




no han participado anteriormente en la formación de uniones amida. En la etapa de conjugación, no existen grupos funcionales que deban ser neutralizados mediante una reacción química complementaria.


Por lo tanto, conforme a la monografía 1219 de la Ph. Eur., no se determina la presencia de "grupos funcionales que no hayan reaccionado" como prueba de liberación del PRP-T.

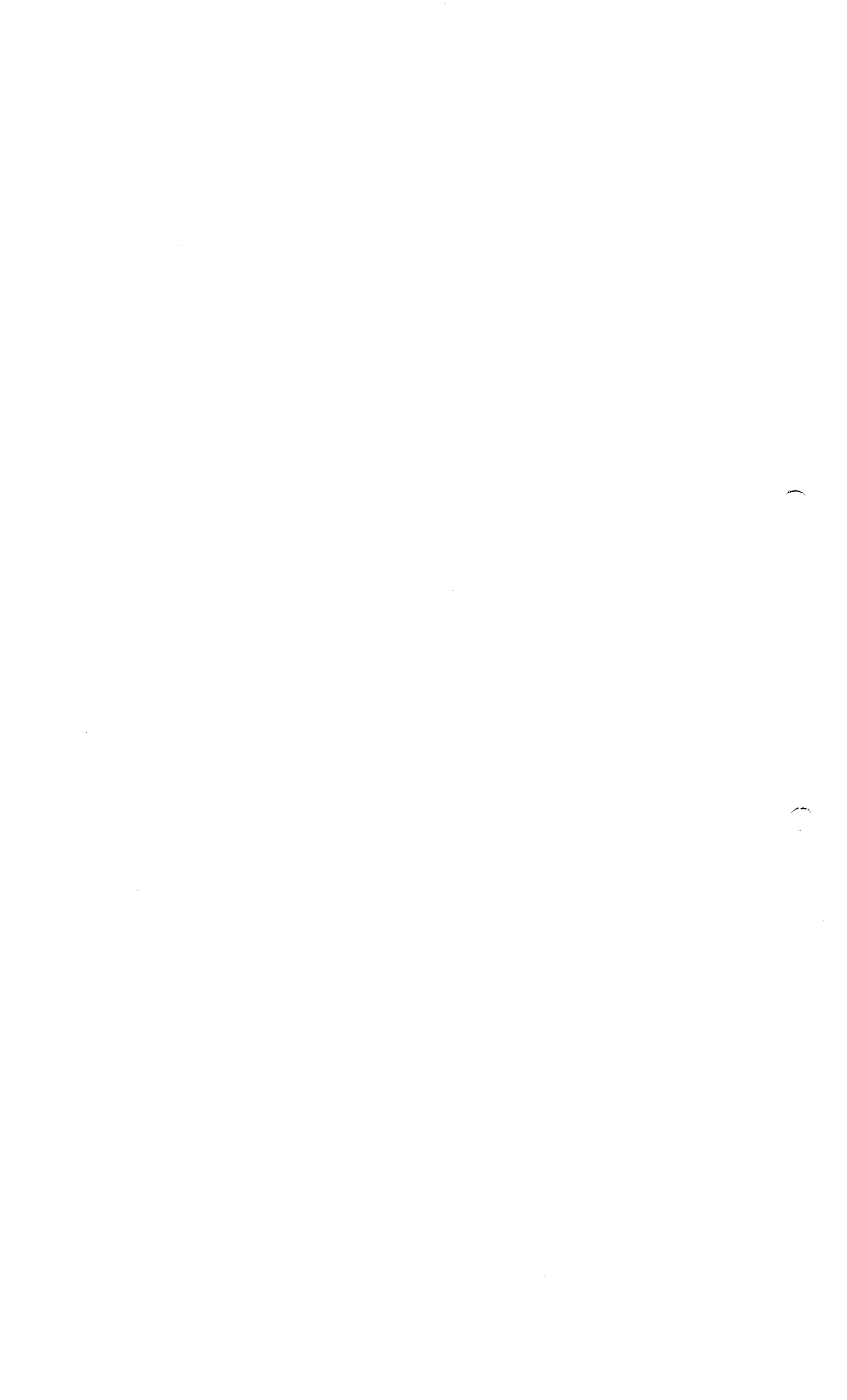


3.2.S.2.3

Lista y Controles de Materiales - HBsAg


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANUEL PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANUEL PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.2.3 - Control de los materiales

Lista y control de materiales

Índice

Lista de tablas	2
1 Materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B de acuerdo con la Farmacopea Europea.....	3
2 Materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B y analizados de acuerdo con especificaciones internas.....	3
2.1 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B	5
2.1.1 Sulfato de cobre (II), 5 H ₂ O	5
2.1.2 Sulfato de zinc, 7 H ₂ O	5
2.1.3 Cloruro de calcio, 2 H ₂ O	5
2.1.4 Glicerol al 85%.....	6
2.1.5 Yoduro de potasio.....	7
2.1.6 Sulfato de níquel (II), 6 H ₂ O	7
2.1.7 Antiespumante (éster de ácido graso alcoxlado sobre base vegetal).....	7
2.1.8 Molibdato de sodio, 2 H ₂ O	8
2.1.9 Sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H ₂ O	8
2.1.10 Sulfato de manganeso, 1 H ₂ O.....	9
2.1.11 Cloruro de cobalto (II), 6 H ₂ O.....	9
2.1.12 Cloruro de potasio	10
2.1.13 Sulfato de magnesio, 7 H ₂ O	10
2.1.14 Fosfato diácido de amonio.....	11
2.1.15 Solución de amoníaco.....	11
2.1.16 Edetato disódico (EDTA).....	12
2.1.17 Alcohol isopropílico	13
2.1.18 Cloruro de sodio	14
2.1.19 Metanol.....	15
2.1.20 Fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF).....	15
2.1.21 Trometamol (tris [hidroximetil] aminometano)	16
2.1.22 Silicio coloidal anhidro.....	17
2.1.23 Desoxicolato de sodio (DOC)	17



Lista de tablas

Tabla 1: Materiales utilizados durante la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea3

Tabla 2: Materiales utilizados durante la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con especificaciones internas4

Tabla 3: Especificaciones internas para el sulfato de cobre (II), 5 H₂O.....5

Tabla 4: Especificación interna para el sulfato de zinc, 7 H₂O5

Tabla 5: Especificaciones internas para el cloruro de calcio, 2 H₂O.....6

Tabla 6: Especificaciones internas para el glicerol al 85%6

Tabla 7: Especificaciones internas para el yoduro de potasio7

Tabla 8: Especificaciones internas para el sulfato de níquel (II), 6 H₂O7

Tabla 9: Especificaciones internas para el antiespumante (éster de ácido graso alcoxilado sobre base vegetal)8

Tabla 10: Especificaciones internas para el molibdato de sodio, 2 H₂O8

Tabla 11: Especificaciones internas para el sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H₂O8

Tabla 12: Especificaciones internas para el sulfato de manganeso, 1 H₂O9

Tabla 13: Especificaciones internas para el cloruro de cobalto (II), 6 H₂O9

Tabla 14: Especificaciones internas para el cloruro de potasio10

Tabla 15: Especificaciones internas para el sulfato de magnesio, 7 H₂O10

Tabla 16: Especificaciones internas para el fosfato diácido de amonio11

Tabla 17: Especificaciones internas para la solución de amoníaco11

Tabla 18: Especificaciones internas para el edetato disódico (EDTA)12

Tabla 19: Especificaciones internas para el alcohol isopropílico13

Tabla 20: Especificaciones internas para el cloruro de sodio14

Tabla 21: Especificaciones internas para el metanol15

Tabla 22: Especificaciones internas para el PMSF15

Tabla 23: Especificaciones internas para el trometamol (tris [hidroximetil] aminometano)16

Tabla 24: Especificaciones internas para el silicio coloidal anhidro17





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

1 Materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B de acuerdo con la Farmacopea Europea

Los materiales utilizados en la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Materiales utilizados durante la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

Nombre del material	Monografía de la Ph. Eur.	Función	Paso de la elaboración
Agua purificada	0008	Componente de numerosos solventes, reactivos, medios y tampones	Todos los pasos del proceso hasta la etapa 2.4 (diafiltración)
Biotina	1073	Solución vitamínica	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Clorhidrato de tiamina	0303	Solución vitamínica	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Ácido bórico	0001	Solución de elementos traza	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Fosfato disódico, 12 H ₂ O	0118	Tampón de lavado, tampón desalinizante	Cultivo industrial, precipitación de PEG
Polisorbato 20	0426	Solución detergente, tampón de regeneración	Fragmentación celular, cromatografía de intercambio iónico
Poliethylenglicol 6000 (PEG 6000)	1444	Solución de poliethylenglicol	Precipitación de PEG
Tetraborato disódico, 10 H ₂ O (bórax)	0013	Tampón de desorción	Desorción
Ácido clorhídrico	0002	Solución de tris (hidroximetil) aminometano	Cromatografía de intercambio iónico
Bromuro de potasio	0184	Solución de bromuro de potasio	Ultracentrifugación
Agua para inyectables	0169	Tampón desalinizante	Últimos pasos de purificación del proceso a partir de la etapa 2.5 (concentración por ultrafiltración)
Fosfato diácido de sodio, 2 H ₂ O	0194	Tampón de lavado Tampón desalinizante	Cultivo industrial, diafiltración, cromatografía de filtración en gel

2 Materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B y analizados de acuerdo con especificaciones internas

Los materiales utilizados en la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con especificaciones internas se describen en la tabla 2.

Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el párrafo 2.1.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE GENERAL SANOFI PASTEUR S.A.



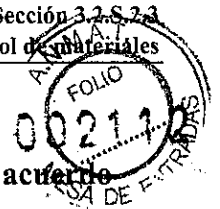
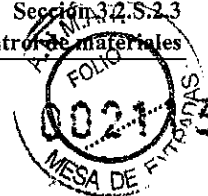


Tabla 2: Materiales utilizados durante la elaboración del HBsAg y analizados de acuerdo con especificaciones internas

Nombre del material	Función	Paso de la elaboración
Sulfato de cobre (II), 5 H ₂ O	Solución de microelementos	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Sulfato de zinc, 7 H ₂ O	Solución de microelementos	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Cloruro de calcio, 2 H ₂ O	Medio de precultivo, medio de producción	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Glicerol al 85%	Componentes del MSL y el WSL, medio de precultivo, medio de producción, álcali de producción, soluciones de depresión e inducción	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Yoduro de potasio	Solución de elementos traza	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Sulfato de níquel (II), 6 H ₂ O	Solución de elementos traza	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Antiespumante (éster de ácido graso alcoxlado sobre base vegetal)	Solución antiespumante	Cultivo industrial, precultivo, producción del MSL y el WSL
Molibdato de sodio, 2 H ₂ O	Solución de elementos traza	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H ₂ O	Solución de microelementos	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Sulfato de manganeso, 1 H ₂ O	Solución de microelementos	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Cloruro de cobalto (II), 6 H ₂ O	Solución de elementos traza	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Cloruro de potasio	Solución de mezcla de sales	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Sulfato de magnesio, 7 H ₂ O	Solución de mezcla de sales	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Fosfato diácido de amonio	Solución de mezcla de sales	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Solución de amoniaco	Solución alcalina, solución alcalina de producción	Precultivo, cultivo industrial, producción del MSL y el WSL
Fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF)	Solución de inhibidor de proteasa	Fragmentación celular
Metanol	Solución de inducción	Cultivo industrial
Silicio coloidal anhidro	Suspensión de silicio coloidal	Adsorción de silicio coloidal
Desoxicolato de sodio (DOC)*	Tampón de desorción	Desorción
Edetato disódico (EDTA)	Solución de microelementos, tampón de lavado, tampón de desorción	Precultivo, cultivo industrial, precipitación de PEG, desorción, producción del MSL y el WSL
Cloruro de sodio	Solución de mezcla de sales, cloruro de sodio 3 M y 5 M, adsorbato de lavado, tampón de alto contenido de sal, tampón de elución	Precultivo, precipitación de PEG, adsorción y lavado de aerosil, cromatografía de intercambio iónico
Alcohol isopropílico	Solución vitamínica, solución detergente, solución de inhibidor de proteasa	Precultivo, cultivo industrial, adición de detergente fragmentación celular, producción del MSL y el WSL
Trometamol = Tris (hidroximetil) aminometano	Solución de polietilenglicol, tampón de carga, tampón de alto contenido de sal, tampón de elución, tampón de regeneración	Precipitación de PEG, cromatografía de intercambio iónico

* Material de origen animal





2.1 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B

Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de los materiales enumerados en la tabla 2 se presentan a continuación.

2.1.1 Sulfato de cobre (II), 5 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de cobre (II), 5 H₂O se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Especificaciones internas para el sulfato de cobre (II), 5 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo azul cristalino o cristales azules transparentes
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en alcohol	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de coloración y precipitación - Reacción de sulfatos (prueba A)	Positiva Positiva
Materia insoluble	Máximo 0,005%
Plomo (absorción atómica)	Máximo 0,005%
Análisis	99,0 – 101,0%, expresado como sulfato de cobre (II) pentahidrato

2.1.2 Sulfato de zinc, 7 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de zinc, 7 H₂O se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Especificación interna para el sulfato de zinc, 7 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo blanco o casi blanco cristalino o cristales incoloros transparentes
Solubilidad en agua	Muy soluble
Solubilidad en alcohol	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de sulfatos - Reacción de zinc	Positiva Positiva
Aspecto de la solución (5% p/v en agua)	La solución es transparente e incolora.
pH (5% p/v en agua)	4,4 – 5,6
Análisis	99,0 – 104,0% p/p, expresado como sulfato de zinc heptahidrato

2.1.3 Cloruro de calcio, 2 H₂O

Las especificaciones internas para el cloruro de calcio, 2 H₂O se presentan en la tabla 5.

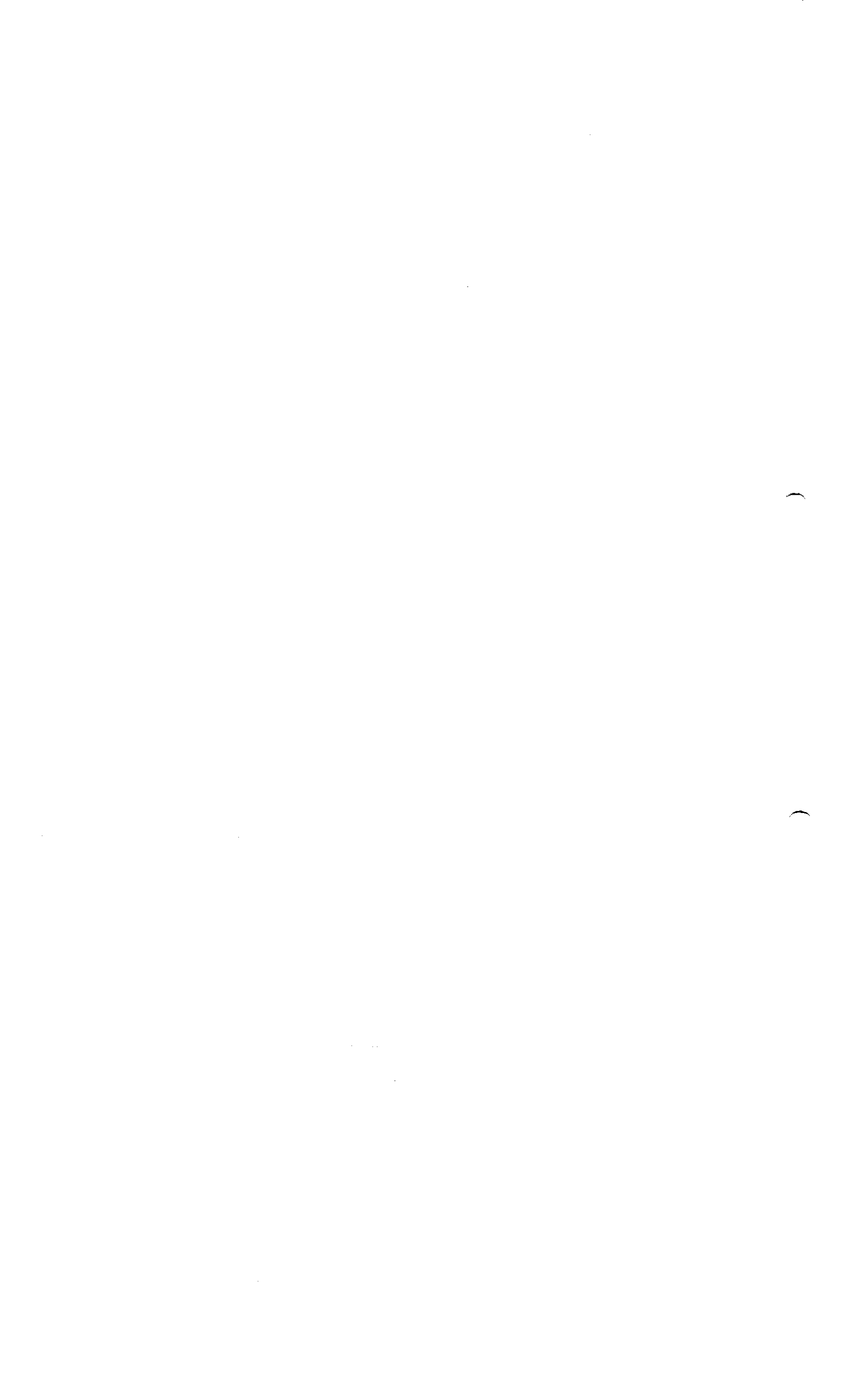




Tabla 5: Especificaciones internas para el cloruro de calcio, 2 H₂O

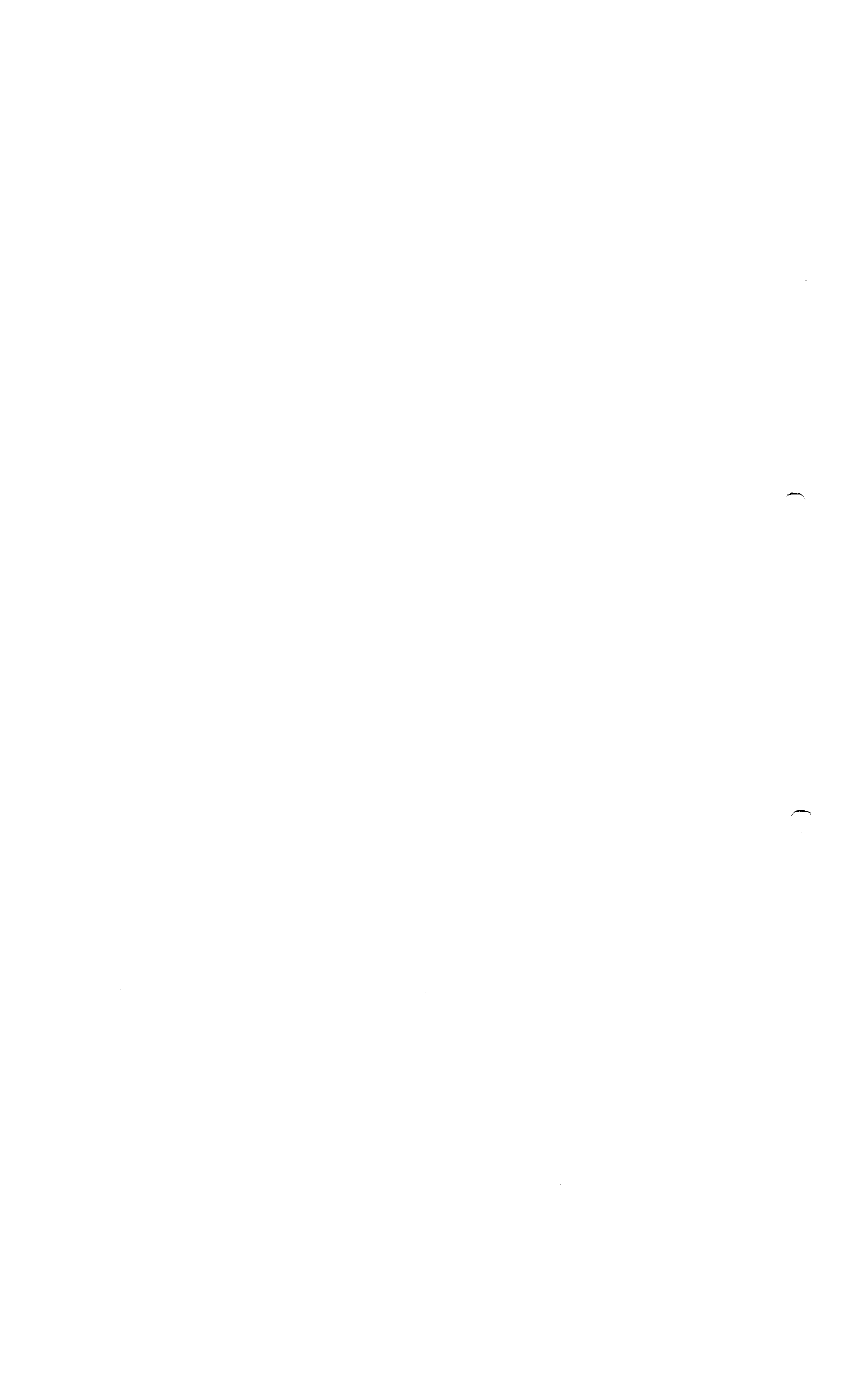
Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo blanco o casi blanco cristalino
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en etanol al 96% v/v	Soluble
Identificación: - Reacción de cloruros (prueba A) - Reacción de calcio	Positiva Positiva
Aspecto de la solución (10% p/v en agua)	La solución es transparente y no presenta una coloración más intensa que la solución de referencia Y6 de la Ph. Eur.
Acidez o alcalinidad (c = 10% p/v en agua)	No se requiere más de 0,2 ml de NaOH 0,01 M para que la solución tome una coloración roja.
Aluminio	Pasa la prueba.
Bario	Pasa la prueba.
Metales pesados (prueba A)	Máximo 20 ppm
Análisis, expresado como cloruro de calcio dihidrato	97,0 – 103,0%

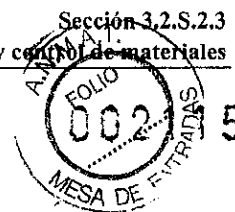
2.1.4 Glicerol al 85%

Las especificaciones internas para el glicerol al 85% se presentan en la tabla 6.

Tabla 6: Especificaciones internas para el glicerol al 85%

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Líquido espeso, untuoso al tacto, incoloro o casi incoloro, transparente
Miscibilidad en agua	Miscible
Miscibilidad en alcohol	Miscible
Identificación: - Índice de refracción - Espectrofotometría de absorción infrarroja - Reacción de coloración (con solución de dicromato de potasio) - Reacción de coloración en papel	1,449 – 1,455 De acuerdo con el espectro de referencia de la Farmacopea Europea Positiva Positiva
Aspecto de la solución (58,8% p/v en agua libre de dióxido de carbono)	La solución es transparente. La solución diluida en una proporción ² / ₅ es incolora.
Acidez o alcalinidad	No se requiere más de 0,2 ml de NaOH 0,1 M para que el indicador cambie a un color rosado.
Aldehídos	Máximo 10 ppm
Ésteres	Pasa la prueba.
Impureza A y sustancias relacionadas	Pasa la prueba.
Compuestos halogenados	Máximo 30 ppm
Azúcares	Pasa la prueba.
Metales pesados (prueba A)	Máximo 5 ppm
Agua	12,0 – 16,0%
Ceniza sulfatada	Máximo 0,01%
Análisis	83,5 – 88,5% calculado en la sustancia tal cual es





2.1.5 Yoduro de potasio

Las especificaciones internas para el yoduro de potasio se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Especificaciones internas para el yoduro de potasio

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo blanco o cristales incoloros
Solubilidad en agua	Muy soluble
Solubilidad en glicerina al 100% p/p	Libremente soluble
Solubilidad en etanol al 96% v/v	Soluble
Identificación: - Reacción de yoduros - Reacción de potasio	Positiva Positiva
Aspecto de la solución (10% p/v en agua)	La solución es transparente e incolora.
Yodatos	Pasa la prueba.
Tiosulfatos	Pasa la prueba.
Metales pesados (prueba A)	Máximo 10 ppm
Alcalinidad	Pasa la prueba.
Pérdida en el secado (100 - 105°C; 3 horas)	Máximo 1,0%
Análisis	99,0 – 100,5% expresado como yoduro de potasio, calculado en la sustancia seca

2.1.6 Sulfato de níquel (II), 6 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de níquel (II), 6 H₂O se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Especificaciones internas para el sulfato de níquel (II), 6 H₂O

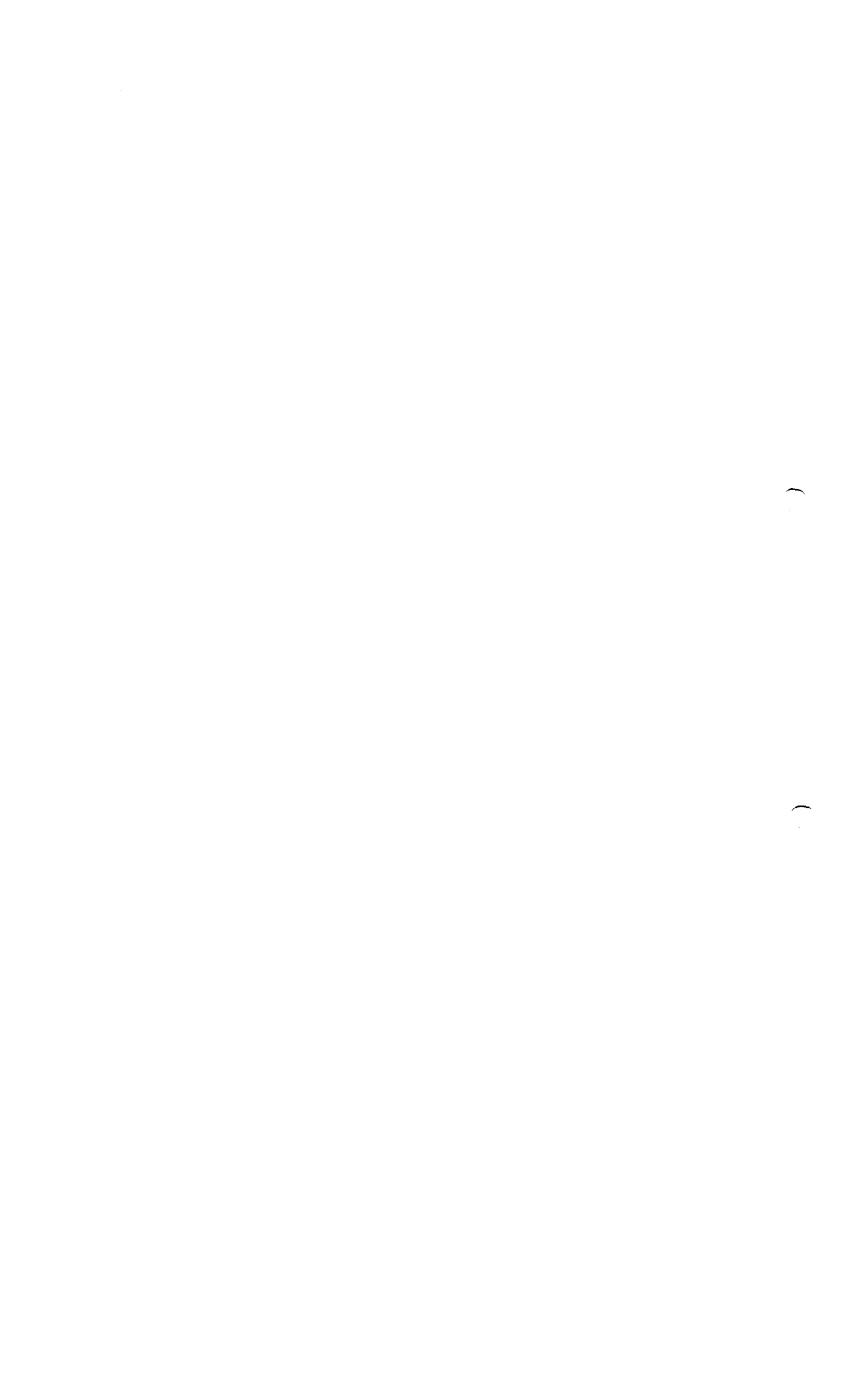
Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Cristales azules a verdeazulados
Solubilidad en agua	Soluble en 1,4 partes
Identificación: - Reacción de níquel - Reacción de sulfatos	Positiva Positiva
Plomo (absorción atómica)	Máximo 0,001%
Análisis	Mínimo 99,0%, expresado como sulfato de níquel hexahidratado

2.1.7 Antiespumante (éster de ácido graso alcoxlado sobre base vegetal)

Las especificaciones internas para el antiespumante (éster de ácido graso alcoxlado sobre base vegetal) se presentan en la tabla 9.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



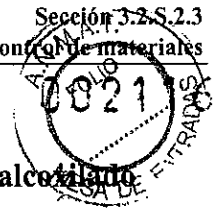


Tabla 9: Especificaciones internas para el antiespumante (éster de ácido graso alcoholizado sobre base vegetal)

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Líquido levemente turbio, marrón amarillento
Solubilidad en agua	Emulsionable
Solubilidad en alcohol	Soluble
Identificación: - Espectrofotometría de absorción infrarroja - Espectrofotometría UV (0,5% p/v en etanol al 96%)	Conforme al espectro de referencia Se observan dos picos a aproximadamente 209 nm y 234 nm
Densidad absoluta a 20°C	0,980 – 1,020 g/ml
pH	7,8 – 9,8
Valor ácido	0,1 – 4,0 mg de KOH/g
Viscosidad dinámica a 25°C	420 – 580 mPa.s
Toxicidad anormal	Pasa la prueba.

2.1.8 Molibdato de sodio, 2 H₂O

Las especificaciones internas para el molibdato de sodio, 2 H₂O se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Especificaciones internas para el molibdato de sodio, 2 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo blanco o casi blanco o cristales incoloros
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Identificación: - Reacción de precipitación - Reacción de sodio (prueba A)	Positiva Positiva
pH (5% p/v; agua) a 25°C	7,0 – 10,5
Materia insoluble	Máximo 0,005%
Metales pesados	Máximo 5 ppm
Análisis	99,5 – 103,0%, expresado como molibdato de sodio dihidrato

2.1.9 Sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H₂O se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Especificaciones internas para el sulfato de hierro (II) y amonio, 6 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Cristales o gránulos de color verdeazulado pálido
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en alcohol	Prácticamente insoluble
Identificación:	





Prueba	Criterios de aceptación
- Reacción de sales ferrosas	Positiva
- Reacción de sulfatos	Positiva
- Reacción de amonio	Positiva
Ión férrico	Máximo 0,02%
pH (5% p/v en agua) a 20°C	3,0 – 5,0
Análisis	99,0 – 101,5%, expresado como sulfato de amonio ferroso hexahidratado

2.1.10 Sulfato de manganeso, 1 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de manganeso, 1 H₂O se presentan en la tabla 12.

Tabla 12: Especificaciones internas para el sulfato de manganeso, 1 H₂O

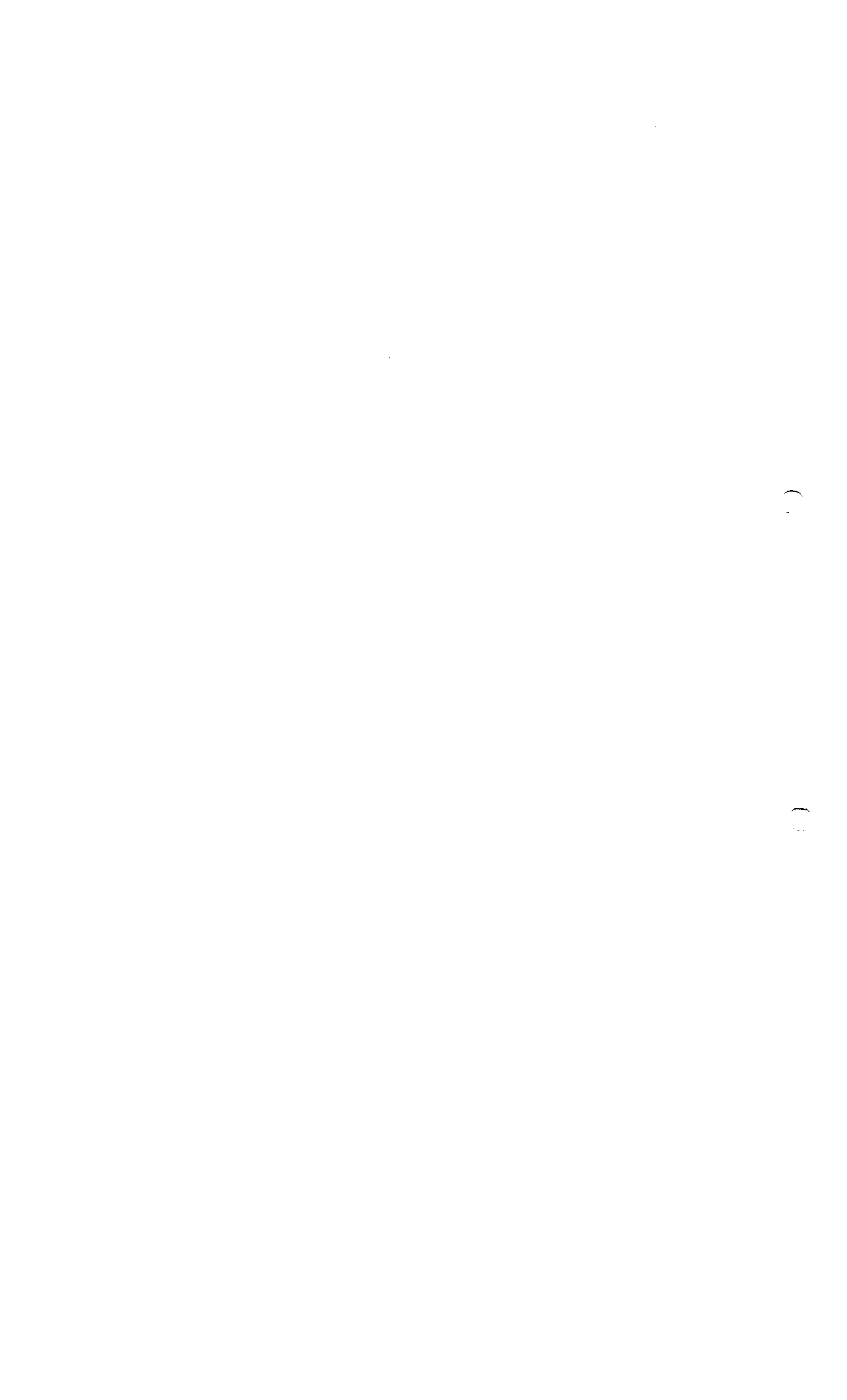
Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Cristales o polvo de color púrpura o rojo pálido
Solubilidad en agua	Soluble
Solubilidad en alcohol	Insoluble
Identificación:	
- Reacción de sulfatos (prueba A)	Positiva
- Reacción de precipitación	Positiva
pH a 25°C (5% p/v en agua)	2,0 – 4,0
Metales pesados (prueba A)	Máximo 0,002%
Materia insoluble	Máximo 0,01%
Sustancias reductoras	La coloración rosada no debe desaparecer por completo.
Pérdida en la ignición (500°C ± 50°C; peso constante)	10,0 – 12,0%
Análisis	98,0 – 101,0%, expresado como sulfato de manganeso monohidratado

2.1.11 Cloruro de cobalto (II), 6 H₂O

Las especificaciones internas para el cloruro de cobalto (II), 6 H₂O se presentan en la tabla 13.

Tabla 13: Especificaciones internas para el cloruro de cobalto (II), 6 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino rojo o cristales de color rojo oscuro
Solubilidad en agua	Muy soluble
Solubilidad en alcohol	Soluble
Identificación:	
- Reacción de cloruro	Positiva
- Reacción de cobalto	Positiva
Materia insoluble	Máximo 0,01%
Nitrato	Máximo 0,01%
Análisis	98,0 – 102,0% expresado como cloruro de cobalto (II) hexahidratado





2.1.12 Cloruro de potasio

Las especificaciones internas para el cloruro de potasio se presentan en la tabla 14.

Tabla 14: Especificaciones internas para el cloruro de potasio

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en etanol anhidro	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de cloruro - Reacción de potasio	Positiva Positiva
pH a 25°C (c = 5% p/v; agua)	5,5 – 8,0
Aspecto de la solución (10% p/v en agua)	La solución es transparente e incolora.
Materia insoluble	Máximo 0,01%
Bromuros	Máximo 0,1%
Yoduros	Pasa la prueba.
Bario	Pasa la prueba.
Metales pesados (prueba A)	Máximo 10 ppm
Análisis	99,0 – 100,5% expresado como cloruro de potasio, calculado en la sustancia seca

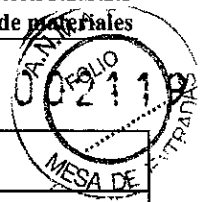
2.1.13 Sulfato de magnesio, 7 H₂O

Las especificaciones internas para el sulfato de magnesio, 7 H₂O se presentan en la tabla 15.

Tabla 15: Especificaciones internas para el sulfato de magnesio, 7 H₂O

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino blanco o cristales incoloros brillantes
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en agua hirviendo	Muy soluble
Solubilidad en etanol al 96% v/v	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de sulfatos - Reacción de magnesio	Positiva Positiva
Aspecto de la solución (10% p/v en agua)	Transparente e incoloro
Acidez o alcalinidad (para 1 g de muestra)	No se requiere más de 0,2 ml de ácido clorhídrico 0,01 M o hidróxido de sodio 0,01 M para cambiar el color del indicador.
Arsénico	Máximo 0,0002%
Metales pesados (prueba A)	Máximo 10 ppm
Pérdida en el secado (110 - 120°C durante 1 h, luego 400°C hasta un peso constante)	48,0 – 52,0%
Análisis	99,0 – 100,5% expresado como sulfato de magnesio (MgSO ₄), calculado en la





Prueba	Criterios de aceptación
	sustancia seca

2.1.14 Fosfato diácido de amonio

Las especificaciones internas para el fosfato diácido de amonio se presentan en la tabla 16.

Tabla 16: Especificaciones internas para el fosfato diácido de amonio

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros
Solubilidad en agua	Libremente soluble
pH (5% p/v en agua) a 25°C	3,8 – 4,4
Identificación: - Reacción de fosfatos - Reacción de amonio	Positiva Positiva
Materia insoluble	Máximo 0,005%
Nitratos	Máximo 0,001%
Metales pesados (como Pb) (prueba A)	Máximo 0,0005%
Análisis	Mínimo 98,0%, expresado como (NH ₄)H ₂ PO ₄

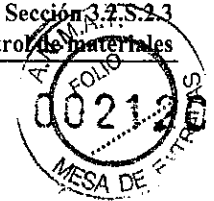
2.1.15 Solución de amoníaco

Las especificaciones internas para la solución de amoníaco se presentan en la tabla 17.

Tabla 17: Especificaciones internas para la solución de amoníaco

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Líquido transparente e incoloro
Miscibilidad en agua	Miscible
Miscibilidad en etanol al 96% v/v	Miscible
Identificación: - Acidez o alcalinidad - Cambios y precipitación del indicador	Fuertemente alcalina Positiva
Aspecto de la solución (dilución 2:8 en agua)	Transparente e incoloro
Sustancias oxidables	La solución se mantiene levemente rosada.
Piridina y sustancias relacionadas (absorbancia a 252 nm, 1 cm)	Máximo 0,06
Carbonatos	Máximo 60 ppm
Cloruros	Máximo 1 ppm
Sulfatos	Máximo 5 ppm
Hierro	Máximo 0,25 ppm
Metales pesados	Máximo 1 ppm
Residuo por evaporación (100 - 105°C; 1 h)	Máximo 0,02 g/l
Análisis	Mínimo 25,0% p/p, expresado como NH ₃







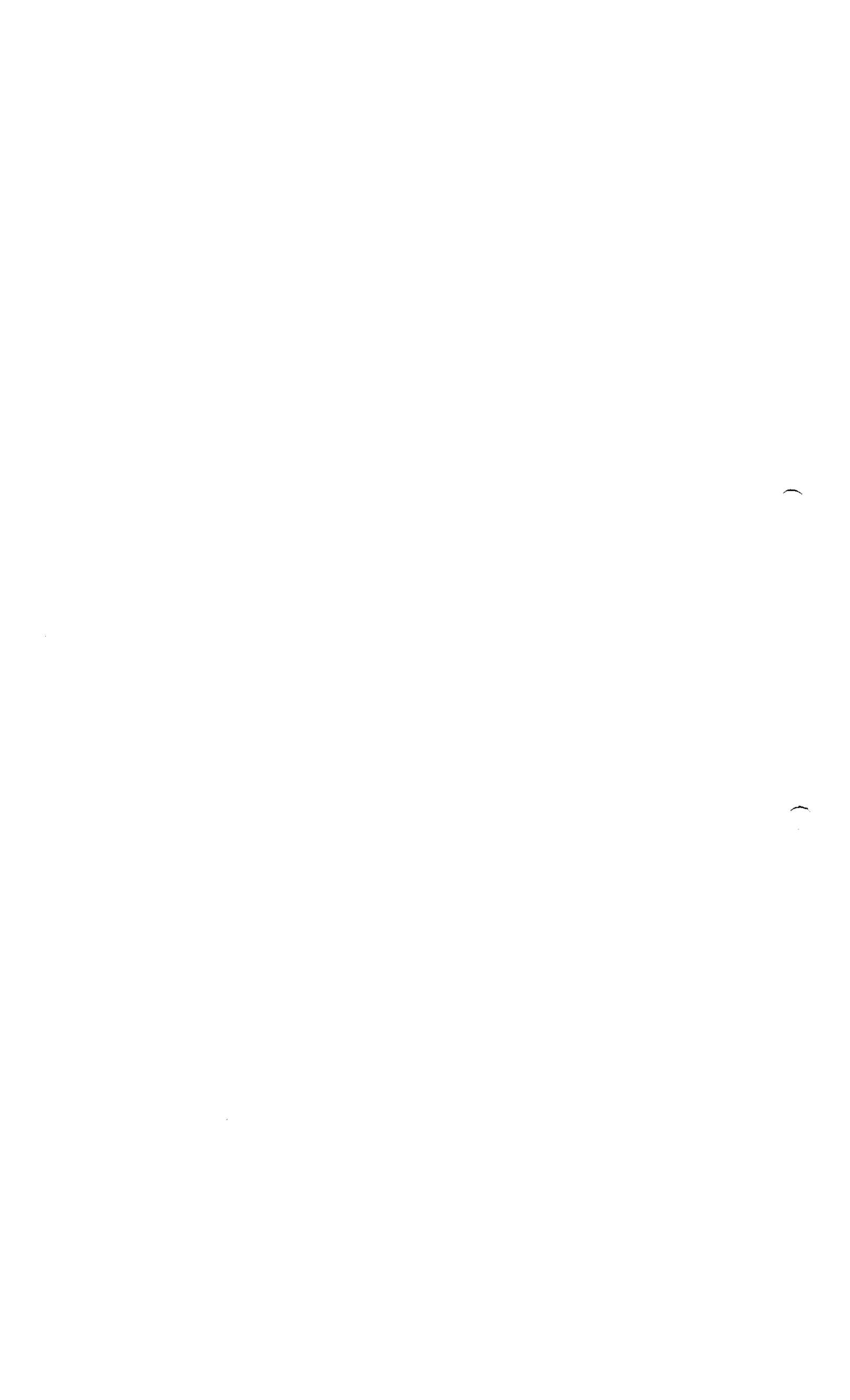
2.1.16 Edetato disódico (EDTA)

Las especificaciones internas para el edetato disódico (EDTA) se presentan en la tabla 18.

Tabla 18: Especificaciones internas para el edetato disódico (EDTA)

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo blanco o casi blanco cristalino
Solubilidad en agua	Soluble
Solubilidad en alcohol	Prácticamente insoluble
Identificación: - Espectrofotometría de absorción infrarroja - Reacción de precipitación - Reacción con solución de oxalato de amonio - Reacción de sodio	Conforme al espectro de referencia de la sustancia Positiva Positiva Positiva
Aspecto de la solución (5% p/v en agua)	La solución es transparente e incolora.
pH (5% p/v en agua)	4,0 – 5,5
Hierro	Máximo 80 ppm
Metales pesados (prueba F)	Máximo 20 ppm
Límite de ácido nitrilotriacético (HPLC)	Máximo 0,1%
Análisis	99,0 – 101,0%, expresado como $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$ en la sustancia seca.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





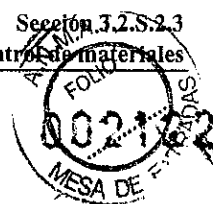
2.1.17 Alcohol isopropílico

Las especificaciones internas para el alcohol isopropílico se presentan en la tabla 19.

Tabla 19: Especificaciones internas para el alcohol isopropílico

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Líquido transparente e incoloro
Miscibilidad en agua	Miscible
Miscibilidad en alcohol	Miscible
Identificación: - Espectrofotometría de absorción infrarroja - Densidad relativa a 20°C	Positiva 0,784 – 0,786
Aspecto	La sustancia que se examina es transparente e incolora.
Acidez y alcalinidad	No se requiere más de 0,6 ml de NaOH 0,01 M para que el indicador cambie a un color rosado pálido.
Residuo por evaporación	Máximo 20 ppm. (El residuo pesa como máximo 2 mg)
Agua	Máximo 0,5%



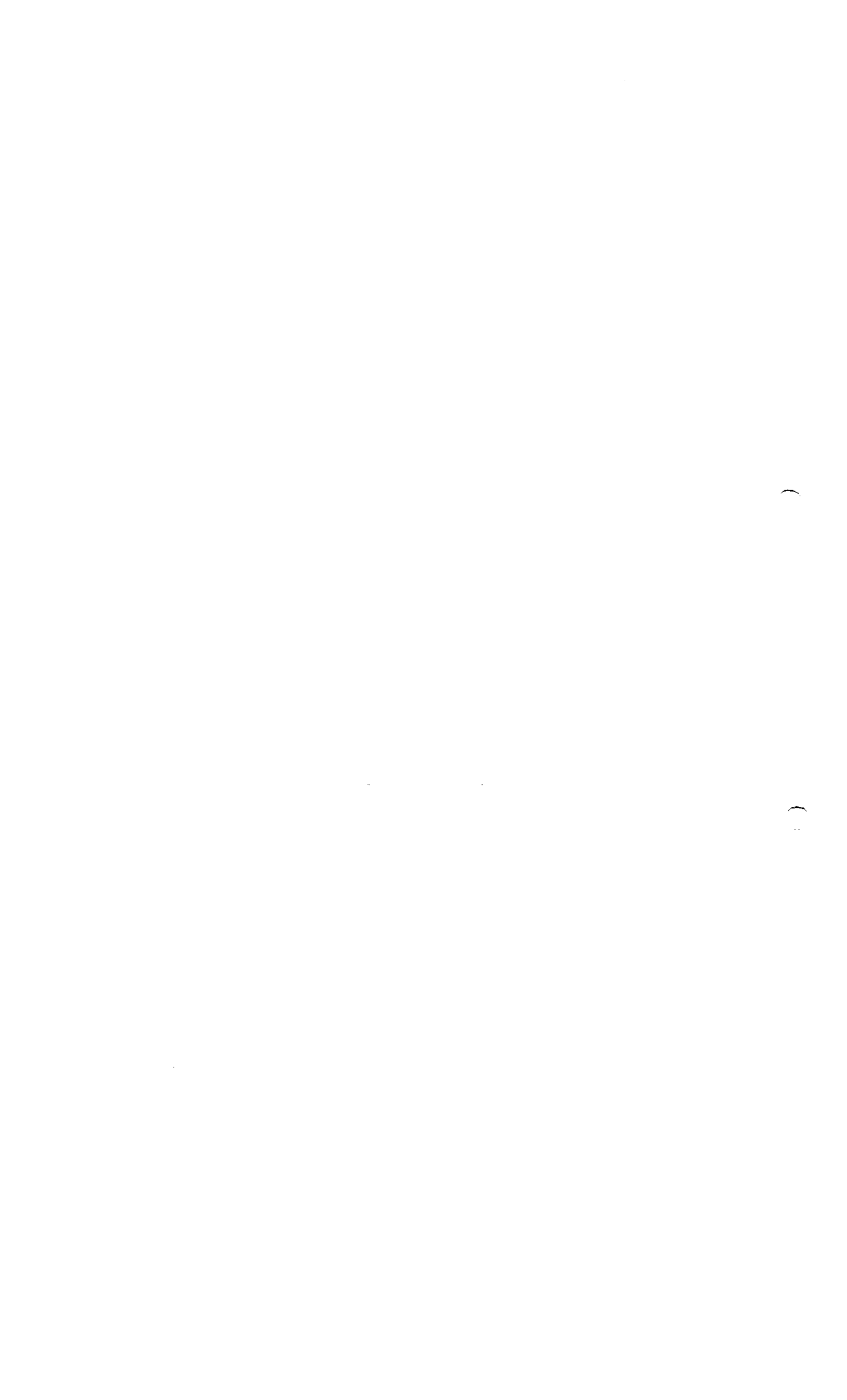


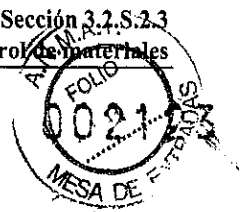
2.1.18 Cloruro de sodio

Las especificaciones internas para el cloruro de sodio se presentan en la tabla 20.

Tabla 20: Especificaciones internas para el cloruro de sodio

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino blanco o casi blanco, o cristales incoloros, o perlas blancas o casi blancas
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en etanol anhidro	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de cloruro - Reacción de sodio	Positiva Positiva
Aspecto de la solución (20% p/v en agua)	La solución es transparente e incolora.
Acidez o alcalinidad (para 4 g de muestra)	No se requiere más de 0,5 ml de HCl 0,01 M o NaOH 0,01 M para cambiar el color del indicador.
Bromuros	Máximo 100 ppm
Ferrocianuros	Pasa la prueba.
Yoduros	Pasa la prueba.
Nitritos	Pasa la prueba.
Fosfatos	Máximo 25 ppm
Arsénico	Máximo 1 ppm
Hierro	Máximo 2 ppm
Bario	Pasa la prueba.
Sulfatos	Máximo 200 ppm
Metales pesados (prueba A)	Máximo 5 ppm
Magnesio y metales alcalino-terrosos	Máximo 100 ppm (calculado como Ca)
Pérdida en el secado (105°C; 2 h)	Máximo 0,5%
Análisis	99,0 – 100,5% expresado como cloruro de sodio, calculado en la sustancia seca





2.1.19 Metanol

Las especificaciones internas para el metanol se presentan en la tabla 21.

Tabla 21: Especificaciones internas para el metanol

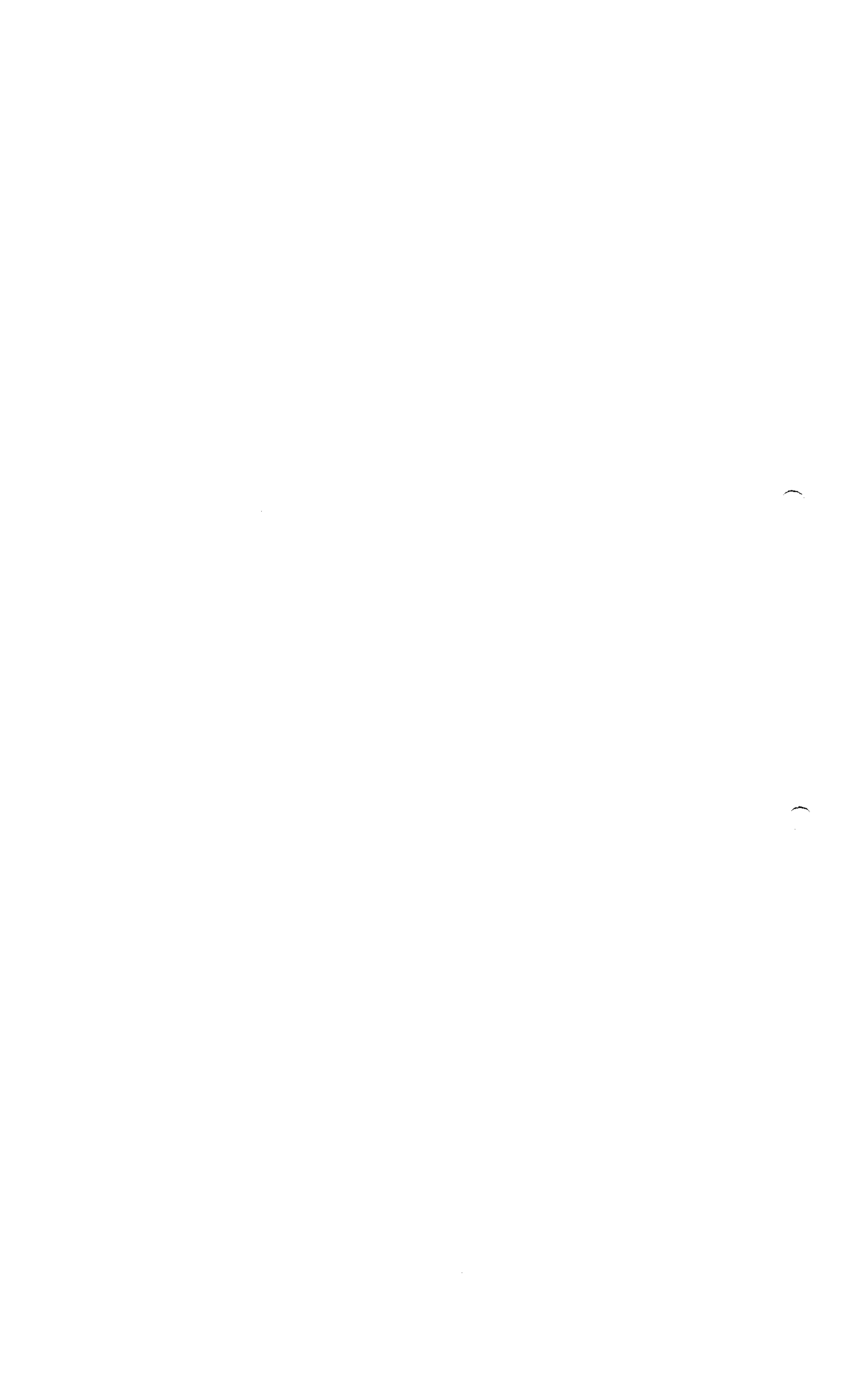
Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Transparente e incoloro
Identificación: - Espectrofotometría de absorción infrarroja	Banda ancha intensa desde 2,7 μm hasta 3,2 μm . Máximo alrededor de 3,4 μm y alrededor de 3,5 μm , una región de absorción débil entre 6,6 y 7,6 μm . Máximo alrededor de 9,7 μm
Solubilidad en agua	Miscible
Índice de refracción a 20°C	1,328 – 1,330
Densidad relativa a 20°C	0,791 – 0,793
Sustancias reductoras	Pasa la prueba.
Acidez (para aproximadamente 15 g de muestra)	Pasa la prueba.
Alcalinidad (como amoníaco)	Máximo 3 ppm
Residuo no volátil (105°C – 30 minutos)	Máximo 0,001% p/p
Acetona y aldehídos (como acetona)	Máximo 0,003% p/p
Agua (método Karl Fischer)	Máximo 0,1% p/p
Análisis (cromatografía de gas)	Mínimo 99,5%, expresado como metanol (CH_3OH)

2.1.20 Fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF)

Las especificaciones internas para el PMSF se presentan en la tabla 22.

Tabla 22: Especificaciones internas para el PMSF

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo o cristales blancos o ligeramente amarillentos
Aspecto de la solución (139,2 mg/4 ml de alcohol isopropílico)	La solución es de transparente a muy levemente turbia y de incolora a un amarillo tenue.
Identificación: - Espectrofotometría de absorción infrarroja	Conforme al espectro de referencia
Pureza (cromatografía de gas)	No menos que 98,5%





2.1.21 Trometamol (tris [hidroximetil] aminometano)

Las especificaciones internas para el trometamol (tris [hidroximetil] aminometano) se presentan en la tabla 23.

Tabla 23: Especificaciones internas para el trometamol (tris [hidroximetil] aminometano)

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo cristalino blanco o casi blanco o cristales incoloros
Solubilidad en agua	Libremente soluble
Solubilidad en alcohol	Escasamente soluble
Identificación: - Acidez-alcalinidad (5% p/v en agua libre de dióxido de carbono) - Punto de fusión - Espectrofotometría de absorción infrarroja - TLC (vea las pruebas de sustancias relacionadas)	La solución es marcadamente alcalina. 168°C- 174°C Comparable al espectro del trometamol CRS (sustancia de referencia) La marca principal en el cromatograma obtenido con la solución de prueba (B) es similar en posición, color y tamaño a la marca principal en el cromatograma obtenido con la solución de referencia (A).
Absorbancia (260 nm, 280 nm y 400 nm; solución acuosa 1M)	Abs a 260 nm Máximo 0,06 Abs a 280 nm Máximo 0,06 Abs a 400 nm Máximo 0,01
pH (5% p/v en agua libre de dióxido de carbono)	10,0 – 11,5
Sustancias relacionadas (TLC)	Máximo 1,0%
Metales pesados (prueba A)	Máximo 0,001%
Hierro	Máximo 10 ppm
Pérdida en el secado (105°C; 3 h)	Máximo 1,0%
Ceniza sulfatada	Máximo 0,1%
Análisis	99,0 – 101,0%, expresado en la sustancia seca.





2.1.22 Silicio coloidal anhidro

Las especificaciones internas para el silicio coloidal anhidro se presentan en la tabla 24.

Tabla 24: Especificaciones internas para el silicio coloidal anhidro

Prueba	Criterios de aceptación
Aspecto	Polvo amorfo liviano, fino, blanco o casi blanco
Solubilidad en solución caliente de hidróxidos alcalinos	Soluble
Solubilidad en agua	Prácticamente insoluble
Solubilidad en ácidos minerales (excepto ácido fluorhídrico)	Prácticamente insoluble
Identificación: - Reacción de silicatos	Positiva
pH (4% p/v en agua; dispersión a 25°C)	3,5 – 5,5
Pérdida en la ignición (900 ± 50°C, 2 h)	Máximo 5.0%
Metales pesados	Máximo 25 ppm
Análisis	99,0 – 100,5%, expresado como SiO ₂ determinado en la sustancia encendida

2.1.23 Desoxicolato de sodio (DOC)

Vea la sección 3.2.S.2.3 (2), Control de materiales: Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.



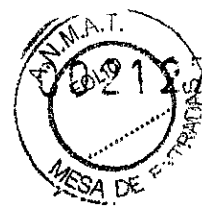
3.2.S.2.3

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


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANGRE PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANGRE PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.2.3 - Control de los materiales

Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico

Índice

Lista de tablas	2
1 Materiales de origen biológico utilizados en la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B.....	3
1.1 Panorama de la evaluación de seguridad de agentes extraños.....	3
1.2 Materiales de origen biológico.....	3
1.3 Control del material cuyo origen es una especie animal relevante para la EET.....	4
1.3.1 Desoxicolato de sodio (DOC)	4

