



Los materiales utilizados en la fermentación y cosecha de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con monografías internas se describen en la tabla 4. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en la sección 4.

Tabla 4: Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina tetánica y analizados de acuerdo con especificaciones internas

Material	Uso	Etapas de producción
Medio de tioglicolato-resazurina*	Medio de tioglicolato-resazurina	Etapa 2.1: preparación del inóculo y subcultivos Etapa 2.2: 1 ^{er} precultivo
Triptona V*	Medio Massachusetts	Etapa 2.3: 2 ^o precultivo
Infusión de corazón de res*		Etapa 2.4: 3 ^{er} precultivo
Uracilo		Etapa 2.5: cultivo industrial
Péptidos N3*		
Ácido pirídico 2,6-dicarboxílico		
Etanol anhidro		
Antiespumante	Opcional, en caso de producirse espuma durante la cosecha	

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

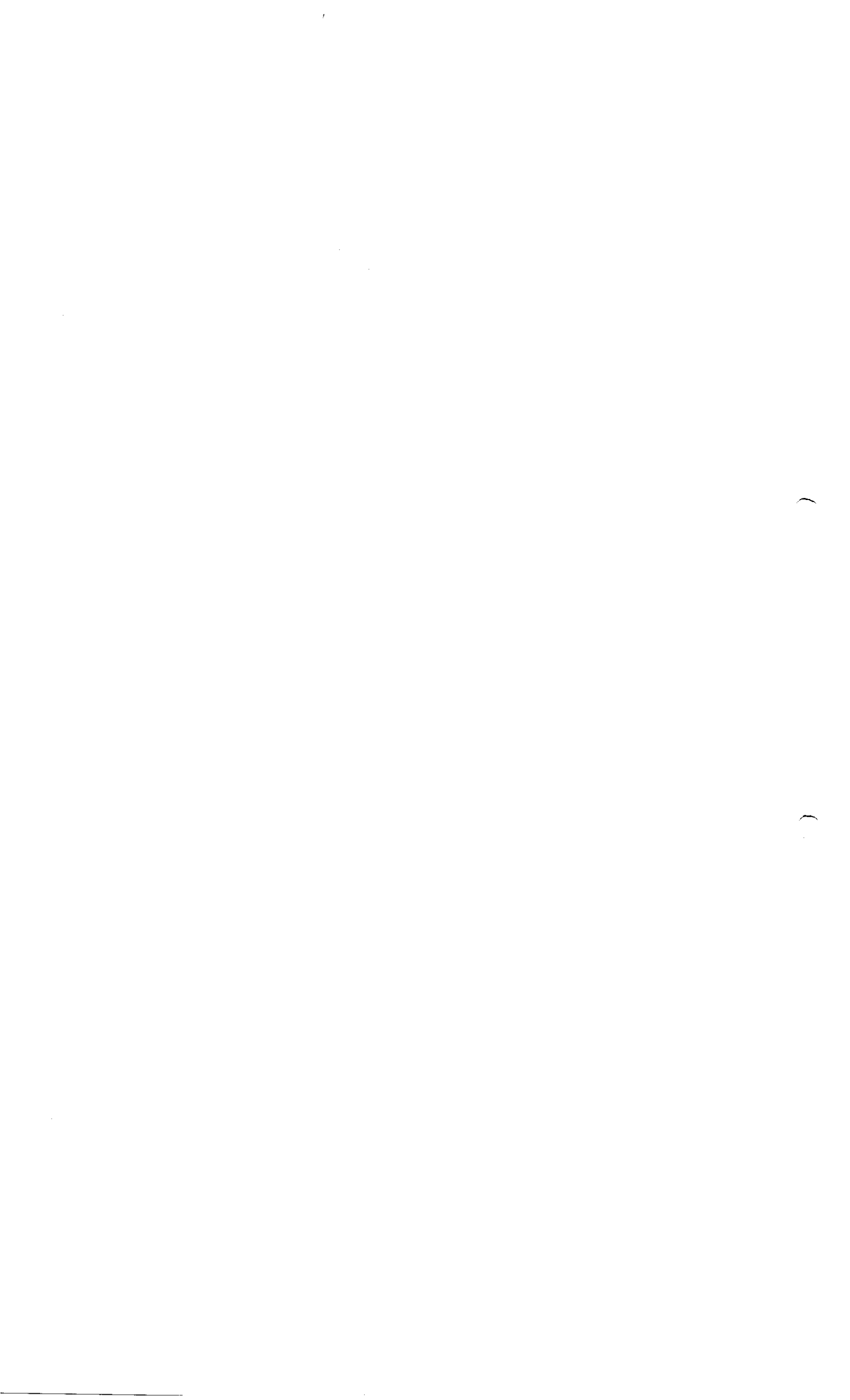


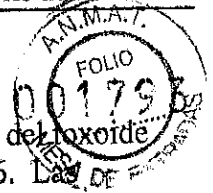
3 Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico

Los materiales utilizados en las etapas de tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico y analizados de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación, analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

Material	Monografía de la Ph. Eur.	Uso	Etapas de producción
Carbonato ácido de sodio	0195	Adición a la solución concentrada de toxina tetánica	Etapa 8.a: adición de carbonato ácido de sodio a la toxina tetánica concentrada y diafiltrada
Solución de formaldehído	0826	Detoxificación	Etapa 9.a: tratamiento con formaldehído de la toxina tetánica concentrada y diafiltrada
Cloruro de sodio (NaCl)	0193	Agua fisiológica tamponada	Etapa 12: diafiltración del toxoide tetánico concentrado
Fosfato disódico dodecahidrato (12H ₂ O)	0118		Etapa 13: ajuste del volumen del toxoide tetánico concentrado y diafiltrado
Dihidrogenofosfato de sodio (2H ₂ O)	0194		
Agua purificada	0008		
Ácido clorhídrico concentrado (HCl)	0002	Ajuste del pH antes de las precipitaciones con sulfato de amonio	Etapas 14 y 15: precipitaciones con sulfato de amonio del toxoide tetánico concentrado y diafiltrado
Hidróxido de sodio (NaOH)	0677		
Agua purificada	0008		
Cloruro de sodio (NaCl)	0193	Solución de sales	Etapa 17b: adición de sales al toxoide tetánico concentrado y dializado prefiltrado
Glicina	0614		
Agua purificada	0008		
Fosfato disódico dodecahidrato (12H ₂ O)	0118	Fosfato disódico 0,3 M Ajustes del volumen y del pH	Etapa 17c: ajuste del pH del toxoide tetánico concentrado y dializado después de la adición de sales
Agua purificada	0008		
Agua purificada	0008	Dilución de la solución de toxina o dilución de las soluciones añadidas	Etapa 8b: filtración y ajuste del volumen de la toxina tetánica concentrada y diafiltrada Etapa 9a: tratamiento con formaldehído de la toxina tetánica concentrada y diafiltrada Etapa 15: resuspensión del toxoide tetánico precipitado Etapa 16: diálisis del toxoide tetánico concentrado y diafiltrado Etapa 17c: ajuste del volumen del toxoide tetánico concentrado y dializado después de la adición de sales
		Suspensión, diálisis y ajuste del volumen del toxoide tetánico	





Los materiales utilizados en las etapas de tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico y analizados de acuerdo con monografías internas se describen en la tabla 6. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de este material se presentan en la sección 4.

Tabla 6: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide tetánico y analizados de acuerdo con especificaciones internas

Material	Uso	Etapas de producción
Sulfato de amonio	Precipitación del toxoide tetánico	Etapa 14: primera precipitación del toxoide tetánico concentrado y diafiltrado Etapa 15: segunda precipitación del toxoide tetánico concentrado y diafiltrado





4 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del toxoide tetánico purificado

Para las materias primas que se controlan con especificaciones internas, las pruebas y los criterios de aceptación se presentan a continuación (tabla 7 a tabla 11).

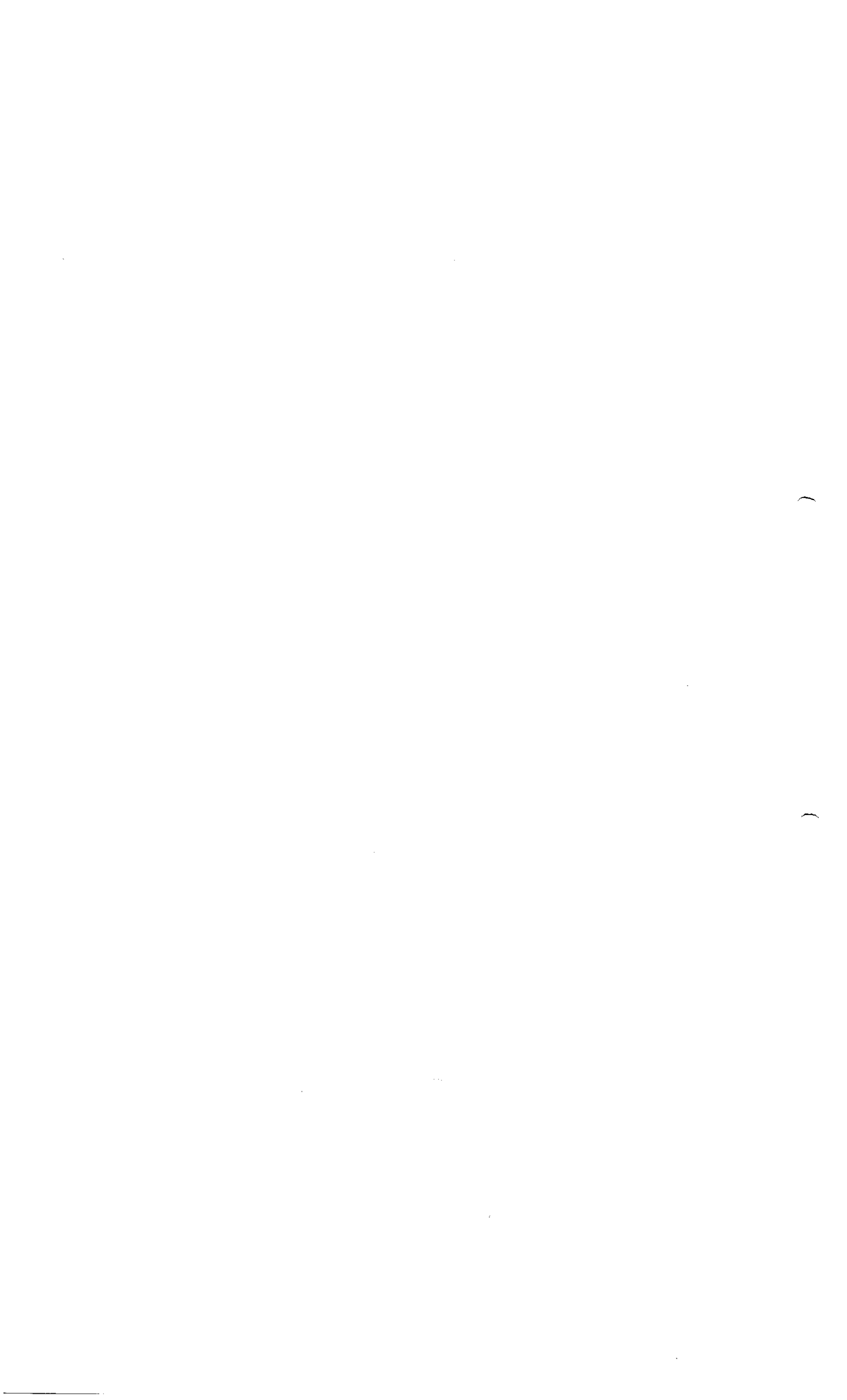
Las materias primas de origen animal se comentan en la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales fuente y de inicio de origen biológico.

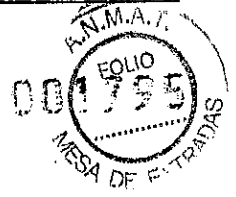
4.1 Sulfato de amonio

Las especificaciones internas para el sulfato de amonio se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Especificaciones internas para el sulfato de amonio

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Cristales incoloros de gránulos blancos/casi blancos Agua: altamente soluble Alcohol: prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de sales de amonio - Reacción de sulfatos	Positiva Positiva
Pruebas: - medición del pH (solución acuosa al 5 % p/v) - Cenizas sulfatadas - Cloruros - Fosfatos - Hierro - Metales pesados - Materia insoluble - Nitratos - Arsénico	4,5 a 6,0 $\leq 0,1$ % (p/p) ≤ 5 ppm ≤ 5 ppm ≤ 5 ppm ≤ 5 ppm $\leq 0,005$ % (p/p) $\leq 0,001$ % (p/p) $\leq 0,2$ ppm
Contenido de $(NH_4)_2SO_4$	$\geq 99,0$ % (p/p)





4.2 Antiespumante

Las especificaciones internas para el antiespumante se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Especificaciones internas para el antiespumante

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Suspensión blanquizca Agua: soluble
Identificación: - Reacción de silicato	Positiva
Pruebas: - Sustancias no volátiles - pH de la emulsión - Metales pesados - Toxicidad anormal	22 - 26 % (p/p) 3,0 - 4,0 ≤ 5 ppm Conforme a la Ph. Eur. 2.6.9



4.3 Etanol anhidro

Las especificaciones internas para el etanol anhidro se presentan en la tabla 9.

Tabla 9: Especificaciones internas para el etanol anhidro

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Líquido incoloro, transparente y volátil Agua: miscible Cloruro de metileno: miscible
Identificación: - Densidad - Espectro IR - Reacción con $KMnO_4$ y H_2SO_4 - Reacción con yodo	0,790-0,793 Conforme al espectro de referencia Color azul Precipitado amarillo
Pruebas: - Aspecto - Aspecto luego de una dilución al 5 % v/v - Acidez-alcalinidad - Densidad relativa - Absorbancia - Benceno - Impurezas volátiles - Residuo por evaporación	Transparente e incoloro Transparente Aprobado 0,790-0,793 Aprobado Aprobado Aprobado Aprobado ≤ 25 ppm (p/v)
Contenido de C_2H_6O (a 20°C)	$\geq 99,5$ % v/v (99,2 % p/p)



4.4 Ácido pirídico 2,6-dicarboxílico

Las especificaciones internas para el ácido pirídico 2,6-dicarboxílico se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Especificaciones internas para el ácido pirídico 2,6-dicarboxílico

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco Agua: levemente soluble Alcohol: soluble a alta temperatura
Identificación: - Reacción con CuSO_4 - Espectro IR	Precipitado azul Conforme al espectro de referencia
Pruebas: - Pérdida por secado - Cenizas sulfatadas - Metales pesados - Medición del pH (solución acuosa a razón de 2 g/litro)	$\leq 0,5$ % p/p $\leq 0,2$ % p/p Sin color marrón $\leq 2,5$
Contenido de $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_4$	$\geq 98,9$ % p/p





4.5 Uracilo

Las especificaciones internas para el uracilo se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Especificaciones internas para el uracilo


Pruebas	Criterios de aceptación
Características: <ul style="list-style-type: none">- Aspecto- Solubilidad	Polvo blanco a blanco cremoso Agua fría: levemente soluble Agua caliente: soluble Alcohol: prácticamente insoluble
Identificación: <ul style="list-style-type: none">- Punto de fusión- Espectro IR- Espectro UV	> 300 °C Conforme al espectro de referencia Máximo a 202,5 y 259,5 nm
Pruebas: <ul style="list-style-type: none">- Pérdida por secado- Residuo de ignición	≤ 2,9 % p/p ≤ 0,25 p/p
Contenido de nitrógeno total	24,5-25,5 % p/p en producto seco






3.2.S.2.3

Control de los Materiales Fuente y de Inicio de Origen Biológico - Tetánico


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
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 las materias primas de origen rumiante.....	4
3 Control de las materias primas de origen biológico.....	8
3.1 Leche descremada.....	8
3.2 Triptona V.....	8
3.3 Infusión de corazón de buey	10
3.4 Péptidos N3.....	11
3.5 Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	12
3.6 Caldo o medio de tioglicolato y resazurina (sin extracto de carne).....	12
4 Control de las materias primas de otro origen biológico.....	13
4.1 L-Tirosina	13





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.....7
Tabla 3: Especificaciones internas para la leche descremada8
Tabla 4: Especificaciones internas para la triptona V9
Tabla 5: Especificaciones internas para la infusión de corazón de buey10
Tabla 6: Especificaciones internas para los péptidos N311
Tabla 7: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato (con extracto de carne)12
Tabla 8: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato y resazurina (en forma de polvo)12
Tabla 9: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato y resazurina (en forma líquida) ..13





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 presentan con mayor detalle en la sección 3.2.A.2 Evaluación de seguridad de los agentes extraños.



2 Selección de las materias primas de origen rumiante

Todos los materiales de origen rumiante (de ganado bovino, ovino y caprino) que se enlistan 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 (TSE) 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 TSE. La fuente es parte de las especificaciones de liberación.
- Es poco probable que la leche (leche descremada) y sus derivados (peptona de caseína, péptidos N3, medio de tioglicolato-resazurina, triptona V e hidrolizado ácido de caseína) elaborados como se indica a continuación presenten algún riesgo de TSE:
 - La leche se obtiene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche obtenida para consumo humano,
 - Los derivados de la leche de ruminantes no se prepararon usando otros materiales de origen rumiante, con excepción del cuajo de ternera.
 - Se obtuvo de los proveedores un certificado que garantizaba que estas condiciones se cumplieran.

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 el aviar) se enlistan en la tabla 2.

