



#### 4.5 Maltosa

Las especificaciones internas para la maltosa se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Especificaciones internas para la maltosa

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aspecto</li><li>- Solubilidad</li></ul>	Polvo blanco Agua: soluble Éter: insoluble
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Reacción de reducción</li><li>- Reacción de Barfoed</li><li>- Formación de osazona</li><li>- Reacción de oxidación</li></ul>	Positivo Positivo Positivo Positivo
<b>Pruebas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pérdida por secado</li><li>- Rotación óptica específica</li><li>- Arsénico</li><li>- Metales pesados</li><li>- Glucosa</li><li>- Ceniza</li></ul>	$\leq 6,0\%$ p/p $+127,0^\circ$ a $+137,0^\circ$ en el producto seco $\leq 2$ ppm $\leq 10$ ppm Aprobado $\leq 0,25\%$ p/p







**4.6 Cloruro de manganeso, 4H<sub>2</sub>O**

Las especificaciones internas para el cloruro de manganeso, 4H<sub>2</sub>O se presentan en la tabla 12.

**Tabla 12: Especificaciones internas para el cloruro de manganeso, 4H<sub>2</sub>O**

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Cristales color de rosa, traslúcidos e higroscópicos Agua: muy soluble Alcohol: soluble
Identificación: - Reacción de cloruro - Reacción de manganeso	Positivo Positivo
Pruebas: - Pérdida en el secado - pH de la solución al 5% p/v - Materia insoluble - Sulfatos - Sustancias no precipitadas por el sulfuro de amonio - Metales pesados - Hierro - Zinc	36,0 % a 38,5 % p/p 6,0 ≤ 0,005 % p/p ≤ 50 ppm ≤ 0,2 % p/p como sulfato ≤ 5 ppm ≤ 5 ppm Aprobado
Contenido de MnCl <sub>2</sub>	98,0 % a 101,0 % p/p en el producto seco

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APROBADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





#### 4.7 NADH/DPNH

Las especificaciones internas para el NADH/DPNH se presentan en la tabla 13.

**Tabla 13: Especificaciones internas para el NADH/DPNH**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto</li> <li>- Solubilidad</li> </ul>	Polvo amarillo muy pálido Agua: soluble Alcohol: insoluble
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espectros UV</li> <li>- Espectro IR</li> <li>- pH de la solución al 1,0 % p/V</li> </ul>	Aprobado Aprobado Aprobado
<b>Pruebas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pérdida por secado</li> <li>- Ceniza</li> </ul>	$\leq 10,0$ % p/p $\leq 27,5$ % p/p

#### 4.8 Ácido pimélico

Las especificaciones internas del ácido pimélico se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14: Especificaciones internas para el ácido pimélico**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto</li> <li>- Solubilidad</li> </ul>	Polvo blanco y cristalino Agua: soluble Alcohol: soluble
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espectro IR</li> <li>- Punto de fusión</li> </ul>	Aprobado Alrededor de
<b>Pruebas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto de la solución S</li> <li>- Sulfatos</li> <li>- Plomo</li> <li>- Hierro</li> <li>- Amonio</li> <li>- Ceniza sulfatada</li> </ul>	Transparente, incoloro $\leq 50$ ppm $\leq 5$ ppm $\leq 20$ ppm $\leq 10$ ppm $\leq 0,5$ % p/p
Contenido de $C_7H_{12}NO_4$	$\geq 99,0$ % p/p





#### 4.9 Extracto de levadura en polvo

Las especificaciones internas para el extracto de levadura en polvo se presentan en la tabla 15.

**Tabla 15: Especificaciones internas para el extracto de levadura en polvo**

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto	Polvo blanquecino
Identificación: - Reacción de ninhidrina	Positivo
Pruebas: - Aspecto de la solución acuosa al 10 % - Contaminación microbiana: o Recuento de bacterias aerobias viables totales	Transparente  ≤ 10 <sup>3</sup> UFC/g
Contenido de nitrógeno total	10,0 % a 12,0 % p/p en el producto seco
Contenido de nitrógeno amino	4,5 % a 6,5 % p/p en el producto seco

#### 4.10 Piruvato de sodio

Las especificaciones internas para el piruvato de sodio se presentan en la tabla 16.

**Tabla 16: Especificaciones internas para el piruvato de sodio**

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco a casi blanco o totalmente cristalino Agua: soluble
Identificación: - Espectro IR - Reacción de sodio - Reacción de piruvato	Aprobado Positivo Positivo
Pruebas: - Aspecto de la solución (60 g/Litro en H <sub>2</sub> O) - Ácidos libres	Transparente Aprobado
Contenido de CH <sub>3</sub> COCO <sub>2</sub> Na	≥ 98,0 % p/p







#### 4.11 Sulfato de amonio

Las especificaciones internas para el sulfato de amonio se presentan en la tabla 17.

Tabla 17: Especificaciones internas para el sulfato de amonio

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: <ul style="list-style-type: none"><li>- Aspecto</li><li>- Solubilidad</li></ul>	Cristales incoloros o gránulos blancos o casi blancos Agua: muy soluble Alcohol: prácticamente insoluble
Identificación: <ul style="list-style-type: none"><li>- Reacción de sales de amonio</li><li>- Reacción de sulfato</li></ul>	Positivo Positivo
Pruebas: <ul style="list-style-type: none"><li>- pH (solución acuosa al 5% p/v)</li><li>- Ceniza sulfatada</li><li>- Cloruros</li><li>- Fosfatos</li><li>- Hierro</li><li>- Metales pesados</li><li>- Materia insoluble</li><li>- Nitratos</li><li>- Arsénico</li></ul>	6,0 $\leq 0,1$ % p/p $\leq 5$ ppm $\leq 5$ ppm $\leq 5$ ppm $\leq 5$ ppm $\leq 0,005$ % p/p $\leq 0,001$ % p/p $\leq 0,2$ ppm
Contenido de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	$\geq 99,0$ % p/p

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.


  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.






**3.2.S.2.3**

**Control de los Materiales Fuente y de Inicio de Origen Biológico - Diftérico**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



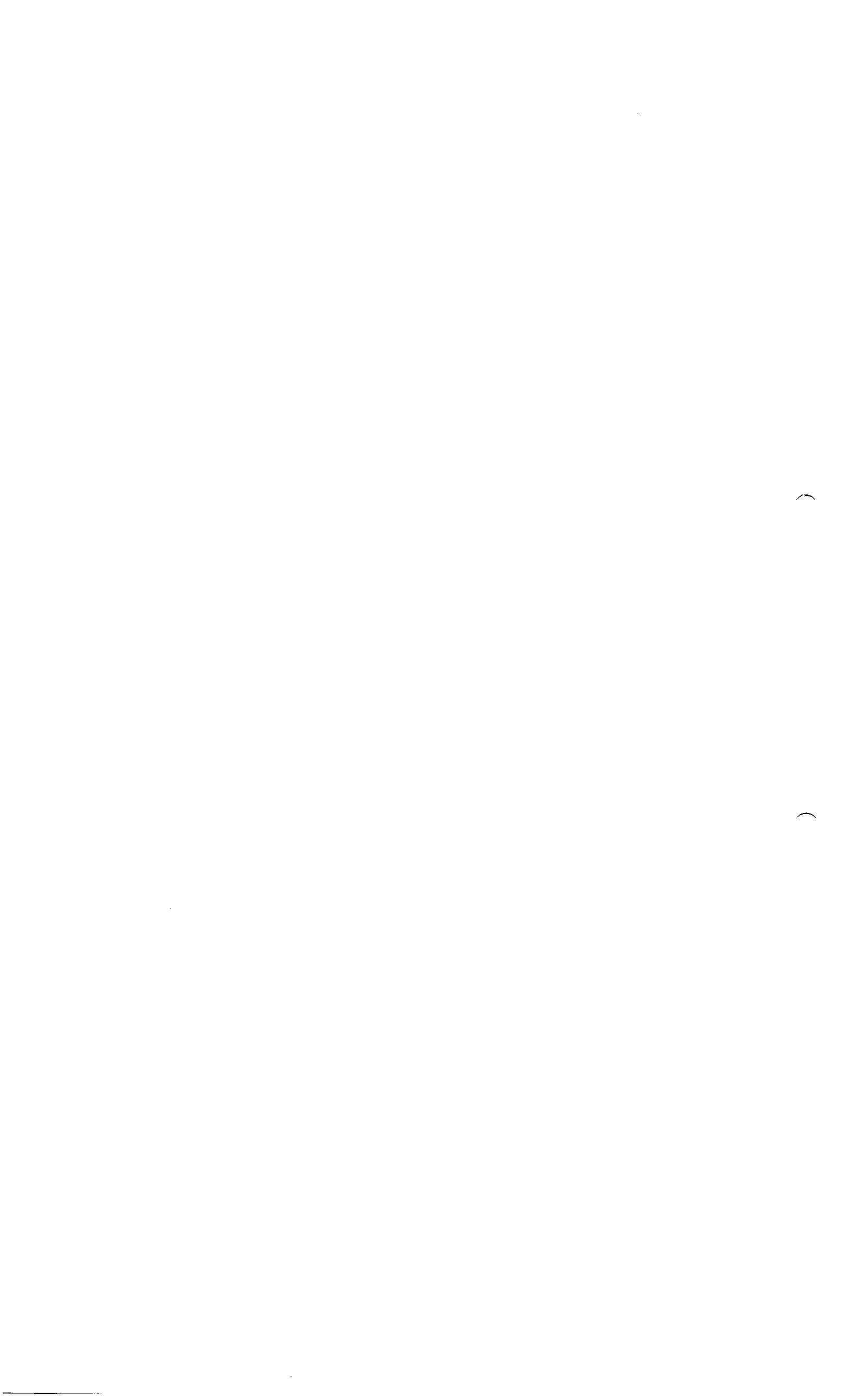


## Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

### Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico

#### Índice

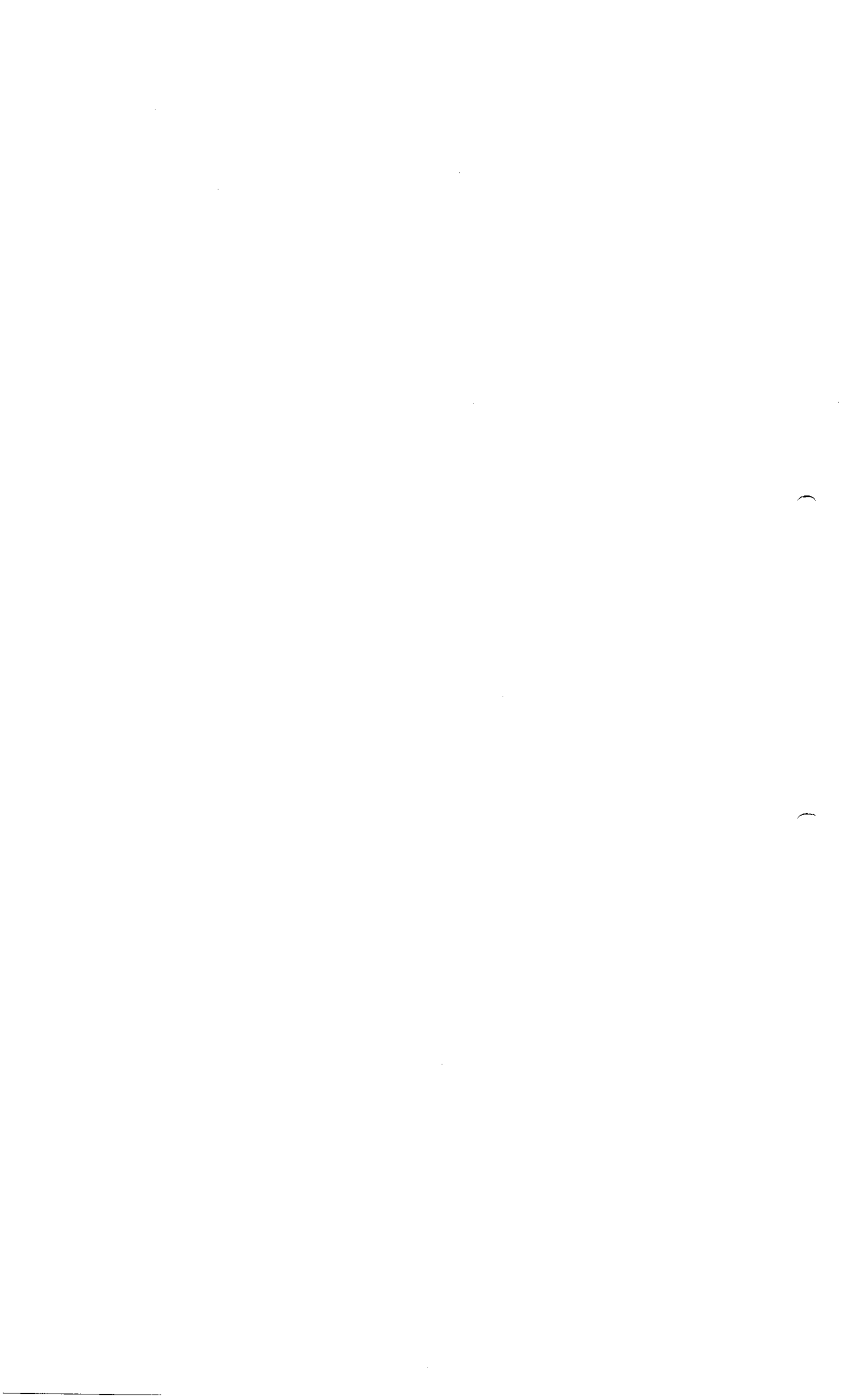
Lista de tablas .....	2
1 Panorama de la evaluación de seguridad de los agentes extraños .....	3
2 Selección de los materiales de origen rumiante y de otros orígenes biológicos .....	4
3 Control de las materias primas de origen rumiante .....	7
3.1 Caldo de tripcasa de soja.....	7
3.2 Sangre de oveja desfibrinada .....	7
3.3 Agar base con sangre y triptosa .....	8
3.4 Leche descremada.....	9
4 Control de las materias primas de otro origen biológico.....	10
4.1 Cisteína (clorhidrato anhidro).....	10
4.2 Toxiprotona D.....	11

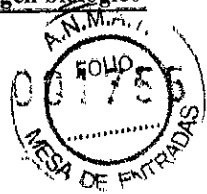




### Lista de tablas

Tabla 1: Lista de los materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración.....5  
Tabla 2: Lista de los materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración.....6  
Tabla 3: Especificaciones internas para el caldo de trip casa de soja .....7  
Tabla 4: Especificaciones internas para el agar base con sangre y triptosa .....8  
Tabla 5: Especificaciones internas para la leche descremada .....9  
Tabla 6: Especificaciones internas para la cisteína .....10  
Tabla 7: Especificaciones internas para la toxiprotona D .....11





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

## 1 Panorama de la evaluación de seguridad de los agentes extraños

La evaluación de seguridad de los agentes extraños para los materiales de origen biológico se basa en:

- La selección (incluyendo las fuentes) y el control de los materiales y reactivos de inicio;
- La organización del aseguramiento de calidad para dar seguimiento a la calidad del producto;
- La naturaleza del material animal utilizado en la elaboración y en cualquier procedimiento implementado para evitar la contaminación cruzada con materiales de mayor riesgo;
- Los controles durante el proceso y la prueba de liberación aplicados durante todo el proceso de producción del principio activo;
- El tratamiento térmico de los medios de cultivo, de los tampones y de las soluciones;
- El diseño del proceso de elaboración de la sustancia activa

Los últimos cuatro puntos se tratan en mayor detalle en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de agentes extraños.





## 2 Selección de los materiales de origen rumiante y de otros orígenes biológicos

Todos los materiales de origen rumiante (de ganado bovino, ovino y caprino) que se presentan en la tabla 1 deben cumplir con los requisitos de las monografías 1483 y 5.2.8 de la Ph. Eur. en lo que respecta al riesgo de transmitir la encefalopatía espongiforme animal:

- Los materiales de origen rumiante deben provenir de países que no hayan informado casos de encefalopatía espongiforme transmisible (EET) o un número muy reducido de casos autóctonos de esta enfermedad, con una legislación específica que garantice la calidad del pienso para ruminantes y un servicio veterinario eficaz y capaz de detectar la EET. El origen forma parte de las especificaciones de liberación.
- Es improbable que la leche y los derivados lácteos elaborados según se indica más adelante no presenten ningún riesgo de EET:
  - La leche proviene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche para consumo humano.
  - Los derivados de la leche de ruminantes no se prepararon usando otros materiales de origen rumiante.
  - Los proveedores proporcionaron un certificado que garantiza el cumplimiento de estas condiciones.

La Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (EDQM) certifica que los materiales de origen rumiante distintos de la leche y sus derivados son adecuados para utilizarse durante el proceso de elaboración de productos farmacéuticos y para ello emite un Certificado de Idoneidad (COS).

Los materiales de otros orígenes biológicos (como aviares) se mencionan en la tabla 2.



sanofi pasteur  
Toxide diftérico purificado

Tabla 1: Lista de los materiales de origen ruminante utilizados en el proceso de elaboración

Material	Reactivo/medio que los contiene	Paso de elaboración	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Referencia COS (si corresponde)
Caseína	Caldo de tripeasa de soja	Recuperación de ampollas liofilizadas	Bovino (leche)	C	NZ/Australia	No se aplica
Sangre de oveja desfibrada	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primer precultivo	Ovino (sangre)	B	Francia	RI-CEP 2000-326-rev 00
Agar base con sangre y triptosa	Agar con sangre ovina	Producción de lotes de siembra Primer precultivo	Bovino (músculos esqueléticos, corazón)	C	Australia	RI-CEP 2003-217-rev 00
Leche descremada	-	Estabilizador crioprotector para los lotes de siembra	Bovino (leche)	C	Estados Unidos	No se aplica

\* Categoría definida en la Nota Guía EMEA/410/01 Rev. 2.

† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur  
Toxoide diftérico purificado

Tabla 2: Lista de los materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración

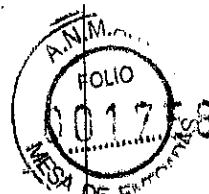
Materiales	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Referencia COS (si corresponde)
Cisteína (clorhidrato anhidro)	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Cultivo industrial	Aviar (plumas de aves de corral)	No es relevante.	India	No se aplica
Toxiprotóna D	Medio IMD	Segundo y tercer precultivo Cultivo industrial	Aviar (pescuezos de pavo)	No es relevante.	Francia/Brasil	No se aplica

\* Categoría definida en la Nota Guía EMEA/410/01 Rev. 2.

† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.







### 3 Control de las materias primas de origen rumiante

A continuación se presentan las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) para las materias primas de origen rumiante utilizadas en la elaboración del toxoide diftérico purificado. La información sobre el uso de materias primas de origen animal se presenta en detalle en la sección 3.2.S.2.3 Lista y controles de materias primas.

Sanofi Pasteur recibe algunos medios "listos para usar" en forma de polvo para diluir en agua o ya diluidos y envasados (vea las secciones 3.2.S.2.2 Cultivo celular y cosecha y 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación). Estos medios se consideran materias primas y los controles se describen en este capítulo. Los materiales de origen biológico incluidos en estos medios se presentan en la tabla 1.

#### 3.1 Caldo de tripcasa de soja

Las especificaciones internas para el caldo de tripcasa de soja se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Especificaciones internas para el caldo de tripcasa de soja

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto	Líquido transparente amarillo pálido
<b>Identificación:</b> - Reacción con ácido fosfotúngstico	Positivo
<b>Pruebas</b> - pH	7,1 a 7,5
<b>Origen (bovino)</b> Cumple con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición vigente, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición vigente, 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Aprobado

#### 3.2 Sangre de oveja desfibrinada

La sangre ovina desfibrinada se utiliza para el cultivo y para el proceso de cultivo de la primera siembra de *Corynebacterium diphtheriae*. Se recolecta de forma higiénica de ovejas criadas en Francia y controladas con vacunaciones regulares. Esta materia prima se utiliza para preparar el medio de agar con sangre ovina. Se agrega al agar previamente enfriado a entre 45 °C y 50 °C.

11

12



### 3.3 Agar base con sangre y triptosa

Las especificaciones internas para el agar base con sangre y triptosa se presentan en la tabla 4.

**Tabla 4: Especificaciones internas para el agar base con sangre y triptosa**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto	Polvo muy fino, ligero, homogéneo y de color crema.
<b>Identificación:</b> - Reacción por ebullición en caliente - Reacción con ácido fosfotúngstico	Positivo Positivo
<b>Pruebas</b> - pH	7,0 a 7,4
<b>Origen (bovino)</b> Cumple con la monografía 1483 de la Ph. Eur. edición vigente, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición vigente, y con la edición vigente de la CEP, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Aprobado



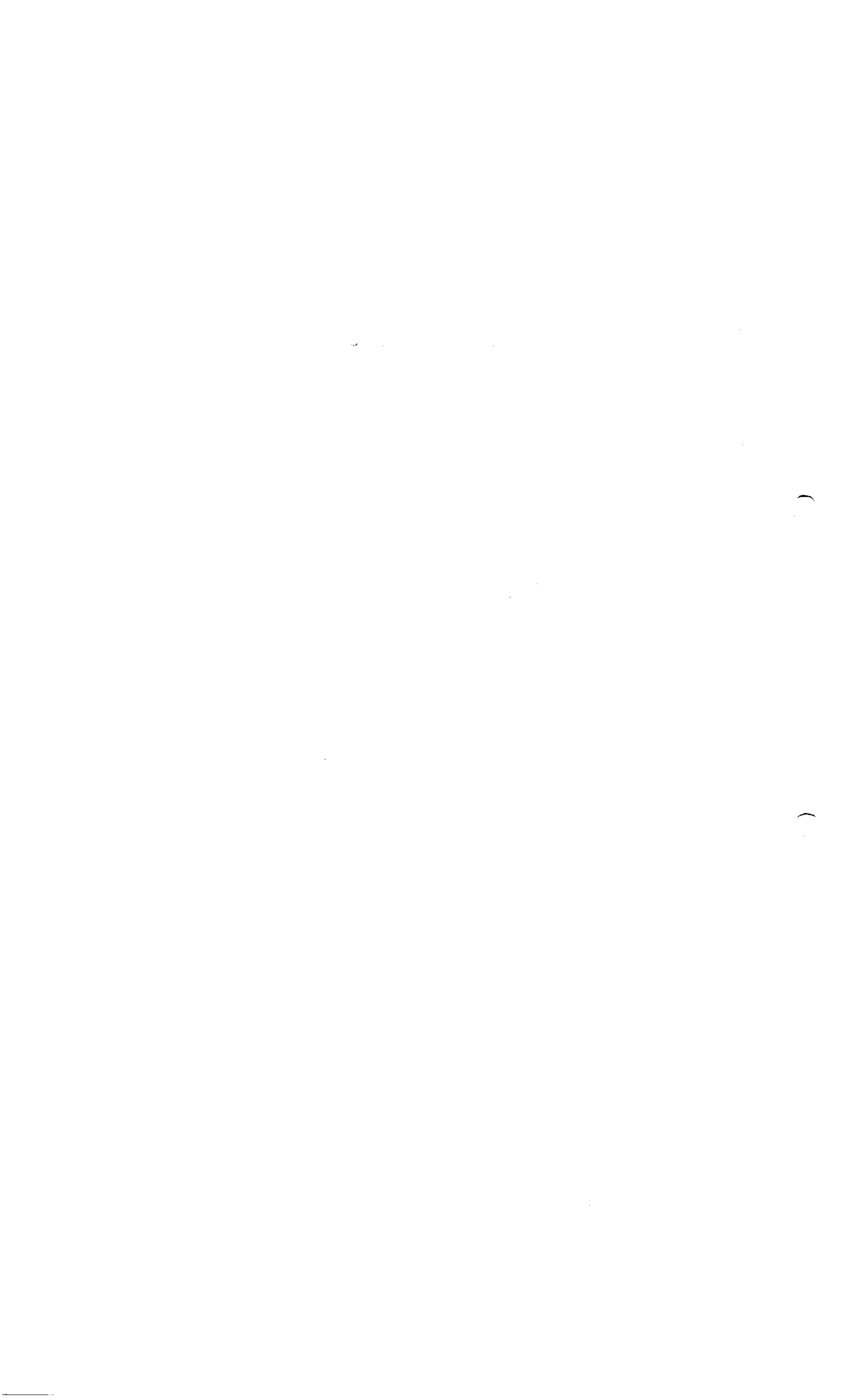


### 3.4 Leche descremada

Las especificaciones internas para la leche descremada se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5: Especificaciones internas para la leche descremada**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aspecto</li><li>- Solubilidad</li></ul>	Polvo amarillo pálido. Olor a leche Soluble al agua
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Reacción con solución de ácido cuprotartárico</li></ul>	Positivo
<b>Pruebas</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pérdida por secado</li><li>- Bicarbonatos</li><li>- Cloruros</li><li>- Caseína</li></ul>	$\leq 5,0\%$ Negativo 1,4 a 2,4% (p/p) de NaCl en el producto desecado $\geq 30\%$ (p/p) en el producto seco
<b>Análisis:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Contenido de lactosa anhidra</li><li>- Contenido de lactosa monohidratada</li></ul>	$\geq 47,0\%$ (p/p) $\geq 49,0\%$ (p/p)
<b>Origen (bovino)</b> Cumple con la monografía 1483 de la Ph. Eur. edición vigente, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur. Eur., edición vigente, 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Aprobado





## 4 Control de las materias primas de otro origen biológico

### 4.1 Cisteína (clorhidrato anhidro)

Las especificaciones internas para la cisteína se presentan en la tabla 6.

Tabla 6: Especificaciones internas para la cisteína

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto</li> <li>- Solubilidad</li> </ul>	Polvo blanco o producto cristalino Soluble en agua; moderadamente soluble en alcohol
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rotación óptica específica</li> <li>- Sustancias positivas a la ninhidrina: Cromatografía de capa fina</li> <li>- Reacción con nitroprusiato sódico</li> <li>- Reacción de los cloruros</li> </ul>	+2,0 a +8,0 en el producto seco Positivo Aprobado Positivo
<b>Pruebas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto de la solución S</li> <li>- Rotación óptica específica</li> <li>- Sustancias positivas a la ninhidrina</li> <li>- Sulfatos</li> <li>- Amonio</li> <li>- Hierro</li> <li>- Metales pesados</li> <li>- Pérdida por secado</li> <li>- Ceniza sulfatada</li> </ul>	Transparente e incoloro +2,0 a +8,0 °C en el producto seco Aprobado ≤ 300 ppm ≤ 200 ppm ≤ 20 ppm ≤ 10 ppm ≤ 6,0 % p/p ≤ 0,2 % p/p
<b>Análisis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contenido de <math>C_3H_8NO_2</math></li> </ul>	98,5 a 101,0 % p/p en el producto seco



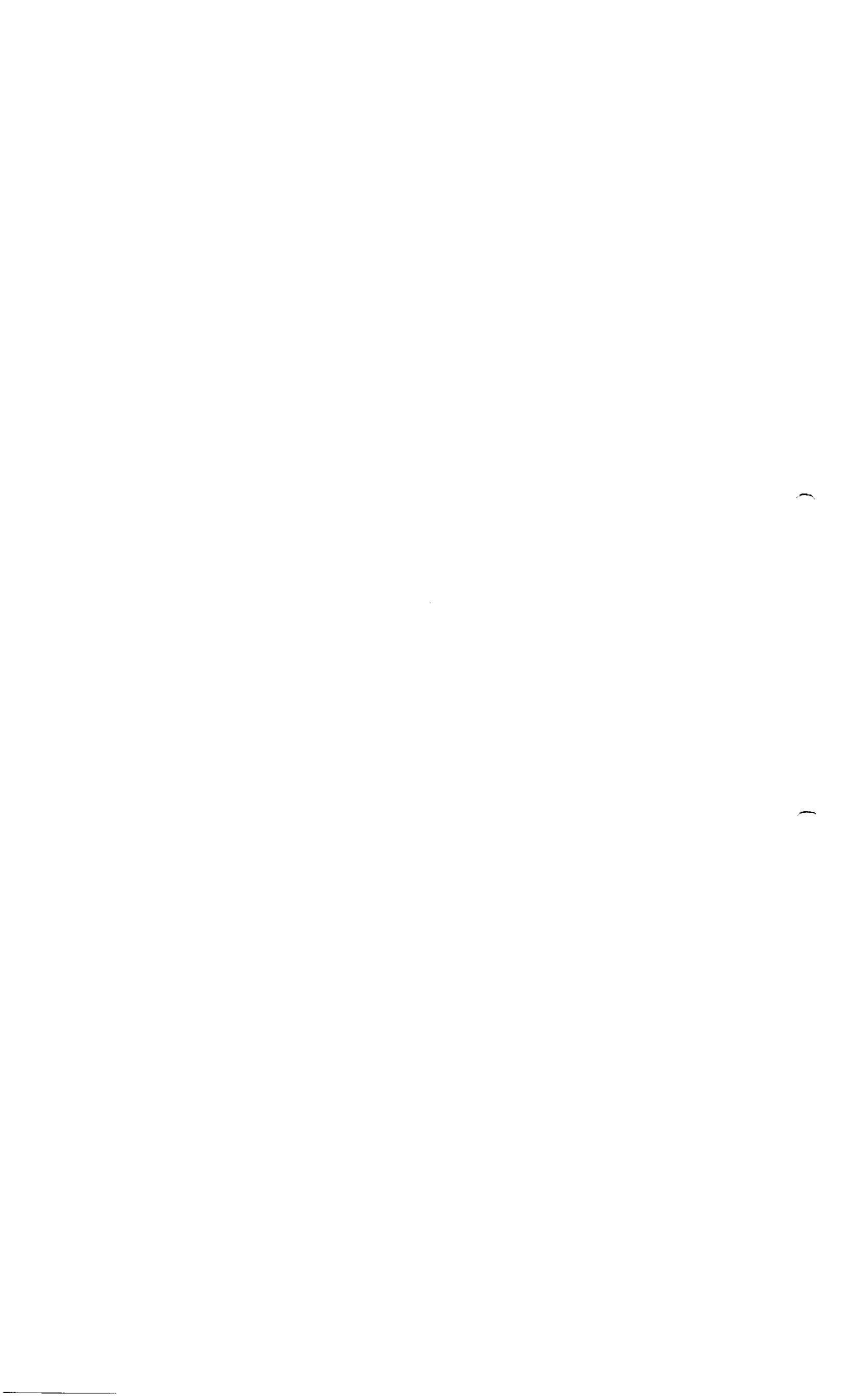


## 4.2 Toxiprotona D

Las especificaciones internas para la toxiprotona D se presentan en la tabla 7.

**Tabla 7: Especificaciones internas para la toxiprotona D**


Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspecto</li> <li>- Solubilidad</li> </ul>	Polvo blanco o casi blanco Agua: libremente soluble Etanol: prácticamente insoluble La solución acuosa puede mostrar turbidez
<b>Identificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cromatografía de capa fina</li> <li>- Reacción con NaOH R y sulfato de cobre R</li> <li>- Reacción con ácido fosfotúngstico R</li> </ul>	Aprobado Positivo Positivo
<b>Pruebas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indole</li> <li>- Proteínas no hidrolizadas</li> <li>- Pérdida por secado</li> <li>- Ceniza sulfatada</li> <li>- Contaminación microbiana                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Recuento de bacterias aerobias viables</li> <li>o <i>Escherichia coli</i></li> <li>o <i>Salmonella</i></li> </ul> </li> <li>- Histamina</li> </ul>	Aprobado Aprobado $\leq 7,0$ % p/p $\leq 15,0$ % p/p $\leq 5,10^3$ UFC/g Ausencia Ausencia $\leq 100$ $\mu$ g hstamina base/g
<b>Análisis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contenido de nitrógeno total</li> <li>- Contenido de aminonitrógeno</li> </ul>	13,0 % a 16,0 % p/p en el producto seco 3,5 % a 5,5 % p/p en el producto seco





**3.2.S.2.3**

**Sistema de Lotes de Siembra, Caracterización y Pruebas - Diftérico**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANGRE PASTEUR S.A

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SUPERADO  
SANGRE PASTEUR S.A



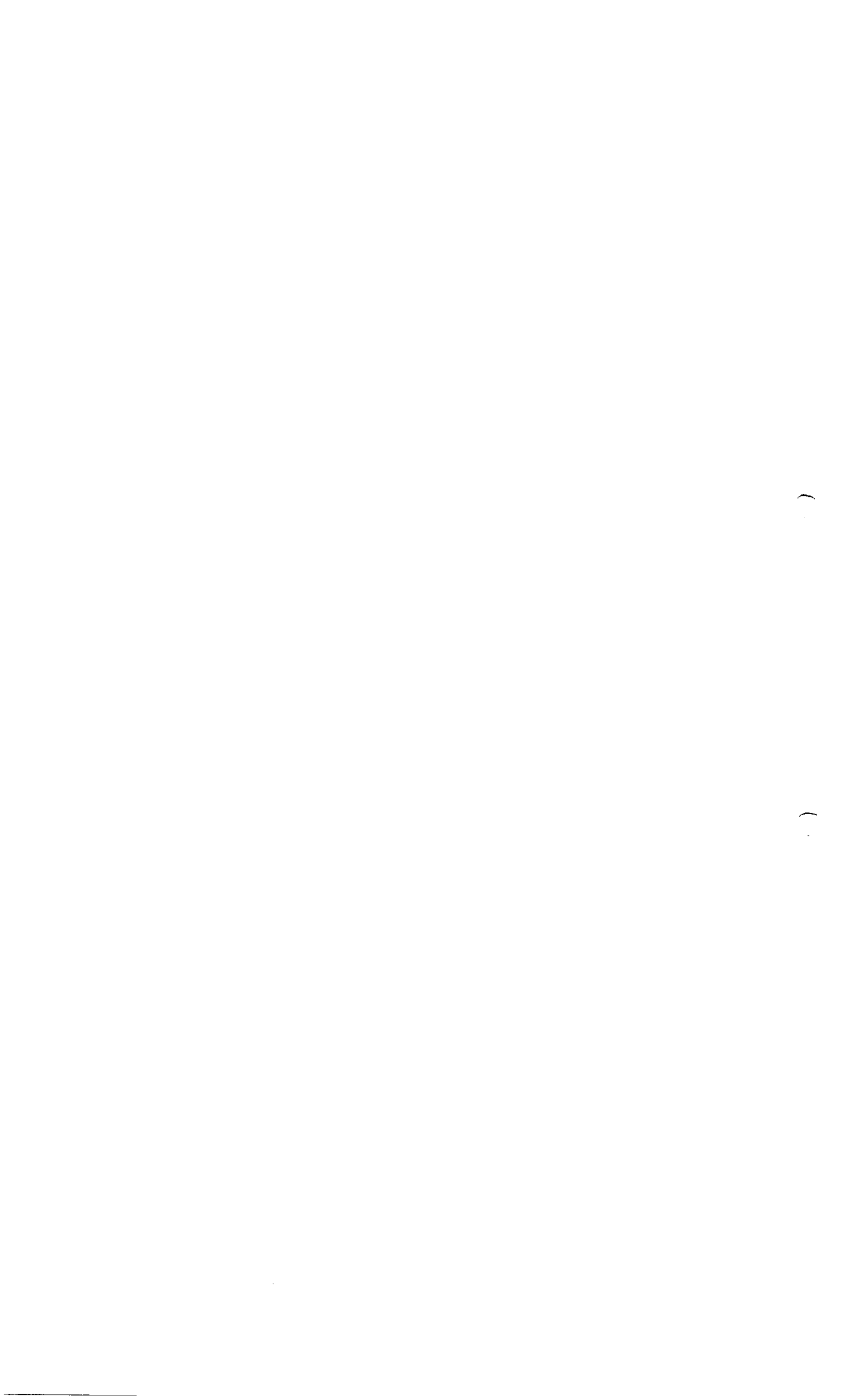


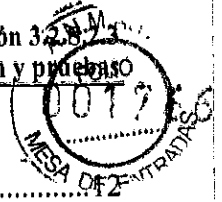
## Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

### Sistema de lotes de siembra, caracterización y pruebas

#### Índice

Lista de tablas .....	3
Lista de figuras .....	4
<b>1 Panorama del sistema de lotes de siembra .....</b>	<b>5</b>
1.1 Preparación del lote de siembra premaestro .....	6
1.2 Preparación del lote de siembra maestro .....	6
1.3 Preparación de los lotes de siembra de trabajo .....	7
<b>2 Medios de cultivo y soluciones utilizadas para la elaboración de lotes de siembra .....</b>	<b>10</b>
2.1 Leche descremada .....	10
2.2 Caldo de trip casa de soja .....	10
2.3 Agar con sangre ovina .....	10
2.3.1 Composición del agar: .....	10
2.3.2 Agar con sangre ovina .....	10
<b>3 Pruebas de control de calidad para los lotes de siembra .....</b>	<b>11</b>
3.1 Especificaciones .....	11
3.2 Procedimientos analíticos .....	11
3.2.1 Prueba de pureza .....	11
3.2.1.1 Principio .....	11
3.2.1.2 Método .....	12
3.2.1.3 Criterios de aceptación .....	12
3.2.2 Pruebas de identidad .....	12
3.2.2.1 Examen morfológico .....	12
3.2.2.1.1 Principio .....	12
3.2.2.1.2 Método .....	12

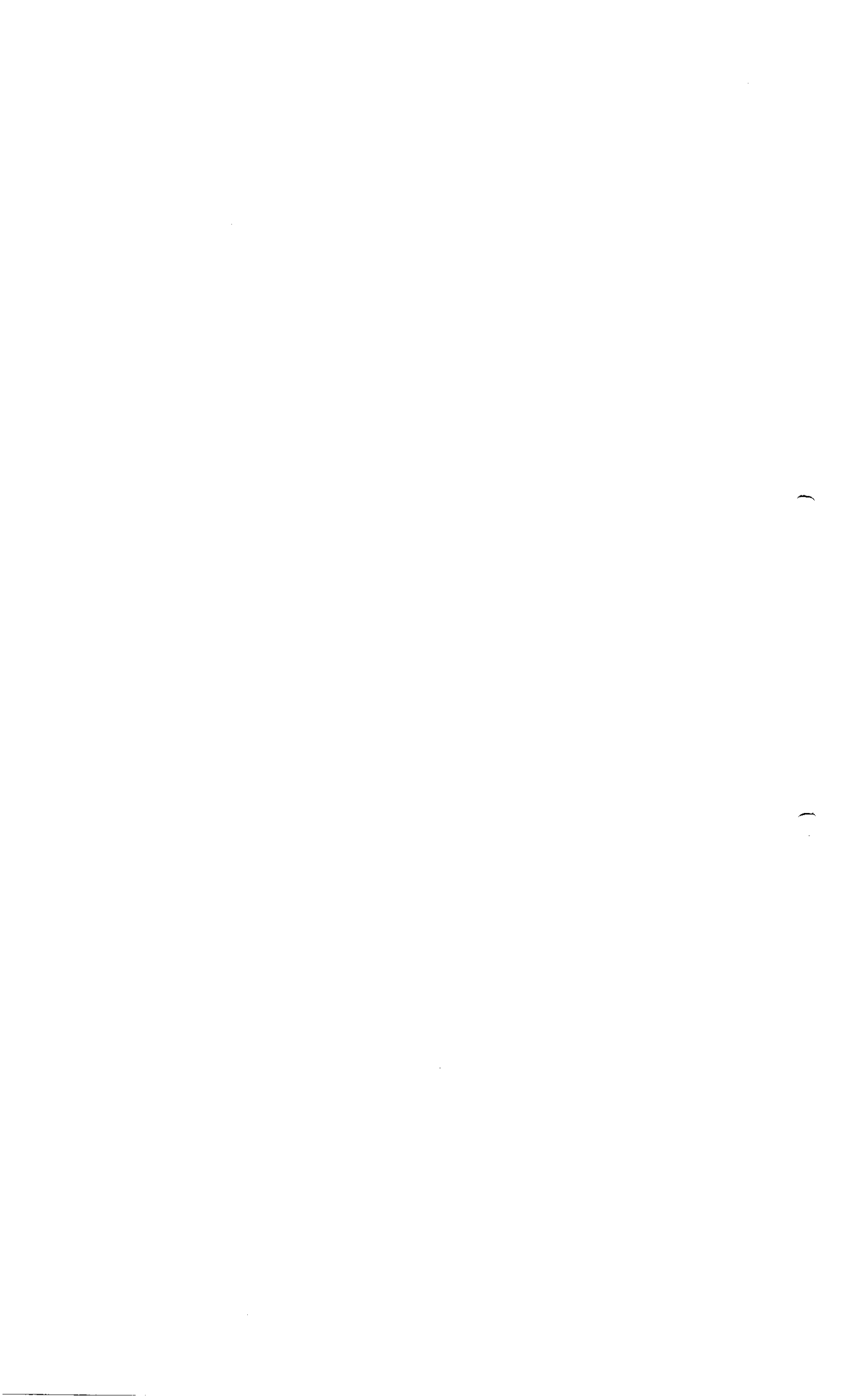




3.2.2.1.3	Criterios de aceptación.....	12
3.2.2.2	Características de crecimiento.....	12
3.2.2.2.1	Principio.....	12
3.2.2.2.2	Método.....	13
3.2.2.2.3	Criterios de aceptación.....	13
3.2.2.3	Características bioquímicas.....	13
3.2.2.3.1	Principio.....	13
3.2.2.3.2	Método.....	13
3.2.2.3.3	Criterios de aceptación.....	13
3.3	Datos de control de calidad de los lotes de siembra .....	13

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
INGENIERO  
SANOFI PASTEUR S.A.



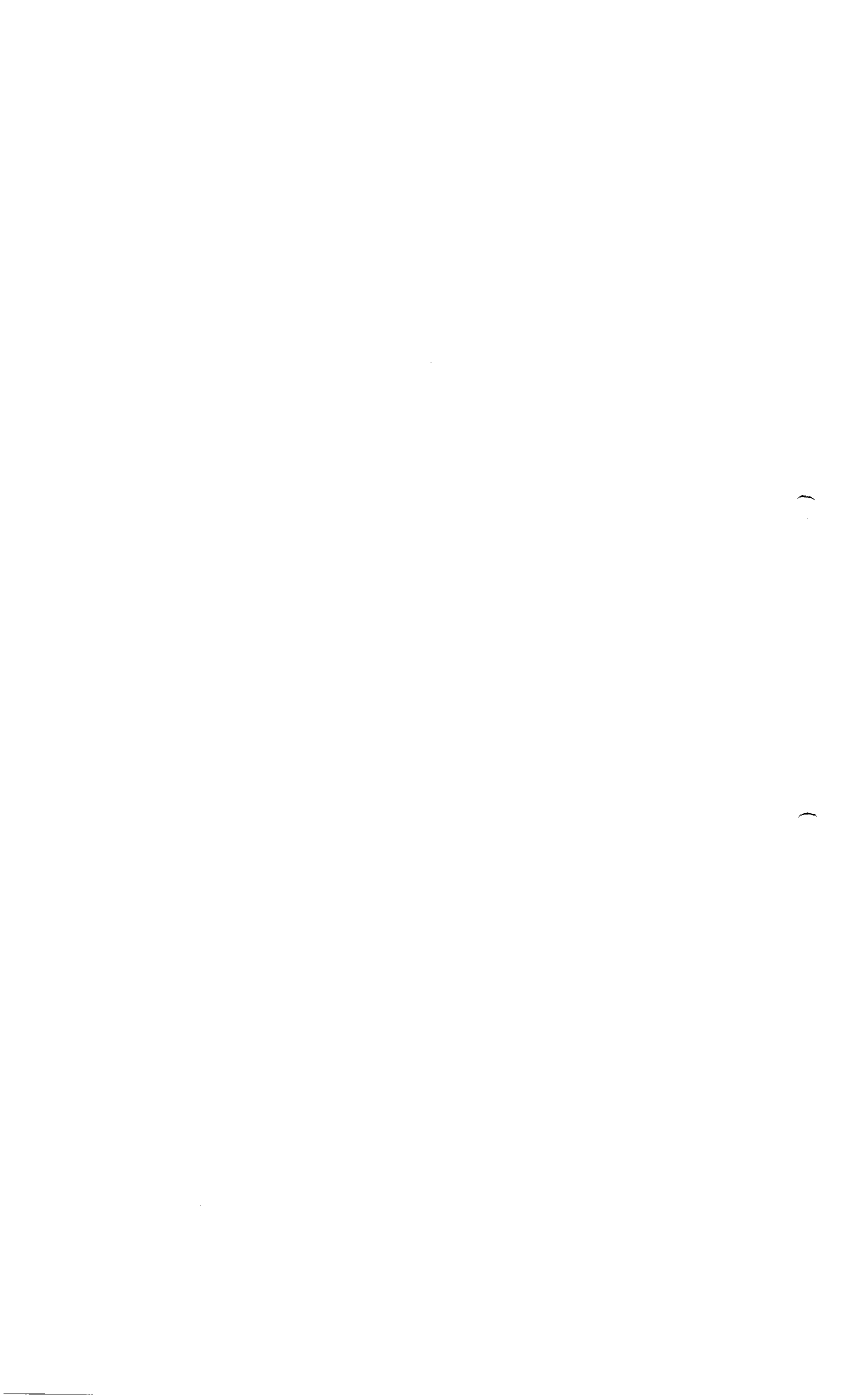


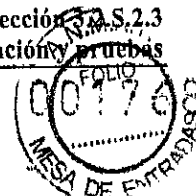
### Lista de tablas

Tabla 1: Pruebas y especificaciones de los lotes de siembra de *C. diphtheriae* (MSL, ISL y WSL) ..... 11  
.....  
Tabla 2: Datos de control de calidad para *Corynebacterium diphtheriae* ..... 14

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

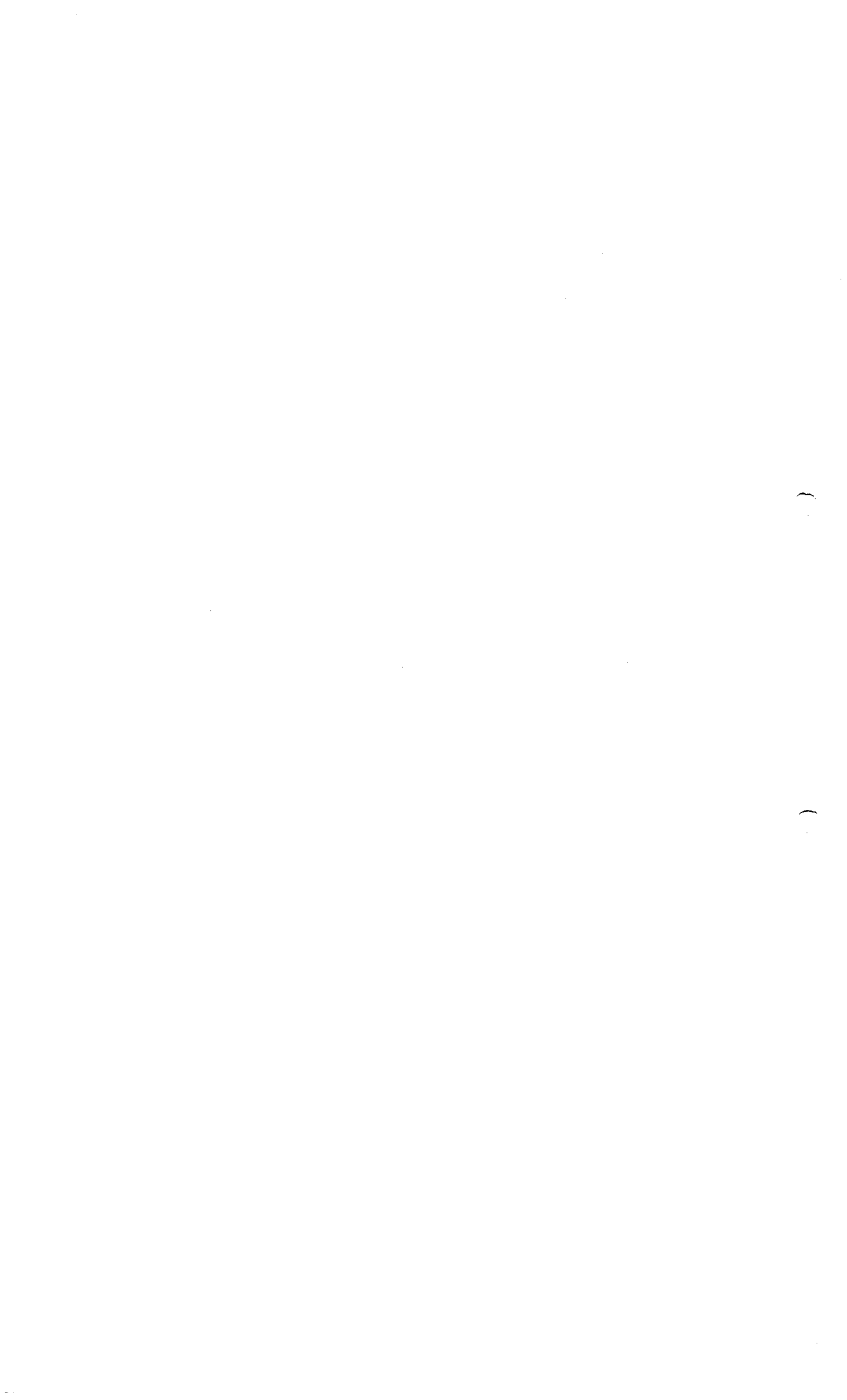
  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
MODERADOR  
SANOFI PASTEUR S.A.





### Lista de figuras

Figura 1: Sistema de lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae* .....6  
Figura 2: Preparación del lote de siembra maestro .....7  
Figura 3: Preparación de los lotes de siembra de trabajo .....8





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

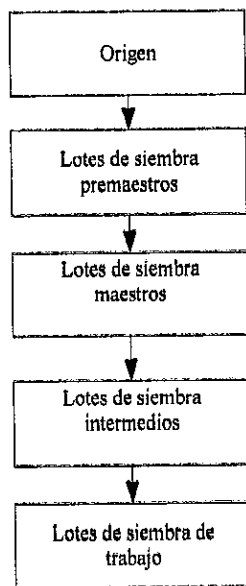
## 1 Panorama del sistema de lotes de siembra

En la figura 1 se presenta un panorama del sistema de lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae*.





Figura 1: Sistema de lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae*



### 1.1 Preparación del lote de siembra premaestro

La cepa vacunal utilizada es la CN 2000 MSM III de *Corynebacterium diphtheriae* proporcionada por la Universidad de Utrecht, en forma de una ampolla liofilizada entregada el 1º de diciembre de 1969 (fecha de liofilización: 04 jun 64).

La cepa Utrecht se registró bajo el número interno IM 1514 luego de verificar su pureza e identidad bacteriológica.

Mediante subcultivos sucesivos y selección, se aisló una cepa altamente toxinogénica de *C. diphtheriae* con el número IM 1514 N3S. No involucró manipulaciones genéticas.

A partir de esta cepa, después de cultivos y liofilizaciones sucesivos y repetidos, se obtuvo el lote de siembra premaestro 1 del 26.10.72; luego, el lote de siembra premaestro del 13.02.80; y, por último, el lote de siembra maestro del 04.11.82.

### 1.2 Preparación del lote de siembra maestro

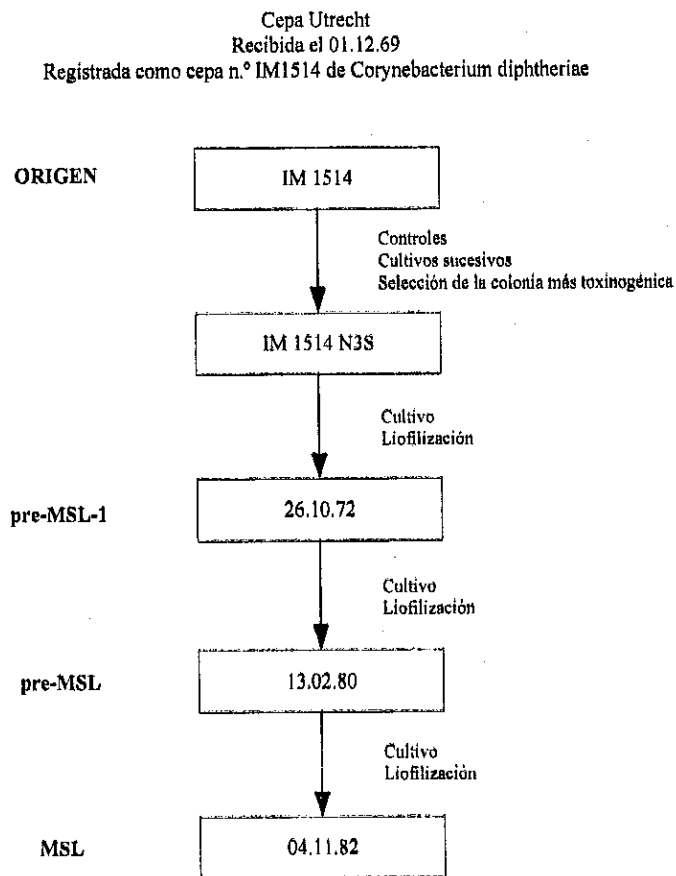
El historial del MSL se presenta en la figura 2. Se obtiene a partir de la cepa original después de subcultivos y de liofilizaciones.

Se reconstituye una ampolla del lote de siembra premaestro en caldo de tripcasa de soja. El cultivo se realiza a  $+37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  durante  $24 \pm 2$  horas. El MSL se liofiliza con leche descremada y se almacena a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .





Figura 2: Preparación del lote de siembra maestro



### 1.3 Preparación de los lotes de siembra de trabajo

Los lotes de siembra de trabajo se elaboran según el diagrama de flujo que se presenta en la figura 3.

