final				
Número de lote final				
Volumen de granel final				
Tipo de contenedor				
Número de dosis por envase				
Número de contenedores llenos en este lote final				
Vida útil aprobada (meses):				
Forma Farmacéutica				
Fecha de elaboración				
Fecha de vencimiento				
Disolvente				
Condiciones de almacenamiento				
Volumen de dosis humana única				
Volumen de vacuna por envase				

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPA- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	2 / 9

Marcar en la columna el cumplimiento de cada ítem con un visto bueno √ y el no cumplimiento con un X.	Observaciones
---	---------------

TDPA		
Control de los Monocomponentes (Difteria, Tétanos y Pertussis)		
Cepa de Origen: Identificación clara de las cepas utilizadas C. diphtheriae		
Cepa de Origen: Identificación clara de las cepas utilizadas C. tetani		
Cepa de Origen: Identificación clara de las cepas utilizadas B. pertussis		
Pureza del Antígeno: Resultados de las pruebas de pureza proteica antes de la detoxificación.		
Prueba de Inocuidad (Detoxificación): Confirmación de que el proceso eliminó la toxicidad (Toxoide).		
Pruebas de Esterilidad: Resultados negativos en los graneles purificados (Bulks).		
Proceso de Formulación (Mezcla Final)		
Composición por Dosis: Concentración toxoide B. pertussis (Lf/dosis).		
Composición por Dosis: Concentración toxoide C. tetani (Lf/dosis).		
Composición por Dosis: Concentración toxoide C. diphtheriae(Lf/dosis).		
Adyuvantes: Cantidad de aluminio (Fosfato o Hidróxido) por dosis (límite OMS: ≤ 1.25 mg).		
Conservantes: Cantidad de Tiomersal o Fenoxetanol (si aplica) dentro de rangos permitidos.		
Estabilizadores y pH: Valor de pH final (normalmente entre 6.0 y 7.0).		
Control de Calidad del Producto Terminado		
Esterilidad: Cumplimiento con las normas de la Farmacopea (ausencia de crecimiento microbiano).		
Prueba de Identidad: Confirmación de que los 3 componentes están presentes en el producto final.		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	3 / 9

Prueba de Potencia B. pertusis.		
Prueba de potencia C. tetani.		
Prueba de potencia C. diphtheriae		
Contenido de endotoxina:		
Toxicidad Inespecífica: Resultados de la prueba de seguridad en animales (ausencia de pérdida de peso o muerte).		

IPV		
. Materiales de Origen (Sustrato Celular y Semillas)		
Sustrato Celular (Células Vero o Diploides):		
Certificación del Banco de Células Maestro (MCB) y de Trabajo (WCB)		
Verificación de ausencia de agentes adventicios		
Semillas de Virus (Tipos 1, 2 y 3): Registro de la cepa utilizada (ej. Mahoney, MEF-1, Saukett).		
Prueba de Identidad: Confirmación del tipo de poliovirus.		
Esterilidad: Ausencia de bacterias, hongos y micoplasmas.		
Control de la Producción (Cosecha Única)		
Células de Control: Observación microscópica para descartar virus extraños.		
Filtración de la Cosecha: El virus debe filtrarse antes de la inactivación para eliminar agregados celulares.		
Proceso de Inactivación (Punto Crítico)		
Agente Inactivante: Registro de la concentración de formaldehído (formol).		
Temperatura y Tiempo: Registro exacto (usualmente 37°C por un período definido).		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	4 / 9

Cinética de Inactivación:		
Verificación de la curva de muerte viral (debe ser consistente).		
Filtración Intermedia: El protocolo exige una filtración durante el proceso de inactivación para asegurar que no queden virus protegidos dentro de grumos.		
Control del Granel Purificado e Inactivado		
Prueba de Inactivación Final: Inoculación en cultivos celulares de gran volumen para confirmar la ausencia total de virus vivo.		
Contenido de Antígeno D: Cuantificación de las unidades de antígeno D para cada tipo (1, 2 y 3) mediante ELISA.		
Pureza: Verificación de la eliminación de proteínas celulares y ADN residual. Granel Final Mezclado (Trivalente)		
Composición: Proporción exacta de los tipos 1, 2 y 3.		
Preservantes: Concentración de sustancias como 2-fenoxietanol o timerosal (si aplica).		
Esterilidad: Prueba microbiológica del granel mezclado.		
Control del Lote de Llenado Final (Producto Terminado)		
Identidad: Confirmación de la presencia de los antígenos tipo 1, 2 y 3.		
Potencia (Contenido de Antígeno D):		
Tipo 1: Mínimo unidades especificadas (ej. 40 DU).		
Tipo 2: Mínimo unidades especificadas (ej. 8 DU).		
Tipo 3: Mínimo unidades especificadas (ej. 32 DU).		
Esterilidad: Confirmación de ausencia de crecimiento microbiano.		
Inocuidad (General Safety): Prueba en animales (si la autoridad lo requiere).		
pH y Apariencia: Verificación de límites físicos.		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	5 / 9

HiB		
Control del Polisacárido Purificado (PRP)		
Identidad: Verificación mediante análisis químico de la composición del polirribosil-ribitol-fosfato.		
Pureza Molecular:		
Contenido de ácido nucleico (no debe exceder el 1%).		
Contenido de proteínas (no debe exceder el 1%).		
Contenido de endotoxinas bacterianas (LAL test).		
Distribución del Tamaño Molecular: Verificación por cromatografía de que el PRP tiene el tamaño adecuado para ser inmunogénico.		
Fósforo Total: Determinación del contenido de fósforo como medida de la concentración de PRP.		
2. Control de la Proteína Transportadora (Carrier Protein)		
Identidad: Confirmación de si es Toxoide Tetánico, Diftérico o CRM197.		
Pureza: Mínimo 1500 Lf por mg de nitrógeno proteico (si es toxoide).		
Ausencia de Toxicidad: Pruebas para asegurar que el toxoide está completamente inactivado y no revertirá a toxina.		
Esterilidad: El lote de proteína debe estar libre de contaminación microbiana.		
3. Control del Proceso de Conjugación (Bulk Monovalente)		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	6 / 9

Eficiencia de la Unión: Verificación de que el PRP se unió covalentemente a la proteína.		
Polisacárido Libre (No conjugado): El PRP que no se unió debe ser mínimo (usualmente <10-20%), ya que el exceso reduce la eficacia.		
Relación Proteína/Polisacárido: Verificación de que la proporción química es la correcta según el diseño del fabricante.		
Tamaño del Conjugado: Confirmación de que el complejo final tiene el peso molecular esperado.		
4. Control del Granel Final (Final Bulk)		
Esterilidad: Prueba microbiológica antes del llenado.		
Preservantes y Adyuvantes: Si se añade aluminio o timerosal, se debe medir su concentración exacta.		
Contenido de PRP: Cuantificación final del antígeno por dosis.		
5. Control del Lote Final (Producto Terminado)		
Identidad: Prueba inmunológica (ej. ELISA o aglutinación) para confirmar que es Hib.		
Potencia: Basada en el contenido de PRP conjugado y la relación con la proteína.		
Esterilidad y Pirogenicidad		
pH: Debe estar dentro del rango fisiológico y de estabilidad (usualmente 6.0 a 7.0).		
Humedad Residual: Solo para presentaciones liofilizadas (polvo).		
Prueba de Inocuidad General: Verificación de que no hay reacciones tóxicas inesperadas		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	7 / 9

Hepatitis B		
Materiales de partida		
Fuente de HBsAg (sistema de expresión)		
MCB: Número de lote, fecha de preparación y PDL		
MCB: Fecha de aprobación de protocolos de cumplimiento		
MWCB: Número de lote, fecha de preparación y PDL		
MWCB: Fecha de aprobación de protocolos de cumplimiento		
Número de lote de células de producción y condiciones de almacenamiento		
Identificación del sustrato celular (Método, especificación, fecha, resultado)		
Naturaleza y concentración de antibióticos/agentes de selección		
Identificación y origen de excipientes y preservativos (humanos o animales)		
Fermentación		
Células de mamífero: Proporción y volumen de cultivos de control		
Células de mamífero: Periodo de observación y porcentaje de rechazo		
Virus hemadsorbentes: Tipo de eritrocitos, tiempos, temperaturas y resultados		
Agentes adventicios (Sobrenadante): Pruebas en células simias, humanas y diploides		
Bacterias y Hongos: Método, medios, inóculo, fechas y resultados		
Micoplasmas: Método, medios, fechas y resultados		
Cosechas individuales (o mezclas)		
Números de lote, fechas de inoculación y de cosecha		
Pasta de fermentación: Volumen, temperatura y tiempo de almacenamiento		
Pureza/Esterilidad (Bacterias y Hongos): Método, medios y resultados		
Retención de plásmidos: Método, especificación y resultado		
Si aplica (Mamíferos): Agentes adventicios, Micoplasmas y Mycobacterium spp.		
Si aplica (Mamíferos): Ensayo de transcriptasa inversa (RT)		
Control del granel acuoso (Antígeno purificado)		
Lote, fecha, volumen y periodo de almacenamiento aprobado		
Pureza (PAGE): Método, especificación y resultado		
Contenido proteico e Identidad/Contenido de HBsAg		
Relación Antígeno HBsAg: Contenido proteico		
Esterilidad (Bacterias y Hongos)		
Determinación de Lípidos y Carbohidratos		
Riesgos potenciales (Químicos residuales)		
ADN residual y Endotoxinas bacterianas		
Contenido de albúmina (si aplica)		
Adyuvante: Concentración, grado de adsorción, esterilidad y pH		
Granel final de la vacuna		
Número de lote del granel acuoso y fecha de formulación		
Lotes de todos los componentes del adyuvante		
Volumen, temperatura y tiempo de almacenamiento aprobado		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	8 / 9

Esterilidad (Bacterias y Hongos) e Identidad		
Concentración del adyuvante y grado de adsorción		
Valor de pH y concentración de Preservativo		
Potencia (in vivo): Especie, fechas, lote de referencia y ED50		
Potencia (in vivo): Potencia relativa con límites de confianza del 95%		
Lote final de vacuna		
Número de lote y fecha de llenado		
Tipo de envase y volumen de llenado		
Número de envases tras inspección		
Apariencia (Método, especificación, resultado)		
Identidad (Método, especificación, resultado)		
Esterilidad (Bacterias y Hongos)		

Marcar en la columna de la derecha el cumplimiento de cada ítem con un visto bueno √ y el no cumplimiento con un X.	Observación
---	-------------

Información del solvente en caso de ser necesario		
Certificado de análisis		
Análisis dentro de los rangos de las especificaciones		
Documento que relacione el lote del solvente con el lote del producto final		

EVALUACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE EMITIDO POR LA ARN DEL PAÍS DE ORIGEN		
Remite certificado de liberación de lotes del país de origen		
El certificado de liberación de lotes se encuentra debidamente firmado		
El lote de producto indicado en el certificado coincide con el lote de producto sometido a control		
La evaluación del certificado de liberación de lote se considera conforme		
Objeción:		

Verificación de la cadena de frío		
Registro de cadena de frío durante el traslado del producto		
El Registro de cadena de frío indica el lote del producto presentado a control		
El Registro de cadena de frío presenta excursiones de temperatura respecto de lo establecido.		
Presenta justificación que avala calidad del producto en caso de excursiones de temperatura		
Registro de temperatura desde el ingreso del producto a Depósito hasta la fecha de verificación.		
La evaluación del Registro de cadena de frío durante el transporte se encuentra conforme		
Objeciones:		

Verificación de datos en concordancia con lo aprobado		
Envase primario		
Envase secundario		
Prospecto		
Aspecto de la forma farmacéutica		
Titular/Elaboradores/Acondicionadores según corresponda		
Objeciones:		

 DIRECCION NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA PARAGUAY	Evaluación Protocolo resumido de fabricación y control - Vacuna hexavalente acelular (Contra TDPa- IPV-HIB-Hib)	Código	FOR-DGRS- 082
		Versión	00
		Vigencia	01/06/2026
		Página	9 / 9

Documentos de Importación		
Lista de empaque		
Guía de vuelo		
Factura de compra		
Autorización de Importación		

El lote evaluado fue presentado anteriormente	SI	NO
---	----	----

Observaciones:

Conclusión:
El lote mencionado, cumple con la revisión del protocolo de fabricación y control según el Anexo 2 y 6, Recomendaciones para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de la vacuna DT y DTPA la Serie de Informes Técnicos de la OMS; No. 800, N° 910, Anexo 2 de la vacuna IPV; N° 897 anexo 1 de la vacuna HIB;
El lote cumple con los análisis basados de los criterios de riesgos establecidos
Tipo de criterio de riesgo:
El lote cumple con el análisis de uniformidad del lote
Analizando los parámetros críticos de calidad: potencia, endotoxina bacteriana.
La evaluación general documental realizada del lote sometido a control es conforme
Se libera el lote Si....No.....
Se deja en cuarentena Si.....No
Se ordena la destrucción SI.....No.....

Evaluado por:Verificado por: