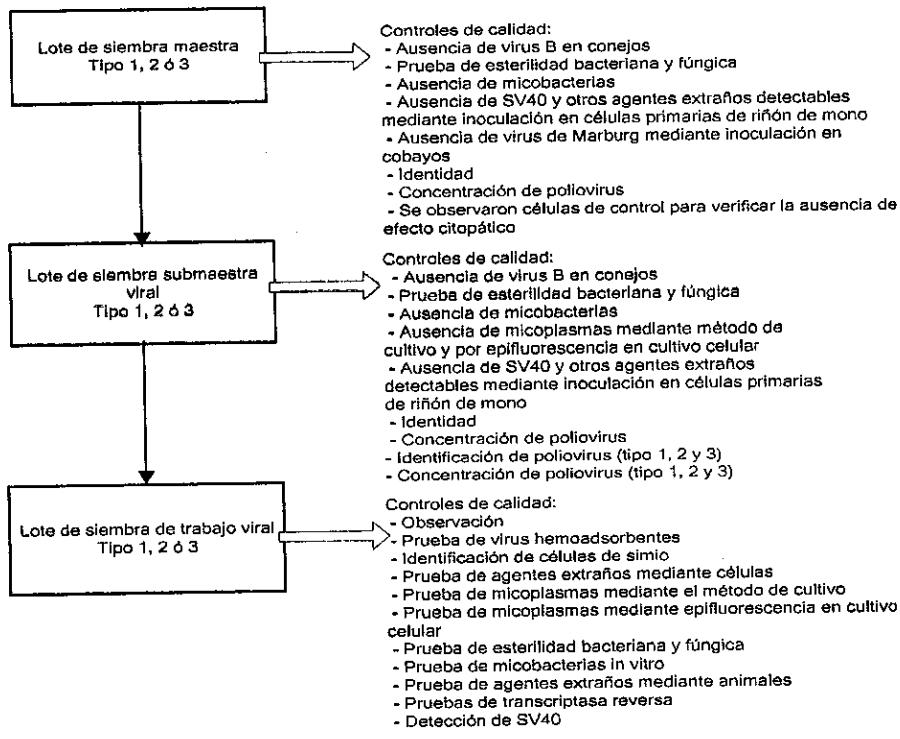


FOLIO
000289
DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICAS

Figura 6: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes potenciales de contaminación endógena y controles de la contaminación en el sistema de lotes de siembra



5.1 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños no virales

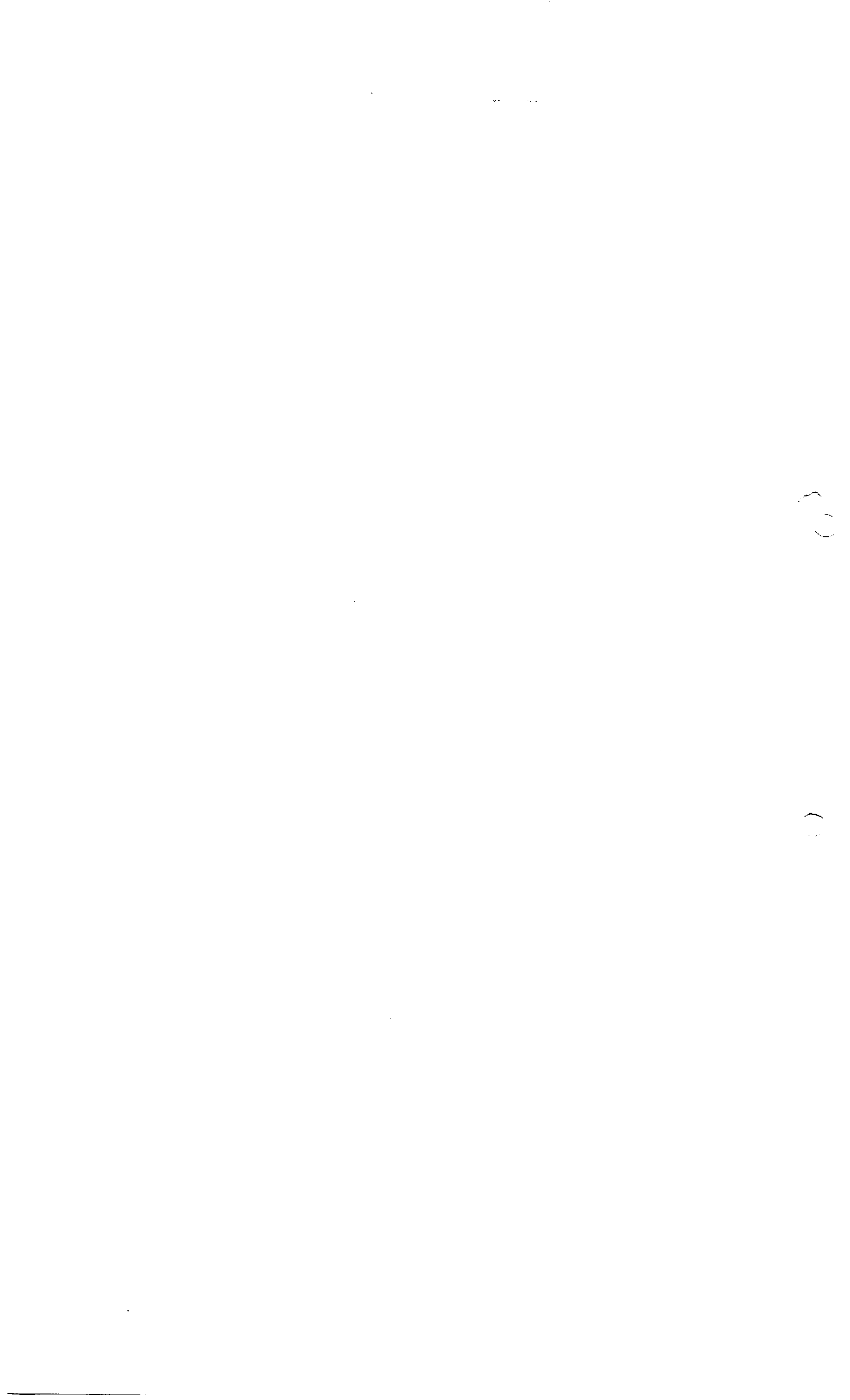
5.1.1 Bacterias, microplasmias y hongos

Todos los medios de cultivo y tampones utilizados en la producción de IPV reciben los siguientes tratamientos:

- Tratamiento con vapor caliente o
- Filtración de 0,2 µm.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.





Además, varios pasos del proceso de producción de los principios activos contribuyen a controlar el recuento microbiano:

- Filtración de 0,2 µm en distintas etapas para obtener:
 - Cosecha única;
 - Suspensión viral purificada y concentrada;
 - Suspensión viral purificada con formaldehído (pasos de inactivación: en los días 6 y 12);
 - Trivalente concentrado;
- Tratamiento con formaldehído;

Se llevan a cabo controles de calidad durante todo el proceso para controlar la contaminación microbiana:

- Banco de células maestro:
 - Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica;
 - Prueba de detección de *Mycoplasma* por el método de cultivo.
- Banco de células de trabajo:

Tabla 7: Pruebas de control de calidad del banco de células de trabajo Vero actual (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 137

Pruebas	Criterios de aceptación
Pruebas realizadas sobre las células de control	
Observación al microscopio óptico tras la fijación y la tinción	Morfología celular y características de multiplicación de las células Vero* Ausencia de alteraciones citológicas atribuibles a contaminantes microbianos
Observación al microscopio electrónico	No se observan virus, partículas parecidas a virus, <i>Mycoplasma</i> , hongos, levaduras ni bacterias.
Identificación de células de simio	Identificación positiva
Identificación de la línea celular continua Vero	Conforme con las células de referencia.
Pruebas realizadas en el sobrenadante de las células de control	
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Ausencia de <i>Mycoplasma</i> cultivables.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante epifluorescencia en cultivo celular	No se detectó <i>Mycoplasma</i> mediante epifluorescencia en cultivo celular
Prueba de detección de <i>Mycobacteria in vitro</i>	Sin crecimiento de <i>Mycobacteria</i> .
Prueba de detección de <i>Mycobacteria in vivo</i>	Ausencia de muertes debidas a <i>Mycobacteria</i> .

* Documento de referencia: Terasima T and Yasukawa M. Biological properties of Vero cells derived from the present stock, *Vero Cells: Origin Properties and Biomedical Applications*, Department of Microbiology, School of Medicine Chiba University, 1988:32-35.

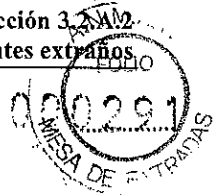


Tabla 8: Pruebas de control de calidad de las células del WCB Vero actual (de LS11) para detectar contaminación no viral en el pasaje 147

Pruebas	Criterios de aceptación
Identificación de células de simio	Identificación positiva
Identificación de la línea celular continua Vero	Conforme con las células de referencia.
Observación al microscopio óptico tras la fijación y la tinción	Morfología celular y características de multiplicación de las células Vero*. Ausencia de alteraciones citológicas atribuibles a contaminantes microbianos
Observación al microscopio electrónico (después de la inducción)	No se observan virus, partículas parecidas a virus, <i>Mycoplasma</i> , hongos, levaduras ni bacterias antes y después de la inducción por IUDR†.

* Documento de referencia: Terasima T and Yasukawa M. Biological properties of Vero cells derived from the present stock, *Vero Cells: Origin Properties and Biomedical Applications*, Department of Microbiology, School of Medicine Chiba University, 1988:32-35.

† IUDR: Yodouracil desoxirribosa

- Lote de siembra maestro:

Los lotes de siembra maestros de virus se controlaron para comprobar la esterilidad bacteriana y fúngica, y la ausencia de *Mycobacteria*.

Los lotes de siembra submaestros del virus se controlaron y liberaron como lotes de siembra de trabajo. La suspensión viral se controló para comprobar la esterilidad bacteriana y fúngica, la ausencia de *Mycobacteria* y la ausencia de *Mycoplasma* por el método de cultivo y mediante epifluorescencia en cultivo celular.



