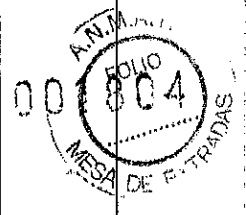


Tabla 1: Lista de los materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración

Materiales	Reactivo/medio que los contiene	Pasos de elaboración	Especies y tejidos de los cuales se deriva el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Referencia COS (si corresponde)
Extracto bacteriológico de carne en caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL de <i>Clostridium tetani</i> 22.10.91	Bovino (hígado, pulmón)	C	Francia	No se aplica
Infusión de corazón de buey	Medio de Massachusetts	Etapas 3: 2° precultivo Etapas 4: 3° precultivo Etapas 5: Cultivo industrial	Bovino (corazón)	C	EE. UU./Brasil	R1-CEP 2000-252-Rev 00
Peptona de caseína † en caldo o medio de tioglicolato	Caldo de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (polvo)	Producción de lotes de siembra de <i>Clostridium tetani</i>	Bovino (leche)§	C	Australia/Nueva Zelanda/EE. UU.	No se aplica
	Caldo de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (forma líquida)	Producción del WSL de <i>Clostridium tetani</i> Etapas 1: Preparación del inóculo y subcultivo Etapas 2: primer precultivo				
Péptidos N3	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91	Bovino (leche)**	C	Francia	No se aplica
	Medio de Massachusetts	Etapas 3: 2° precultivo Etapas 4: 3° precultivo Etapas 5: Cultivo industrial				

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





Materiales	Reactivo/medio que los contiene	Pasos de elaboración	Especies y tejidos de los cuales se deriva el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Referencia COS (si corresponde)
Leche descremada	Solución de leche descremada	Liofilizado del lote de siembra maestro y del lote de siembra de trabajo	Bovino (leche)	C	EE. UU.	No se aplica
Triptona V	Medio de Massachusetts	Etapa 3: 2º precultivo Etapa 4: 3º precultivo Etapa 5: Cultivo industrial	Bovino (leche)§	C	Nueva Zelanda	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.

‡ Denominada triptona USP para caldo de tioglicolato con extracto de carne.

§ Enzima utilizada: de origen porcino

\*\* Enzima utilizada: Proteasa alcalina de bacilo

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

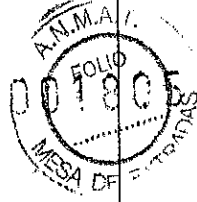




Tabla 2: Lista de los materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración

Materiales	Reactivo/medio que los contiene	Pasos de elaboración	Especies y tejidos de los cuales se deriva el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Referencia COS (si corresponde)
L-Cistina‡	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL de <i>Clostridium tetani</i> 22.10.91	Aviar (plumas de aves de corral)	C	Taiwán	No se aplica
L-Tirosina	Medio de Massachusetts	Etapas 3: 2º precultivo Etapas 4: 3º precultivo Etapas 5: Cultivo industrial	Aviar (plumas de aves de corral)	C	Francia	No se aplica

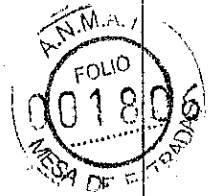
\* Categoría definida en la nota guía EMEA/410/01 Rev. 2.

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

‡ Desde febrero de 2007, la L-cistina de origen animal se sustituye por una de origen sintético.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







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

A continuación se presentan las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) para las materias primas de origen biológico utilizadas en la elaboración del toxoide tetánico 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 control de materiales.

sanofi-pasteur recibe algunos medios "listos para usar" en forma de polvo para diluirse en agua, o bien ya diluido y en envases previamente llenados (vea la sección 3.2.S.2.2 Cultivo celular y cosecha y la sección 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 3

#### 3.1 Leche descremada

Las especificaciones internas para la leche descremada se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Especificaciones internas para la leche descremada

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo amarillo claro. Olor a leche. Agua: soluble
<b>Identificación:</b> - Reacción con solución cuprotartárica	Formación de un precipitado de color rojo
<b>Pruebas:</b> - Pérdida por secado - Bicarbonatos - Cloruros - Caseína	$\leq 5,0 \%$ 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> - Contenido de lactosa anhidra - Contenido de lactosa monohidratada	$\geq 47,0 \%$ p/p $\geq 49,0 \%$ p/p
<b>Origen (leche bovina)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple

#### 3.2 Triptona V

Las especificaciones internas para la triptona V se presentan en la tabla 4.



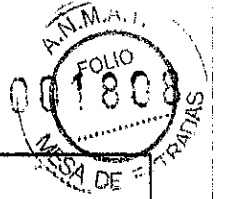


Tabla 4: Especificaciones internas para la triptona V

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco o casi blanco Agua: Librementemente soluble (puede mostrar turbidez) Etanol: Prácticamente insoluble
<b>Identificación:</b> - Cromatografía de capa fina - Reacción con hidróxido de sodio y CuSO <sub>4</sub> - Reacción con ácido fosfotúngstico	Aprobado Aparición de un color rosa violáceo que cambia a azul violáceo Formación de un precipitado
<b>Pruebas:</b> - Medición del pH (solución acuosa al 10 % (p/v)) - Grado de digestión - Caseína no hidrolizada - Proteasa - Triptófano - Cloruros, expresados como NaCl - Histamina - Indol - Pérdida en el secado - Ceniza sulfatada - Contaminación microbiana - Cuento total de bacterias aerobias viables - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i>	6,5 a 7,5  Ausencia Presencia Presencia ≤ 1,0 % p/p ≤ 100 µg/g Ausencia ≤ 7,0% p/p ≤ 16,0% p/p  ≤ 5,10 <sup>3</sup> CFU/g Ausencia Ausencia
<b>Análisis:</b> - Contenido total de nitrógeno - Contenido de nitrógeno amino	≥ 10,0 % (p/p) en el producto desecado 3,5 a 5,5% (p/p) en el producto desecado

Origen (bovino)

Cumple

Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor





### 3.3 Infusión de corazón de buey

Las especificaciones internas para la infusión de corazón de buey se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5: Especificaciones internas para la infusión de corazón de buey**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo de color crema Agua: Soluble Alcohol: Ligeramente soluble
<b>Identificación:</b> - Reacción con ácido fosfotúngstico - Reacción con ninhidrina	Formación de un precipitado Coloración púrpura
<b>Pruebas</b> - Medición del pH (solución acuosa al 5% (p/v)) - Materia insoluble - Pérdida por secado - Ceniza sulfatada - Nitratos - Contaminación microbiana - Cuento total de bacterias aerobias viables - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i>	6,0 a 8,0 $\leq 1,0 \%$ (p/p) en el producto desecado $\leq 6,0 \%$ p/p $\leq 16,0 \%$ p/p Ausencia $\leq 10^4$ UFC/g Ausencia Ausencia
<b>Contenido de nitrógeno total</b>	11,0 a 15,0 % p/p en el producto desecado
<b>Origen (bovino)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple





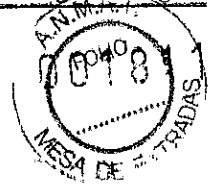
### 3.4 Péptidos N3

Las especificaciones internas para los péptidos N3 se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6: Especificaciones internas para los péptidos N3**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco o casi blanco Agua: Librementemente soluble (puede mostrar turbidez) Etanol: Prácticamente insoluble
<b>Identificación:</b> - Cromatografía de capa fina - Reacción con hidróxido de sodio y CuSO <sub>4</sub> - Reacción con ácido fosfotúngstico	Aprobado Aparición de un color rosa violáceo que cambia a azul violáceo Formación de un precipitado
<b>Pruebas:</b> - Medición del pH (solución acuosa al 10 % (p/v)) - Grado de digestión - Caseína no hidrolizada - Proteasa - Triptófano - Cloruros, expresados como NaCl - Histamina - Indol - Pérdida en el secado - Ceniza sulfatada - Conteo microbiana - Conteo total de bacterias aerobias viables - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i>	5,0 a 6,5  Ausencia Presencia Ausencia ≤ 1,0 % p/p ≤ 100 µg/g Ausencia ≤ 6,0 % p/p ≤ 3,0 % p/p  ≤ 5,10 <sup>3</sup> UFC/g Ausencia Ausencia
<b>Análisis:</b> - Contenido total de nitrógeno - Contenido de nitrógeno amino	13,5 a 16,0 % p/p en el producto desecado 2,5 a 4,5 % p/p en el producto desecado
<b>Origen (bovino)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple





### 3.5 Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)

Las especificaciones internas para el caldo de tioglicolato (con extracto de carne) se presentan en la tabla 7.

**Tabla 7: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato (con extracto de carne)**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo fino de color crema para el medio. Agua: Soluble
<b>Identificación:</b> - Reacción con ácido fosfotúngstico - Reacción con ninhidrina	Precipitado blanquecino Coloración púrpura
<b>Medición del pH</b>	6,9-7,3
<b>Origen (bovino)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple

### 3.6 Caldo o medio de tioglicolato y resazurina (sin extracto de carne)

Las especificaciones internas para el caldo o medio de tioglicolato y resazurina se presentan en la tabla 8 (en forma de polvo) y tabla 9 (en forma líquida).

**Tabla 8: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato y resazurina (en forma de polvo)**

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto - Solubilidad	Polvo fino de color crema para el medio. Agua: Soluble
<b>Identificación</b> - Reacción con ácido fosfotúngstico - Reacción con ninhidrina - Aspecto en solución	Precipitado blanquecino Coloración púrpura Líquido ligeramente viscoso en cuya superficie podría aparecer un anillo malva rosáceo.
<b>Medición del pH</b>	6,9-7,3
<b>Origen (bovino)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple



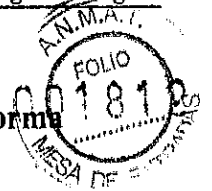


Tabla 9: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato y resazurina (en forma líquida)

Pruebas	Criterios de aceptación
<b>Características:</b> - Aspecto  - Solubilidad	Líquido ligeramente viscoso en cuya superficie podría aparecer un anillo malva rosáceo.  Agua: Soluble
<b>Identificación</b> - Reacción con ácido fosfotúngstico - Reacción con ninhidrina	Precipitado blanquecino Coloración púrpura
<b>Medición del pH</b>	6,9-7,3
<b>Origen (bovino)</b> Cumplimiento con la monografía 1483 de la Ph. Eur., edición actual, y con la monografía 5.2.8 de la Ph. Eur., edición actual, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple

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

### 4.1 L-Tirosina

Esta materia prima se controla y libera de acuerdo con la monografía 1161 de la Farmacopea Europea.





### 3.2.S.2.3

## Sistema de Lotes de Siembra, Caracterización y Pruebas - Tetánico

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
ACORDADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

