





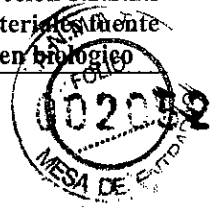
3.2.S.2.3

Control de los Materiales Fuente y de Inicio de Origen Biológico - PRP-T


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
RAMPEL BIOTECNIA S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
RAMPEL BIOTECNIA 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 materias primas de origen rumiante y de otros orígenes biológicos	3
3 Control de las materias primas de origen biológico	10
3.1 Leche descremada	10
3.2 Caldo de tripcasa de soja	11
3.3 Agar de carbón vegetal	11
3.4 Sangre de caballo desfibrinada	11
3.5 Hidrolizado ácido de caseína	12
3.6 Triptona V	12
3.7 Infusión de corazón de buey	14
3.8 L-Tirosina	14
3.9 Péptidos N3	15
3.10 Medio de tioglicolato (con extracto de carne)	16
3.11 Medio o caldo de tioglicolato y resazurina (sin extracto de carne)	16



Lista de tablas

Tabla 1: Lista de materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración del polisacárido de *Haemophilus* tipo b5

Tabla 2: Lista de materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración del polisacárido de *Haemophilus* tipo b6

Tabla 3: Lista de los materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración de la toxina tetánica.....7

Tabla 4: Lista de los materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración de la toxina tetánica.....9

Tabla 5: Especificaciones internas para la leche descremada10

Tabla 6: Especificaciones internas para el caldo de tripcasa de soja11

Tabla 7: Especificaciones internas para el agar de carbón vegetal11

Tabla 8: Especificaciones internas para el hidrolizado ácido de caseína12

Tabla 9: Especificaciones internas para la triptona V13

Tabla 10: Especificaciones internas para la infusión de corazón de buey14

Tabla 11: Especificaciones internas para los péptidos N315

Tabla 12: Especificaciones internas para el medio de tioglicolato (con extracto de carne).....16

Tabla 13: Especificaciones internas para el caldo de tioglicolato y resazurina (en polvo).....16

Tabla 14: Especificaciones internas para el medio de tioglicolato y resazurina (en forma líquida)17


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIANO DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





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 los procedimientos que se llevan a cabo para evitar la contaminación cruzada con material de alto riesgo;
- Los controles durante el proceso y las pruebas 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 materias primas de origen rumiante y de otros orígenes biológicos

Todos los materiales de origen rumiante (de ganado bovino, ovino y caprino) que se enlistan en la tabla 1 y en la tabla 3 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 ningún caso 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 rumiantes y un servicio veterinario eficaz y capaz de detectar la EET. El origen forma parte de las especificaciones de liberación.
- Es poco probable que la leche (leche descremada) y los derivados lácteos (peptona de caseína, péptidos N₃, medio de tioglicolato y resazurina, triptona V e hidrolizado ácido de caseína) elaborados como se indica abajo presenten riesgo de EET:
 - La leche se obtiene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche obtenida para consumo humano,
 - Los derivados de la leche de rumiantes no se prepararon usando otros materiales de origen rumiante, con excepción del cuajo de ternera.
 - 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 que no sean leche ni derivados lácteos son adecuados para utilizarse en un proceso de elaboración de productos medicinales mediante la entrega de un Certificado de Idoneidad (COS).





Los materiales de otros orígenes biológicos (como el aviar) se enlistan en la tabla 2 y en la tabla 3


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A



Tabla 1: Lista de materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración del polisacárido de *Haemophilus* tipo b

Materiales	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración	Referencia COS (si corresponde)
Leche descremada	Bovino (leche)	C	Estados Unidos	Solución de leche descremada	Liofilización de los lotes de siembra de trabajo	No se aplica
Caldo de tripicasa de soja (con peptona de caseína)	Bovino (leche)	C	Nueva Zelanda/Australia	Caldo de tripicasa de soja	Reconstrucción del lote de siembra de trabajo	No se aplica
Digerido de corazón de buey‡	Bovino (corazón y músculos esqueléticos)§	C	Australia/EE.UU.	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	MSL 14.10.98 (elaborado en 1998)	No se aplica
Infusión de corazón de buey	Bovino (corazón)	C	Australia/Nueva Zelanda	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	Producción de lotes de siembra maestros y de trabajo Etapas 1.1: 1 ^{er} precultivo	R1-CEP 2000-285-Rev 01 (BD Diagnostic systems)
Hidrolizado ácido de caseína	Bovino (leche)	C	Nueva Zelanda	Medio líquido	Etapas 1.2: 2 ^o precultivo Etapas 1.3: 3 ^{er} precultivo Etapas 1.4: Cultivo industrial	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.

‡ Este material se ha utilizado para el lote de siembra maestro elaborado en 1998. Ya no se usa.

§ Enzima utilizada: de origen porcino.

*
†
‡
§
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302394



Tabla 2: Lista de materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración del polisacárido de *Haemophilus* tipo b

Materiales	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración
Peptona porcina	Porcino (piel y páncreas)	N/A	EE.UU./Canadá	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	Producción de lotes de siembra maestros y de trabajo Etapas 1.1: 1 ^{er} precultivo
Sangre de caballo desfibrinada	Equino (sangre)	N/A	Francia	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	Producción de lotes de siembra maestros y de trabajo Etapas 1.1: 1 ^{er} precultivo



ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302394



Tabla 3: Lista de los materiales de origen rumiante utilizados en el proceso de elaboración de la toxina tetánica

Materiales	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad†	País de origen de los animales fuente§	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración	Referencia COS (si corresponde)
Leche descremada	Bovino (leche)	C	Estados Unidos	Solución de leche descremada	Liofilización de los lotes de siembra	No se aplica
Peptona de caseína en medio o caldo de tioglicolato	Bovino (leche)	C	Australia/Nueva Zelanda/EE. UU.	Caldo de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (polvo)	Producción de lotes de siembra	No se aplica
			Nueva Zelanda/Australia	Medio de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (en forma líquida)	Producción del WSL Etapas 2.1: Preparación del inóculo y subcultivo Etapas 2.2: primer precultivo	No se aplica
Triptona V	Bovino (leche)**	C	Francia	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado en 1991)	No se aplica
Infusión de corazón de bucy	Bovino (corazón)	C	Nueva Zelanda	Medio de Massachusetts	Etapas 2.3: 2° precultivo Etapas 2.4: 3er precultivo Etapas 2.5: Cultivo industrial	No se aplica
			EE. UU./Brasil	Medio de Massachusetts	Etapas 2.3: 2° precultivo Etapas 2.4: 3er precultivo Etapas 2.5: Cultivo industrial	R1-CEP 2000-252-Rev 00 (Solabia)
			Nueva Zelanda	Medio de Massachusetts	Etapas 2.3: 2° precultivo Etapas 2.4: 3er precultivo Etapas 2.5: Cultivo industrial	No se aplica
Extracto bacteriológico de carne en caldo de	Bovino (hígado, pulmón)	C	Francia	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91	No se aplica





Materiales	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad†	País de origen de los animales fuente§	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración (elaborado en 1991)	Referencia COS (si corresponde)
fioglicolato (con extracto de carne)						

- * Categoría definida en la Nota Guía EMEA/410/01 Rev. 2
- † El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.
- ‡ Categoría definida en la Nota Guía EMEA/410/01 Rev. 2
- § El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.
- ** Enzima utilizada: de origen porcino
- †† Enzima utilizada: Proteasa alcalina de bacilo



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

0302394




Tabla 4: Lista de los materiales de otros orígenes utilizados en el proceso de elaboración de la toxina tetánica

Materiales	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†	Reactivo/medio que los contiene	Etapas de elaboración
L-cistina	Aviar (plumas de aves de corral)	C	Taiwán	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado en 1991)
L-Tirosina	Aviar (plumas de aves de corral)	C	Francia	Medio de Massachusetts	Cultivo de <i>Clostridium tetani</i>

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

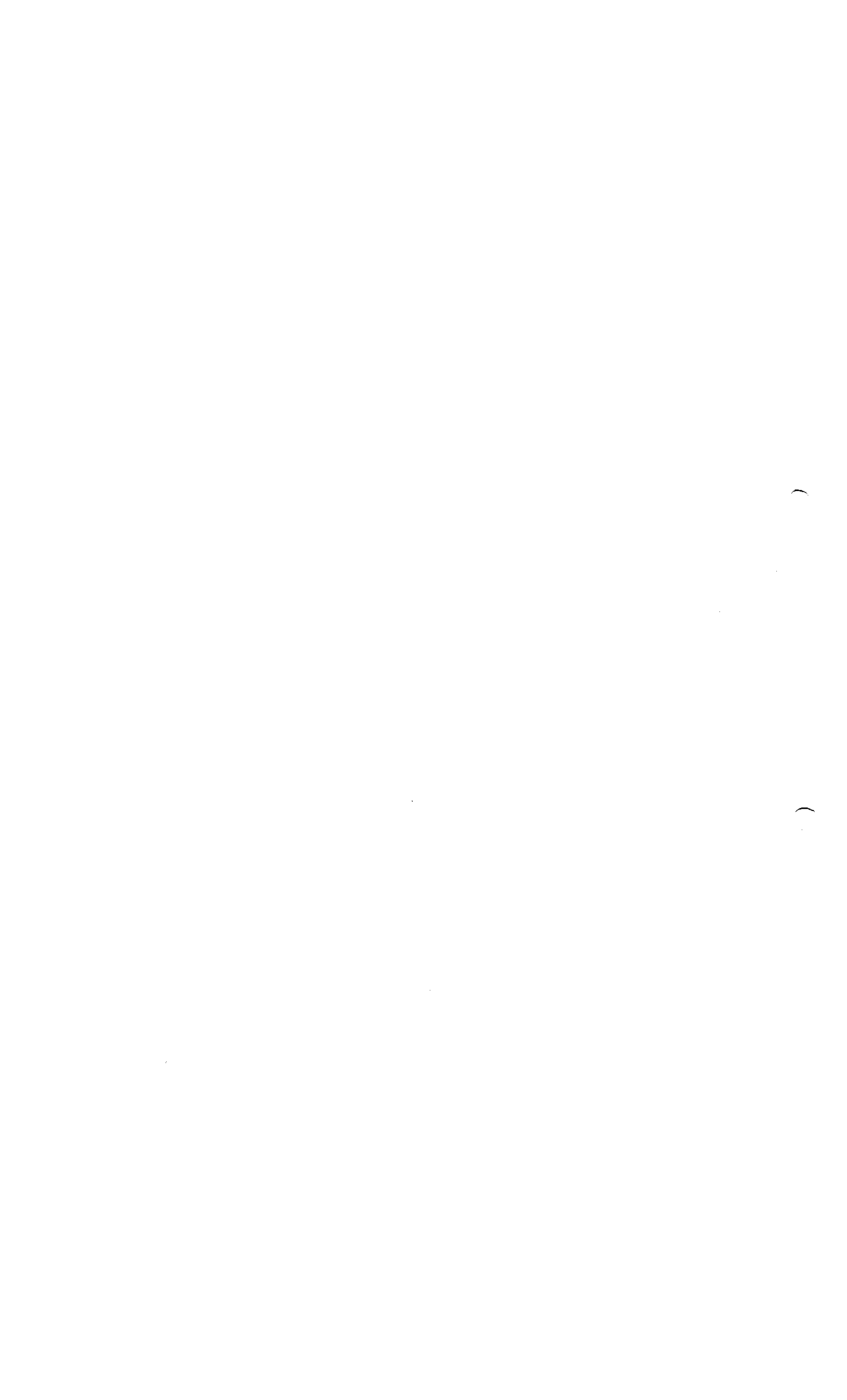
† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A

RA_0302394







3 Control de las materias primas de origen biológico

Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) para las materias primas de origen biológico utilizadas en la elaboración del granel concentrado conjugado de polisacárido de *Haemophilus* se presentan a continuación. 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 1 y la tabla 3.

3.1 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
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo amarillo pálido. Olor a leche. Agua: Soluble
Identificación: - Reacción con solución cuprotartárica	Formación de un precipitado de color rojo
Pruebas: - Pérdida en el secado - Bicarbonatos - Cloruros - Caseína	≤ 5,0 % Negativo 1,4 a 2,4 % (p/p) de NaCl en el producto desecado ≥ 30 % (p/p) en el producto desecado
Análisis: - Contenido de lactosa anhidra - Contenido de lactosa monohidratada	≥ 47,0 % (p/p) ≥ 49,0% (p/p)
Origen (leche bovina) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483 y Ph. Eur. 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Cumple





3.2 Caldo de tripcasa de soja

Las especificaciones internas para el caldo de tripcasa de soja se presentan en la tabla 6.

Tabla 6: Especificaciones internas para el caldo de tripcasa de soja

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: Aspecto	Líquido transparente amarillo pálido
Identificación: reacción con ácido fosfotúngstico	Formación de un precipitado blanquecino
Medición del pH	7,1 a 7,5
Origen (bovino) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483 y Ph. Eur. 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Cumple

3.3 Agar de carbón vegetal

Las especificaciones internas para el agar de carbón vegetal se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Especificaciones internas para el agar de carbón vegetal

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo homogéneo, gris, muy fino Agua: Soluble
Identificación - Ebullición de la solución - Reacción con ácido fosfotúngstico	Suspensión negra homogénea Precipitado blanquecino
Medición del pH	7,1 a 7,5
Origen (bovino) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483; Ph. Eur. 5.2.8 y con la edición vigente de la CEP, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple

3.4 Sangre de caballo desfibrinada

La sangre de caballo desfibrinada se utiliza para el cultivo y para el primer proceso de cultivo de siembra del polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b. Se recolecta de manera higiénica de caballos que se crían en Francia y se controlan mediante vacunaciones periódicas. Esta materia prima se utiliza para la preparación del medio sólido de carbón vegetal. Se añade al agar de carbón vegetal a $+80\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y esta temperatura se mantiene durante 15 minutos.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





3.5 Hidrolizado ácido de caseína

Las especificaciones internas del hidrolizado ácido de caseína se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Especificaciones internas para el hidrolizado ácido de caseína

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco o casi blanco Agua: Libremente soluble (puede mostrar turbidez) Etanol: Prácticamente insoluble
Identificación: - Cromatografía de capa fina - Reacción con carbonato de sodio y CuSO ₄ - Reacción con ácido fosfotúngstico	Aprobado Aparición de un color rosa violáceo que cambia a azul violáceo Formación de un precipitado
Pruebas: - Medición del pH (solución acuosa al 10 % (p/v)) - Grado de digestión - Cloruros, expresados como NaCl - Histamina - Indol - Pérdida en el secado - Cenizas sulfatadas - Recuento microbiano - Recuento total de bacterias aerobias viables - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i>	4,0 a 7,0 Ausencia de caseína no hidrolizada, proteosa y triptófano ≤ 45,0% p/p ≤ 100 µg/g Ausencia ≤ 6,0% p/p ≤ 60,0% p/p ≤ 5,10 ³ UFC/g Ausencia Ausencia
Análisis: Contenido de nitrógeno total Contenido de aminonitrógeno	7,0-12,0% p/p en producto seco 5,0-9,0% p/p en producto seco
Origen (bovino: leche) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483 y Ph. Eur. 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Cumple

3.6 Triptona V

Las especificaciones internas para la triptona V se presentan en la tabla 9.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 9: Especificaciones internas para la triptona V

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco o casi blanco Agua: Librementemente soluble (puede mostrar turbidez) Etanol: Prácticamente insoluble
Identificación: - Cromatografía de capa fina - Reacción con carbonato de sodio y CuSO ₄ - Precipitación con ácido fosfotúngstico	Aprobado Aparición de un color rosa violáceo que cambia a azul violáceo Formación de un precipitado
Pruebas: - 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 - Cenizas sulfatadas - Recuento microbiano - Recuento 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 ³ UFC/g Ausencia Ausencia
Análisis: - Contenido total de nitrógeno - Contenido de aminonitrógeno	≤ 10,0% p/p 3,5 a 5,5 % p/p
Origen (bovino) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483 y Ph. Eur. 5.2.8 con base en la revisión de la documentación del proveedor.	Cumple





3.7 Infusión de corazón de buey

Las especificaciones internas para la infusión de corazón de buey se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Especificaciones internas para la infusión de corazón de buey

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo de color crema Agua: Soluble Alcohol: Levemente soluble
Identificación: - Reacción con ácido fosfotúngstico - Reacción con ninhidrina	Formación de un precipitado Coloración púrpura
Pruebas - Medición del pH (solución acuosa al 5% (p/v)) - Materia insoluble - Pérdida en el secado - Cenizas sulfatadas - Nitratos - Contaminación microbiana - Recuento total de bacterias aerobias viables - <i>Escherichia coli</i> - <i>Salmonella</i>	6,0 a 8,0 ≤ 1,0 % p/p en producto seco ≤ 6,0% p/p ≤ 16,0 % p/p Ausencia Ausencia Ausencia Ausencia
Contenido de nitrógeno total	11,0 a 15,0 % p/p en el producto desecado
Origen (bovino) Cumplimiento con las ediciones vigentes de la Ph. Eur. 1483; Ph. Eur. 5.2.8 y con la edición vigente de la CEP, con base en la revisión de la documentación del proveedor	Cumple

3.8 L-Tirosina

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

