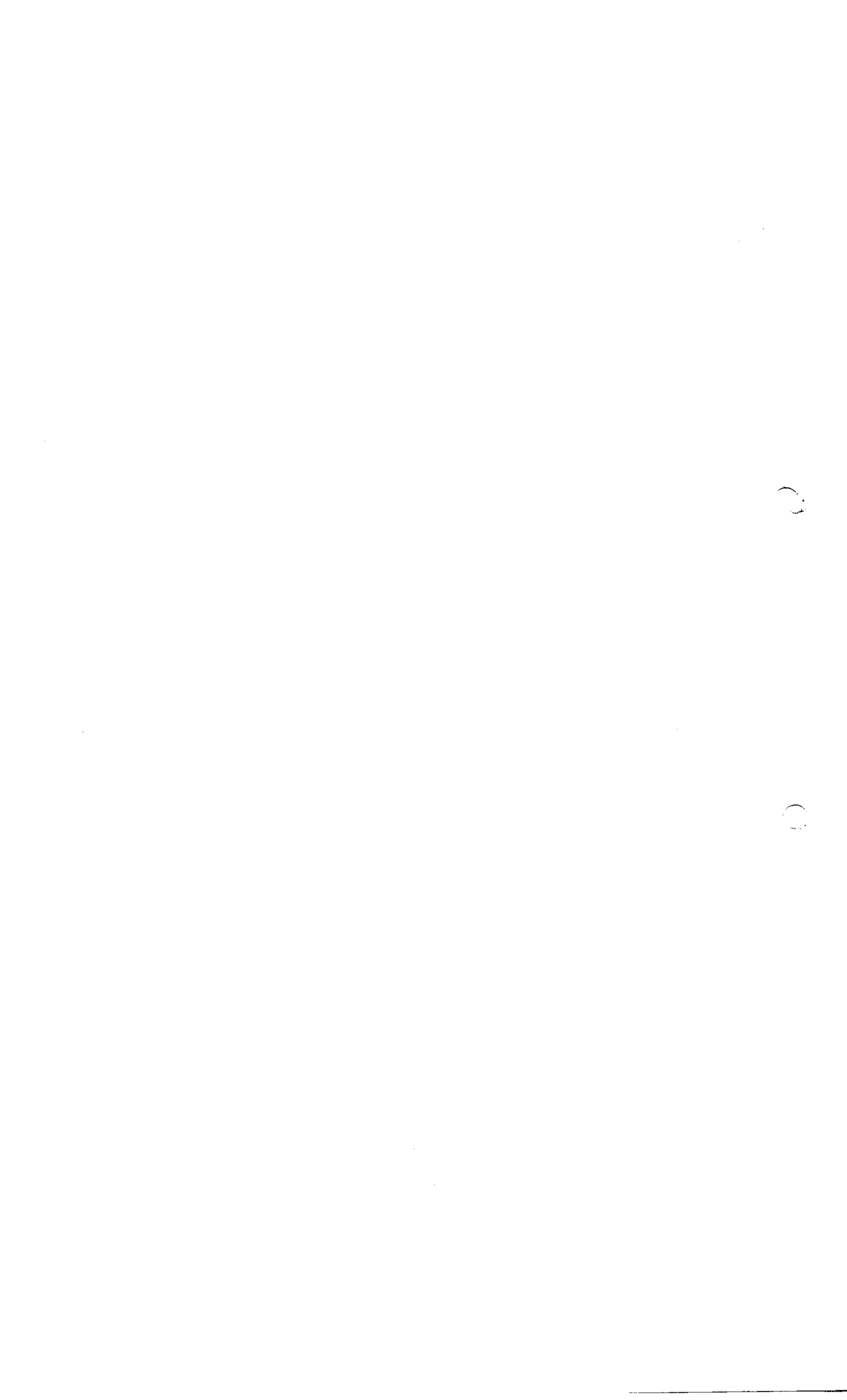


2^o CUERPO



U0129866773
CLIENTE 748
DOCADEA 221775

22767-11-1





6 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo antígeno de superficie de la hepatitis B

La Figura 7 ilustra las posibles fuentes de contaminación de las materias primas, así como los análisis y las etapas de depuración que se aplican durante la elaboración del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

()

()

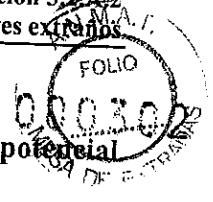
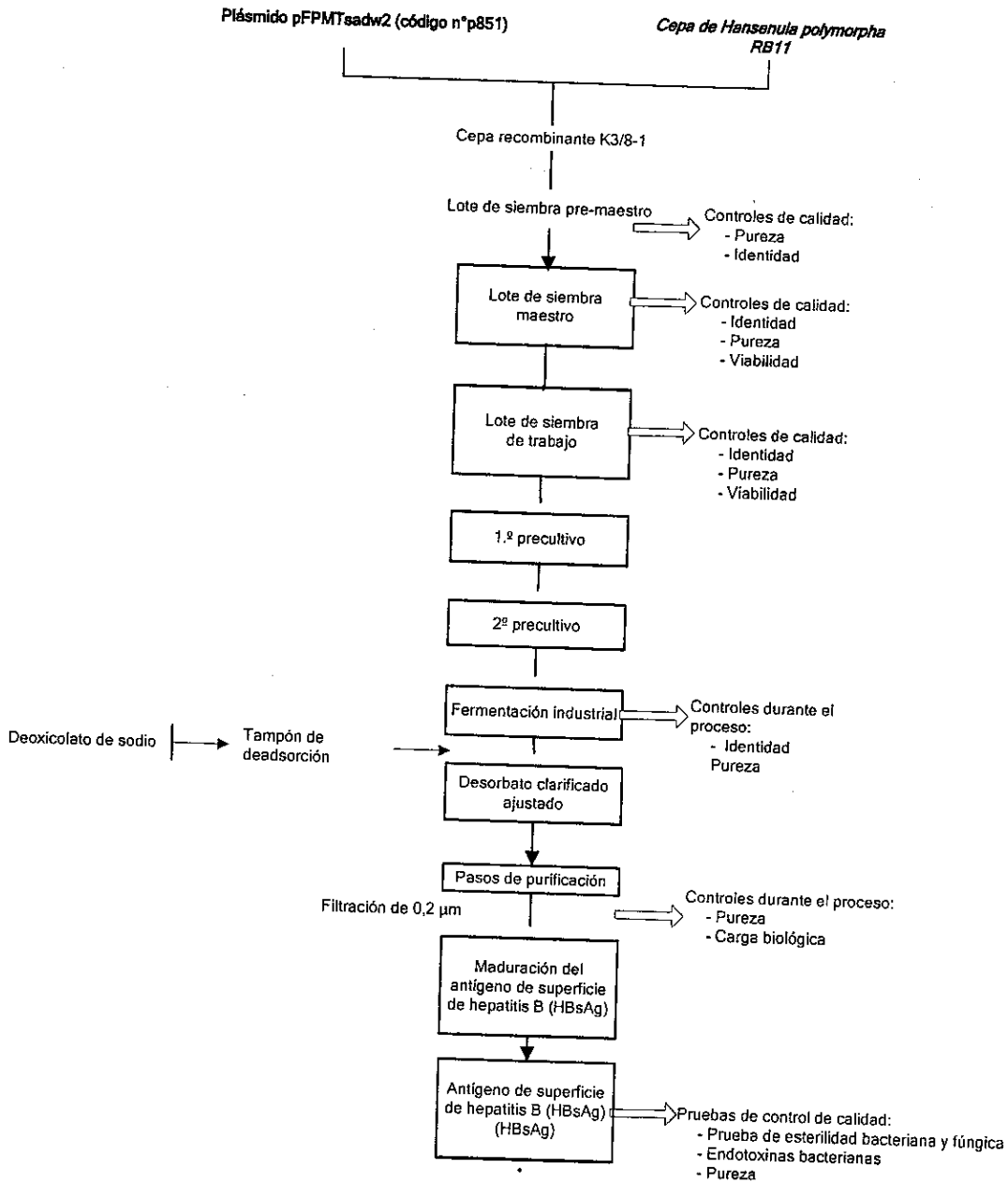


Figura 7: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción del antígeno de superficie de la hepatitis B



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





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

6.1.1 Bacterias y hongos

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

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

Además, un paso del proceso de producción del principio activo contribuye a controlar el recuento microbiano:

- filtración de 0,2 μm antes de la maduración de HBsAg.

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

- Pruebas de pureza e identidad como pruebas de liberación de control de calidad de las cepas originales, lotes de presiembra maestros, lotes de siembra maestros y lotes de siembra de trabajo de *Hansenula polymorpha* recombinante;
- Pruebas de pureza e identidad en el cultivo industrial (*Hansenula polymorpha* recombinante) como controles durante el proceso;
- Carga biológica tras la cromatografía de filtración en gel antes de la filtración de 0,2 μm como control durante el proceso;
- Pruebas de esterilidad bacteriana y fúngica, de endotoxinas bacterianas y de pureza del principio activo.

En conclusión, el fabricante considera que el HBsAg es seguro desde el punto de vista bacteriano y fúngico.

6.1.2 Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)

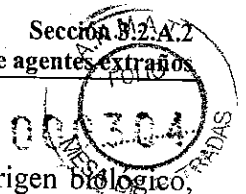
6.1.2.1 Introducción

Todos los materiales de origen animal (bovino, ovino y caprino) relevantes para ETT deben cumplir con los requisitos de las monografías 1483 y 5.2.8 de la Ph. Eur. con respecto al riesgo de transmitir la encefalopatía espongiforme animal.

Estos materiales deben provenir de países que no hayan informado casos de encefalopatía espongiforme transmisible (EET) o un número muy reducido de casos autóctonos de esta enfermedad, con una legislación específica vigente que garantice la calidad del pienso para rumiantes y un servicio veterinario eficaz y capaz de detectar la EET. La fuente forma parte de las especificaciones de liberación.

La Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (EDQM) certifica que es adecuado el uso de materiales de origen animal relevantes para ETT (que no sean leche ni derivados lácteos) en un proceso de elaboración de productos medicinales mediante la entrega de un Certificado de Idoneidad (COS).





En el proceso de elaboración del HBsAg, solo se ha utilizado un material de origen biológico, como se indica en la Tabla 16.

6.1.2.2 Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del antígeno de superficie de la hepatitis B

Tabla 16: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción de los lotes de siembra de *Hansenula polymorpha* y el antígeno de superficie de la hepatitis B

Materias primas	Medios finales	Etapas de producción	Proveedor	Certificado de idoneidad	Proveedor	Especie y origen del tejido	Categoría de infectividad*	País de origen de los animales fuente†
Desoxicolato de sodio (DOC)	Tampón de desorción	Medio de desorción	ICE Sarl	R1-CEP 2000-335-Rev 01	ICE Sarl	Bilis bovina	C	Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Colombia, Costa Rica, Paraguay, Uruguay, Venezuela, EE. UU., México, Sudáfrica, India

* Categoría definida en la nota guía EMEA/410/01 Rev. 2
† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

6.1.2.3 Materiales de origen bovino (que no sean lácteos) utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles

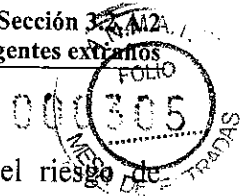
El único material de origen bovino (que no sea lácteo) se indica en la Tabla 16 y está garantizado por un Certificado de Idoneidad emitido por la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos.

Los certificados de idoneidad de la EDQM se presentan en la sección 3.2.R. Información regional. Las especificaciones se detallan en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

6.1.3 Conclusión

En conclusión, todos los materiales de origen animal no entran dentro del alcance de la guía sobre ETT (Ph. Eur. 5.2.8) o bien están garantizados por un certificado de idoneidad. Por consiguiente,





la compañía considera que se han tomado todas las medidas para minimizar el riesgo de transmisión de EET.

6.2 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales

6.2.1 Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente

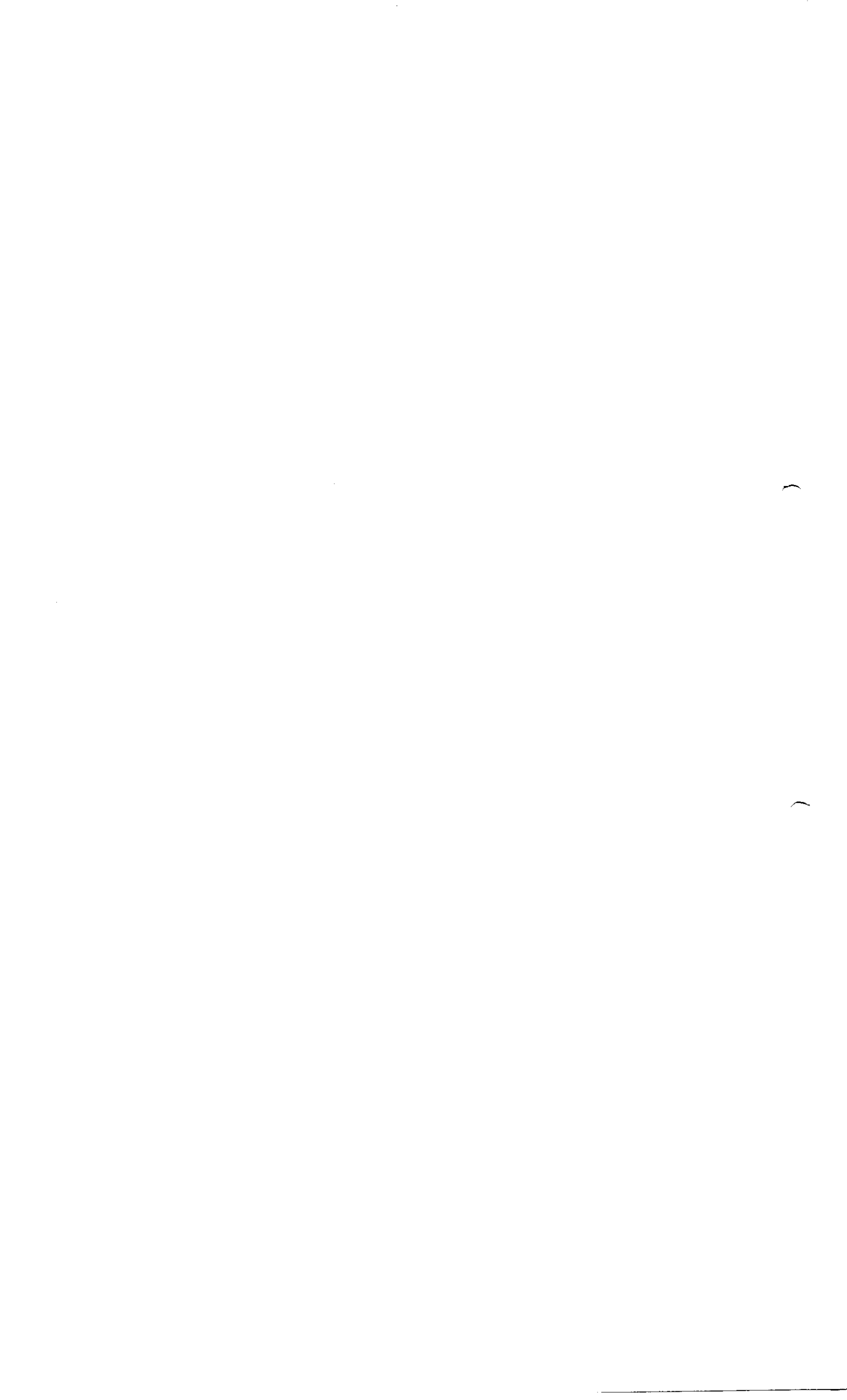
Las materias primas de origen animal enumeradas en la Tabla 16 constituyen la principal fuente potencial de contaminación viral.

Asimismo:

- Se aplican criterios estrictos para seleccionar las materias primas de origen animal: Los fabricantes de tales materias garantizan que los materiales fuente se obtienen de animales aptos para el consumo humano tras una inspección ante- y post-mortem, o de animales vivos que se consideran sanos tras un examen clínico. Los proveedores entregan un certificado de origen y certificado sanitario por cada materia prima de origen animal.
- El proceso de producción del HBsAg no permite amplificar los virus animales debido a la ausencia de un sustrato celular apropiado.

6.3 Conclusión

La evaluación de la seguridad relacionada con los agentes extraños virales o no virales y la información suministrada en esta sección garantizan que el riesgo de contaminación potencial con agentes extraños está controlado y minimizado durante el proceso de elaboración del HBsAg.





7 Panorama de la evaluación de agentes extraños del principio activo granel de polisacárido conjugado de haemophilus de tipo b

La Figura 8, la Figura 9 y la Figura 10 ilustran las posibles fuentes de contaminación de las materias primas, así como los análisis y las etapas de depuración que se aplican durante la elaboración del granel de polisacárido conjugado de haemophilus de tipo b (PRP-T).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.



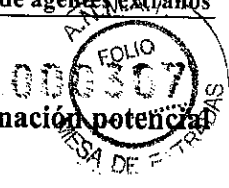
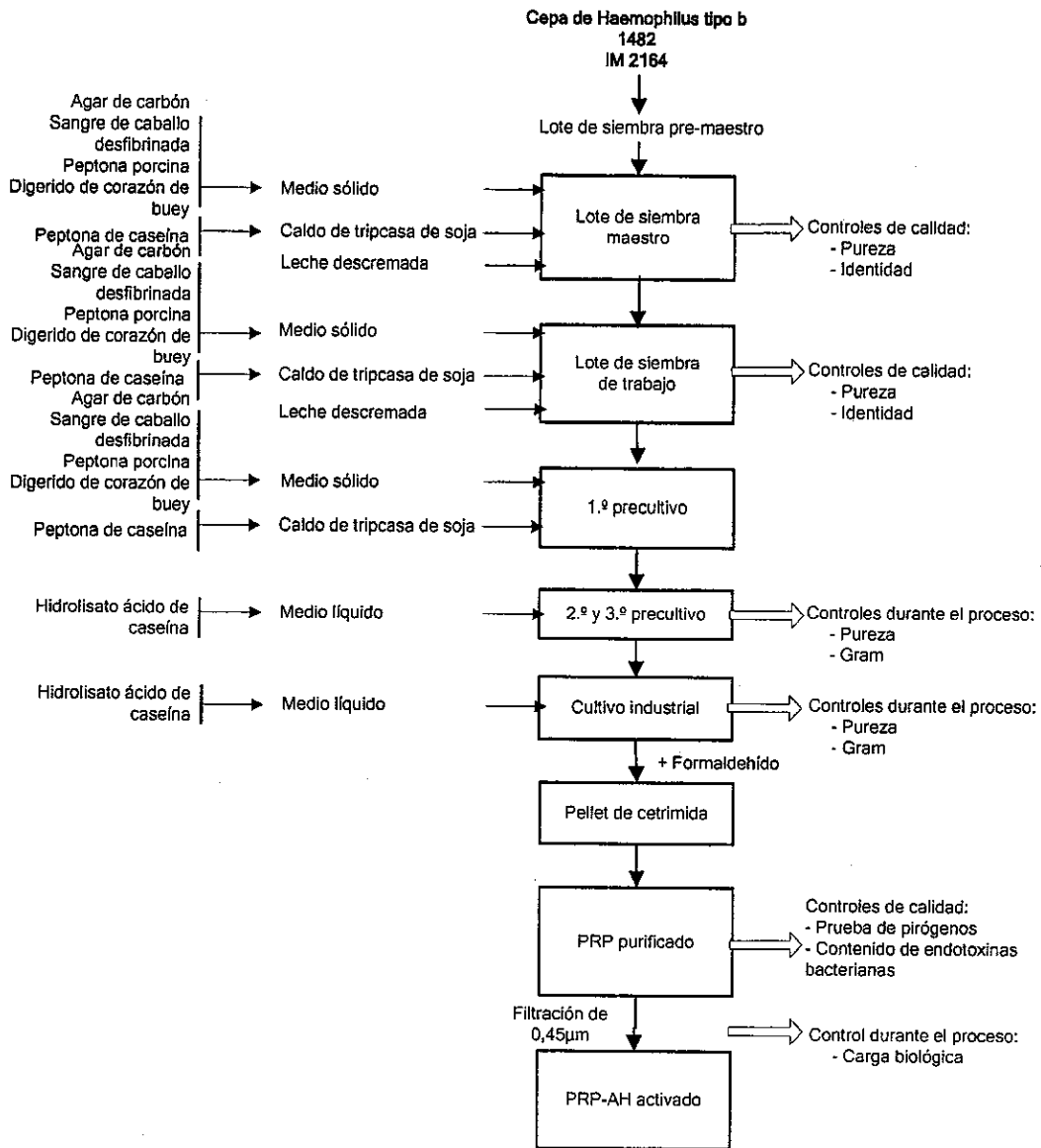


Figura 8: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción del polisacárido de Haemophilus tipo b



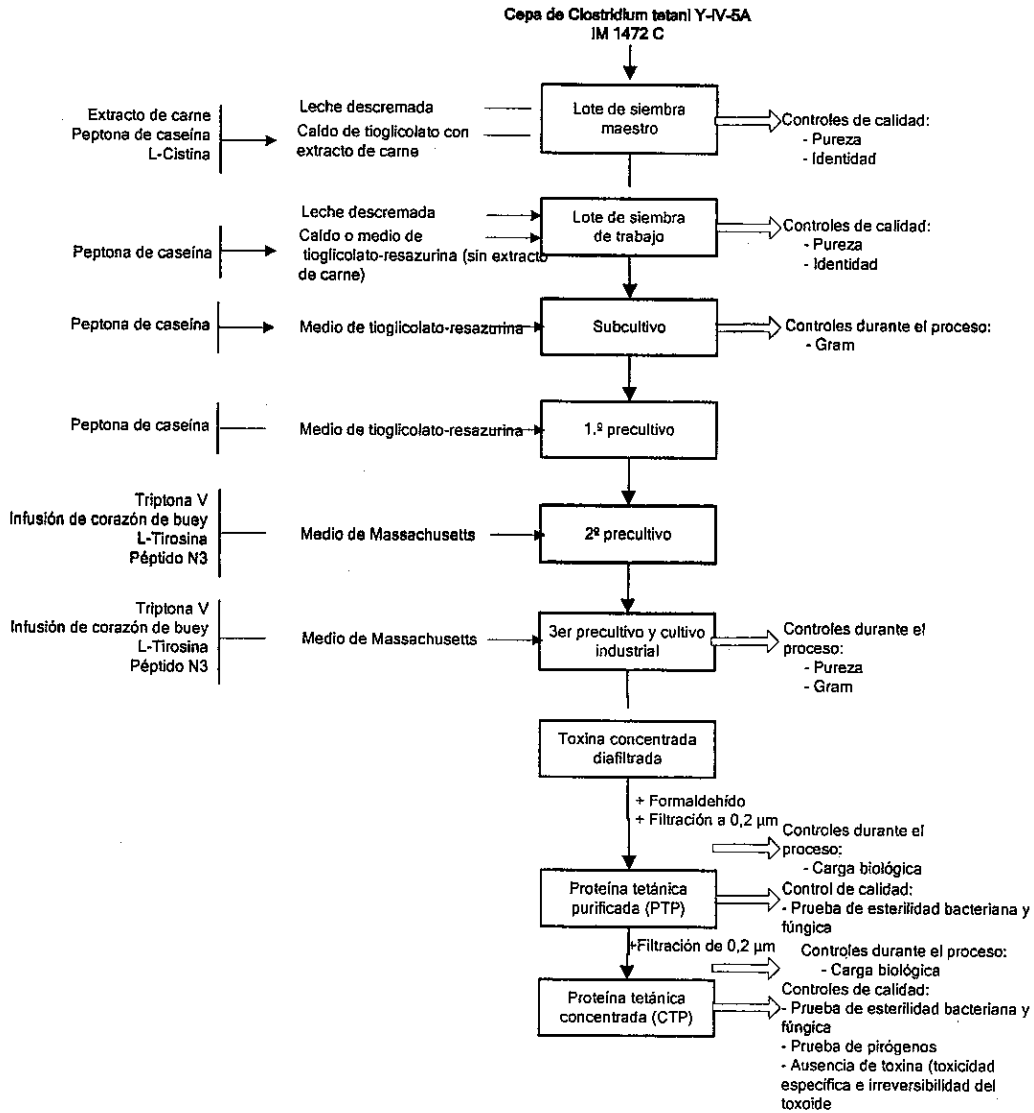
ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

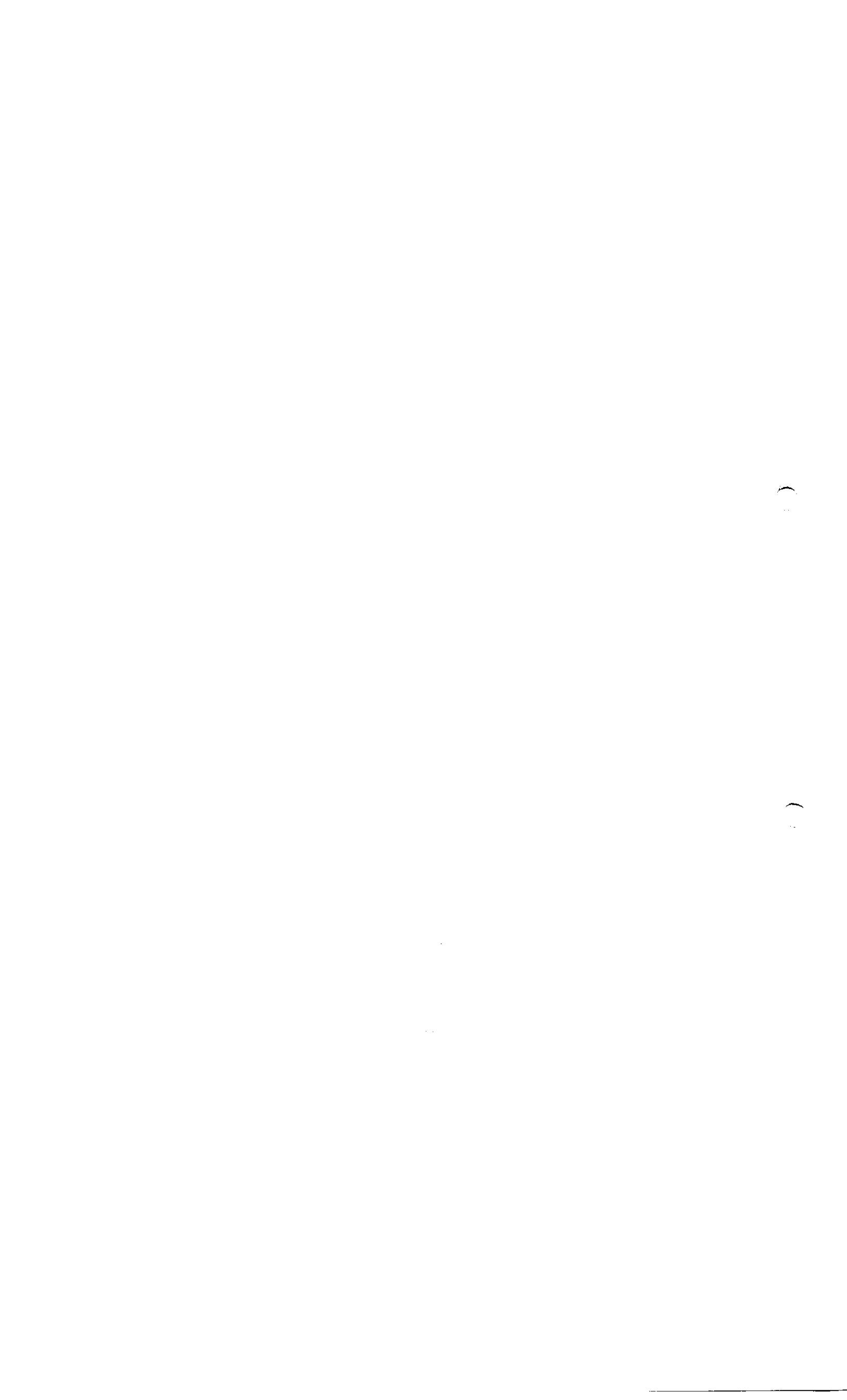
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 SECRETARIO
 SANOFI PASTEUR S.A.

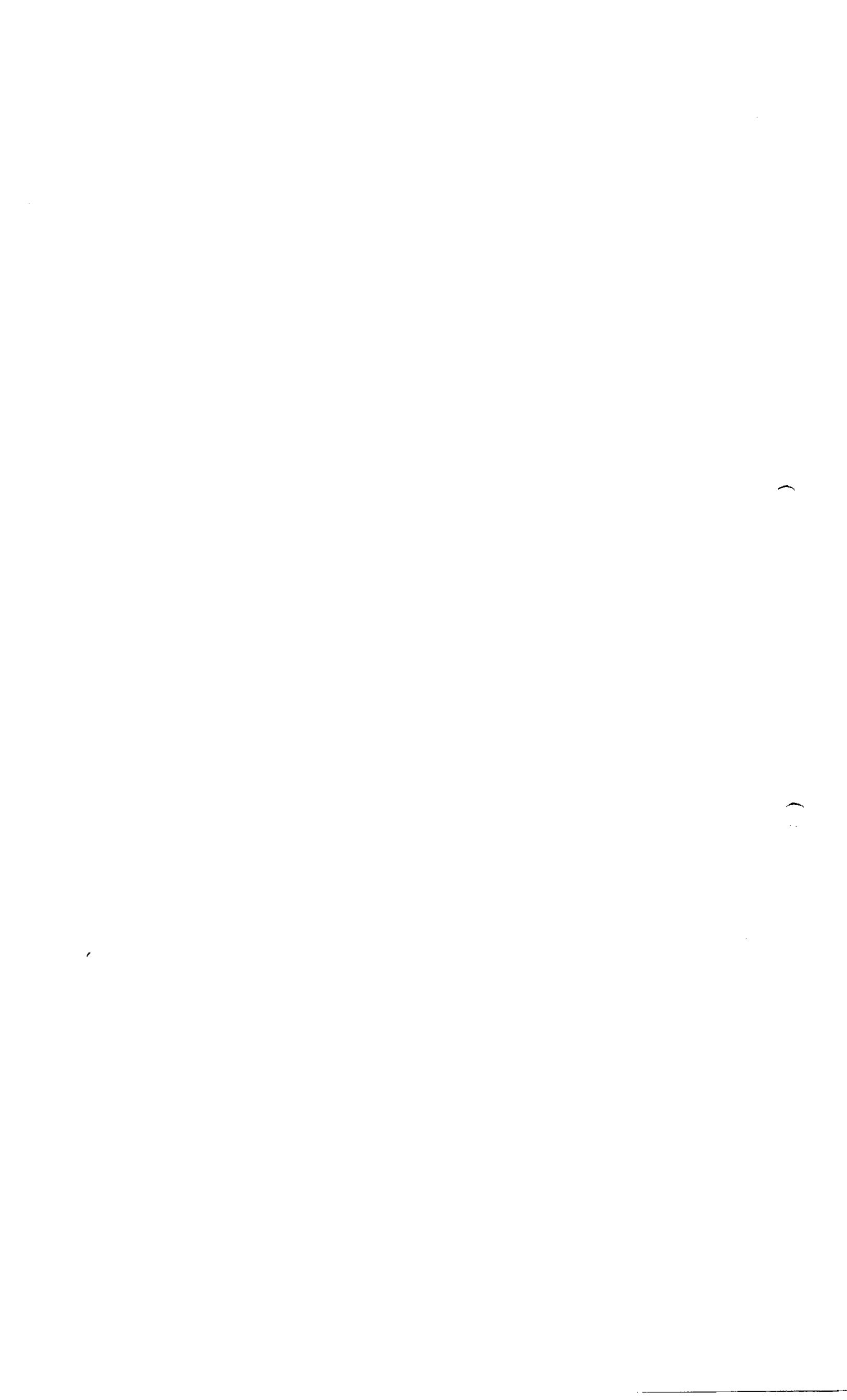




Figura 9: Evaluación de seguridad de agentes extraños: Fuentes de contaminación potencial y controles durante la producción de la proteína tetánica









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

7.1.1 Bacterias y hongos

Todos los medios de cultivo y tampones utilizados en la producción de PRP-T reciben los siguientes tratamientos:

- Tratamiento con vapor caliente (incluyendo la leche descremada utilizada para liofilizar los MSL y WSL) o
- Filtración de 0,2 μm .

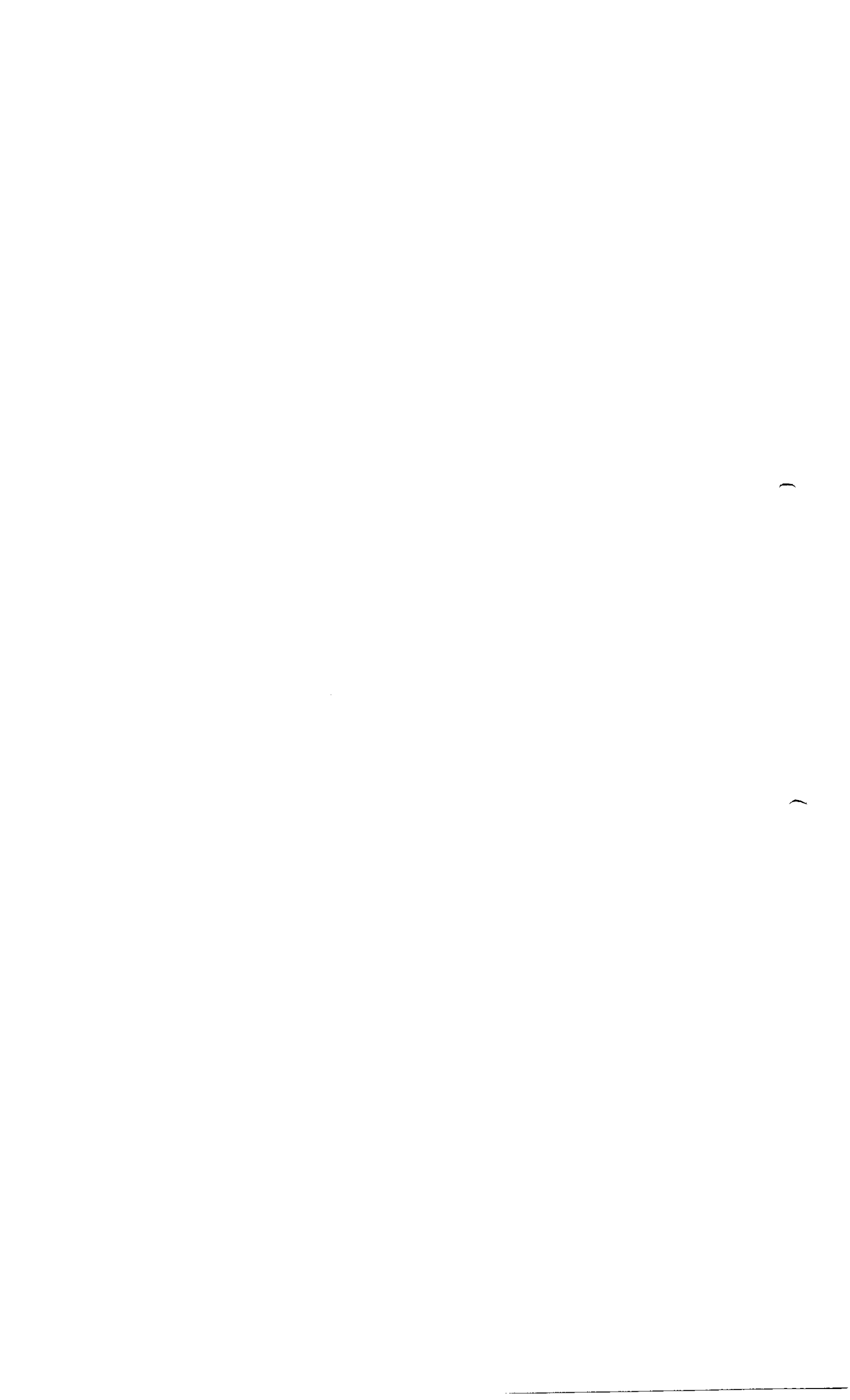
Además, varias etapas del proceso de producción de la vacuna contribuyen a controlar el recuento microbiano:

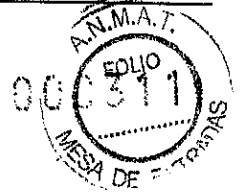
- Filtraciones de 0,2 μm o 0,45 μm en distintas etapas:
 - Polisacárido de haemophilus de tipo b: PRP-AH activado (filtración de 0,45 μm);
 - Proteínas tetánicas: proteína tetánica purificada (PTP) y proteína tetánica concentrada (CTP) (filtración de 0,2 μm);
 - PRP-T: granel final (filtración de 0,2 μm).
- Tratamiento con formaldehído (haemophilus y tétanos).

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

- Pruebas de pureza e identidad como pruebas de liberación de control de calidad de las cepas originales, lotes de siembra maestros y lotes de siembra de trabajo de *Haemophilus influenzae* tipo b y de *Clostridium tetani*;
- Pruebas de pureza y de Gram en los cultivos (*Haemophilus influenzae* de tipo b y *Clostridium tetani*) como controles durante el proceso;
- Prueba de pirógenos en el PRP y la CTP;
- Prueba de endotoxinas bacterianas en el PRP (< 25 UI/ μg de polisacárido);
- Carga biológica antes de las filtraciones de 0,2 μm o 0,45 μm ;
- Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica en el PTP y la CTP;
- Ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide en la CTP;
- Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica en el principio activo PRP-T.

En conclusión, el fabricante considera que el granel de polisacárido conjugado de haemophilus de tipo b es seguro desde el punto de vista bacteriano y fúngico.





7.1.2 Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)

7.1.2.1 Introducción

Todos los materiales de origen rumiante (bovino, ovino y caprino) que se enumeran en la Tabla 17 y la Tabla 18 deben cumplir con los requisitos de las monografías 1483 y 5.2.8 de la Ph. Eur. con respecto 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 vigente que garantice la calidad del pienso para ruminantes y un servicio veterinario eficaz y capaz de detectar la TSE. La fuente forma 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 de ácido de caseína) elaborados como se indica más adelante presenten algún riesgo de EET:
 - La leche proviene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche para consumo humano;
 - Los derivados de la leche de ruminantes no se prepararon utilizando 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 es adecuado el uso de materiales de origen rumiante (que no sean leche ni derivados lácteos) en un proceso de elaboración de productos medicinales mediante la entrega de un Certificado de Idoneidad (COS).

7.1.2.2 Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados en la producción del granel de polisacárido conjugado de haemophilus tipo b



Tabla 17: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados para producir lotes de siembra de *Haemophilus influenzae* tipo b y el granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Materias primas	Medios finales	Etapas de producción	Proveedor	Certificado de idoneidad	Especie y origen del tejido	Categoría de infectividad*	Origen geográfico de los animales fuente †
Leche descremada	Solución de leche descremada	Liofilización de los lotes de siembra de trabajo	BD Diagnostics	No se aplica	Bovino (leche)	C	EE.UU.
Caldo de tripasa de soja (con peptona de caseína)	Caldo de tripasa de soja	Reconstitución del lote de siembra de trabajo	Organotechnie DMV International Solabia	No se aplica	Bovino (leche)	C	Nueva Zelanda, Australia
Digerido de corazón de buey †	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	MSL 14.10.98 (elaborado el 14 de octubre de 1998)	BD Diagnostics	No se aplica	Bovino (corazón y músculos esqueléticos) §	C	Australia, EE.UU.
Infusión de corazón de buey	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	Producción de lotes de siembra de trabajo 1er preculativo	BD Diagnostics	R1-CEP 2000-285-Rev 01	Bovino (corazón)	C	Australia, Nueva Zelanda
Hidrolizado de ácido de caseína	Medio líquido	2º y 3er preculativos y cultivo industrial	Solabia	No se aplica	Bovino (leche)	C	Nueva Zelanda

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

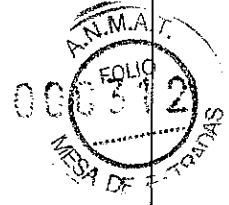
† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

‡ Este material fue utilizado en el lote de siembra maestro elaborado en 1998. Ya no se utiliza.

§ Enzima utilizada: de origen porcino

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



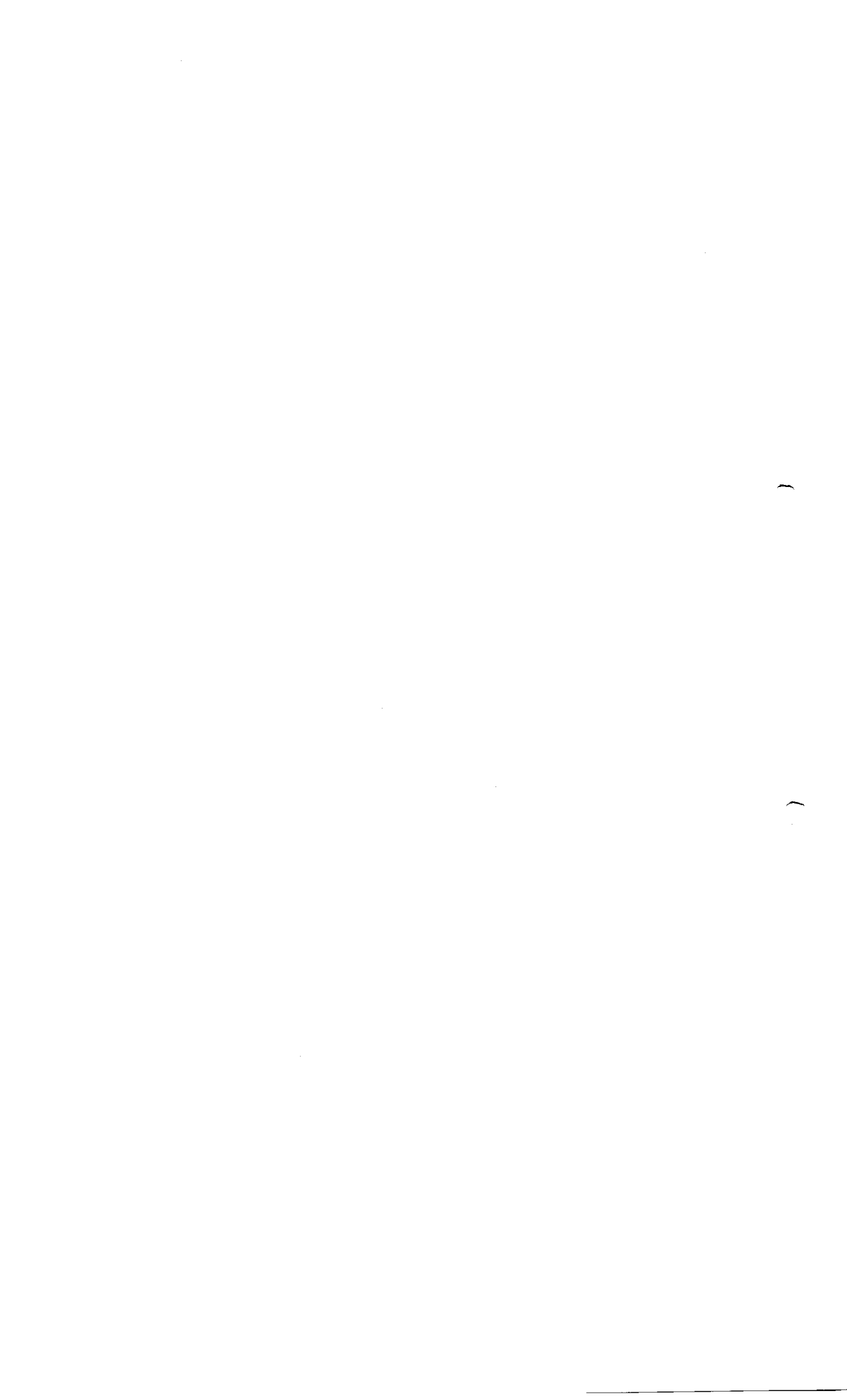
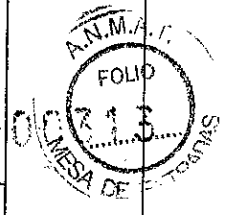


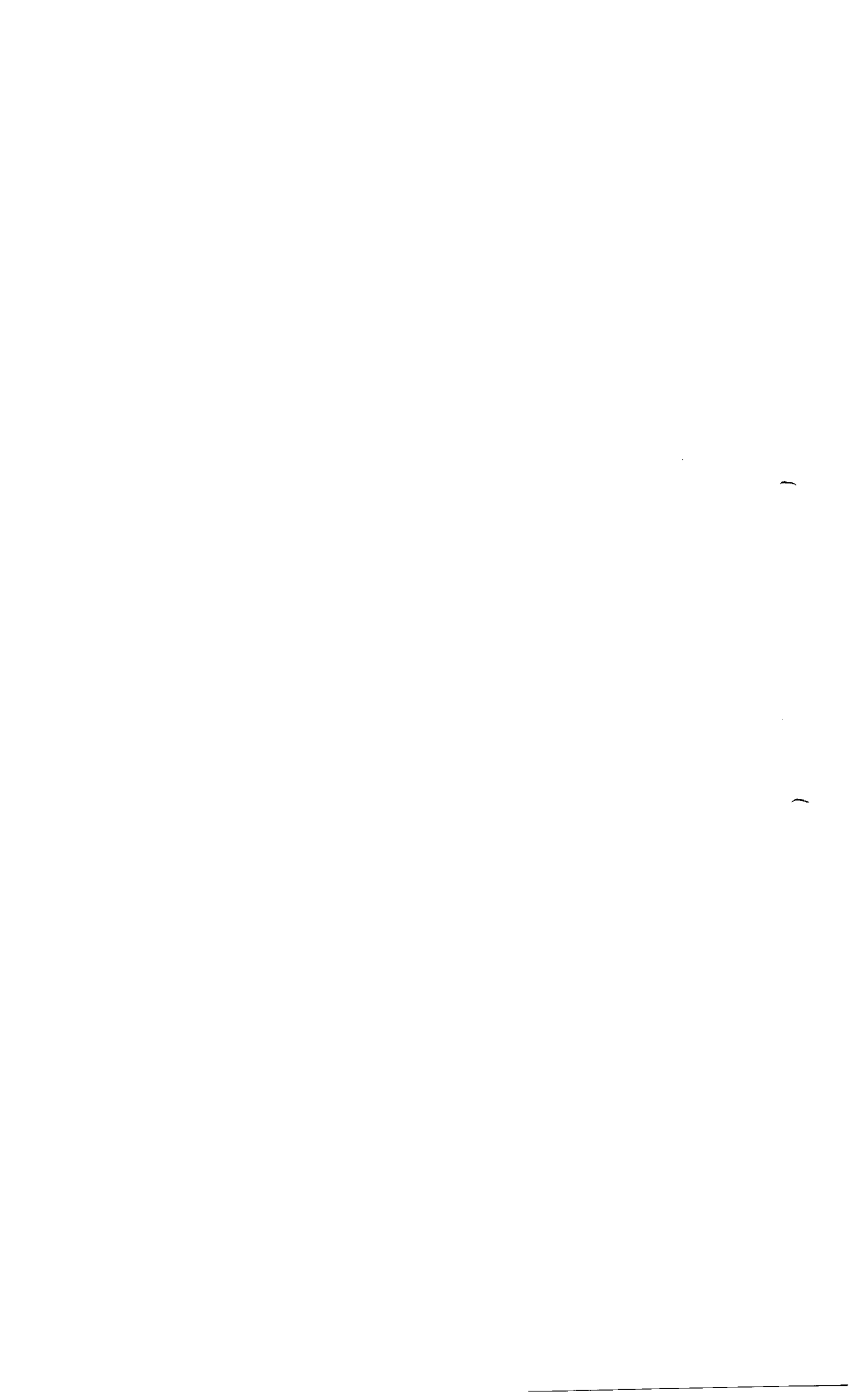
Tabla 18: Materiales de origen animal (relevantes para EET) utilizados para producir los lotes de siembra de *Clostridium tetani* y granel de proteína tetánica purificada

Materias primas	Medios finales	Etapas de producción	Proveedor	Certificado de idoneidad	Especie y origen del tejido	Categoría de infectividad d*	Origen geográfico de los animales fuente†
Leche descremada	Solución de leche descremada	Liofilización del lote de siembra de trabajo	BD Diagnostics	No se aplica	Bovino (leche)	C	EE. UU.
Peptona de caseína en medio o caldo de tioglicolato	Caldo de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (polvo)	Producción de lotes de siembra	BD Diagnostics	No se aplica	Bovino (leche)	C	Australia, Nueva Zelanda, EE. UU.
	Medio de tioglicolato-resazurina sin extracto de carne (forma líquida)	Producción de WSL Preparación del inóculo y subcultivo 1 ^{er} precultivo	Organotechnie DMV International	No se aplica		C	Nueva Zelanda, Australia
Triptona V	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado el 22 de octubre de 1991)	Solabia	No se aplica		C	Francia
	Medio de Massachusetts	2 ^o y 3 ^{er} precultivos y cultivo industrial	Solabia	No se aplica	Bovino (leche)‡	C	Nueva Zelanda
Infusión de corazón de buey	Medio de Massachusetts	2 ^o y 3 ^{er} precultivos y cultivo industrial	Solabia	R1-CEP 2000-252-Rev 00	Bovino (corazón)	C	EE.UU., Brasil
Péptidos N3	Medio de Massachusetts	2 ^o y 3 ^{er} precultivos y cultivo industrial	Armoproteines	No se aplica	Bovino (leche)§	C	Nueva Zelanda

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.A.2
Evaluación de seguridad de agentes extraños

Materias primas	Medios finales	Etapas de producción	Proveedor	Certificado de idoneidad	Especie y origen del tejido	Categoría de infectividad d*	Origen geográfico de los animales fuente†
Extracto bacteriológico de carne en caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado el 22 de octubre de 1991)	Solabia	No se aplica	Bovino (hígado, pulmón)	C	Francia

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

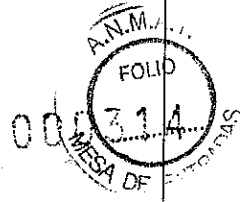
† El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.

‡ Enzima utilizada: de origen porcino

§ Enzima utilizada: proteasa alcalina de bacilo

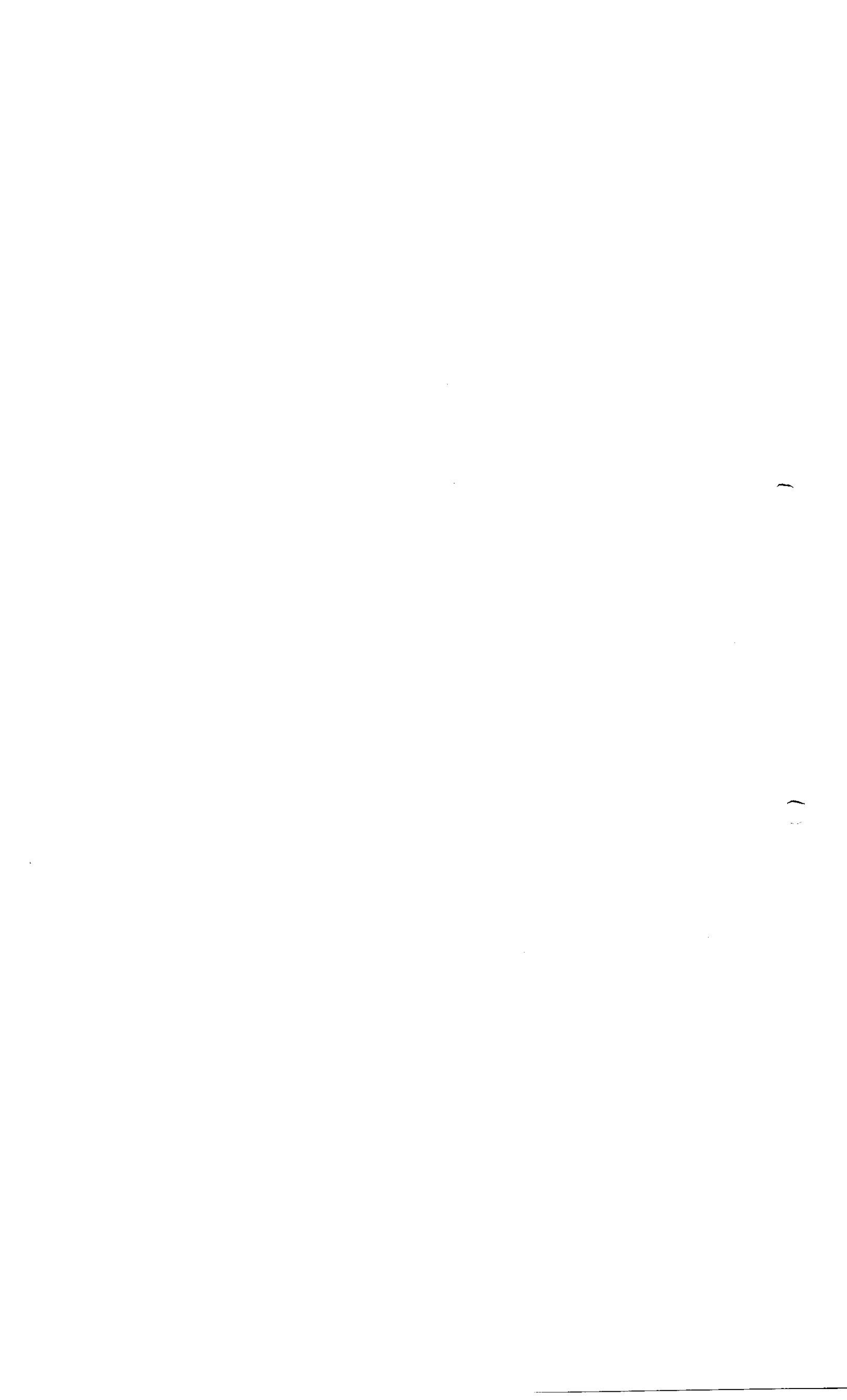

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

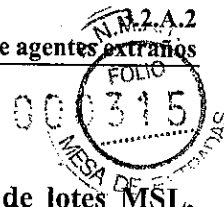

CHRISTIAN DOMINGUEZ
FEDERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



RA_0303459

Información confidencial/proprietaria
Página 60 de 68





7.1.2.2.1 Materiales de origen lácteo bovino utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles

Todos los materiales de origen lácteo bovino utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles, enumerados en la Tabla 17 y Tabla 18, cumplen con Ph. Eur. 5.2.8.

- La leche proviene de animales sanos en las mismas condiciones que la leche para consumo humano;
- Los derivados lácteos no se preparan utilizando otras materias provenientes de rumiantes.

Las especificaciones se detallan en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

7.1.2.2.2 Materiales de origen bovino (que no sean lácteos) utilizados en la producción de lotes MSL, WSL y graneles

Todos los materiales de origen bovino (que no sean lácteos), enumerados en la Tabla 17 y la Tabla 18, están garantizados por un certificado de idoneidad emitido por la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos.

Los certificados de idoneidad de la EDQM se presentan en la sección 3.2.R. Información regional.

Las especificaciones se detallan en la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales fuente y de inicio de origen biológico.

7.1.2.3 Conclusión

En conclusión, todos los materiales de origen animal no entran dentro del alcance de la guía sobre ETT (Ph. Eur. 5.2.8) o bien están garantizados por un certificado de idoneidad. Por consiguiente, la compañía considera que se han tomado todas las medidas para minimizar el riesgo de transmisión de EET.

7.2 Materiales de origen biológico que son fuentes potenciales de agentes extraños virales

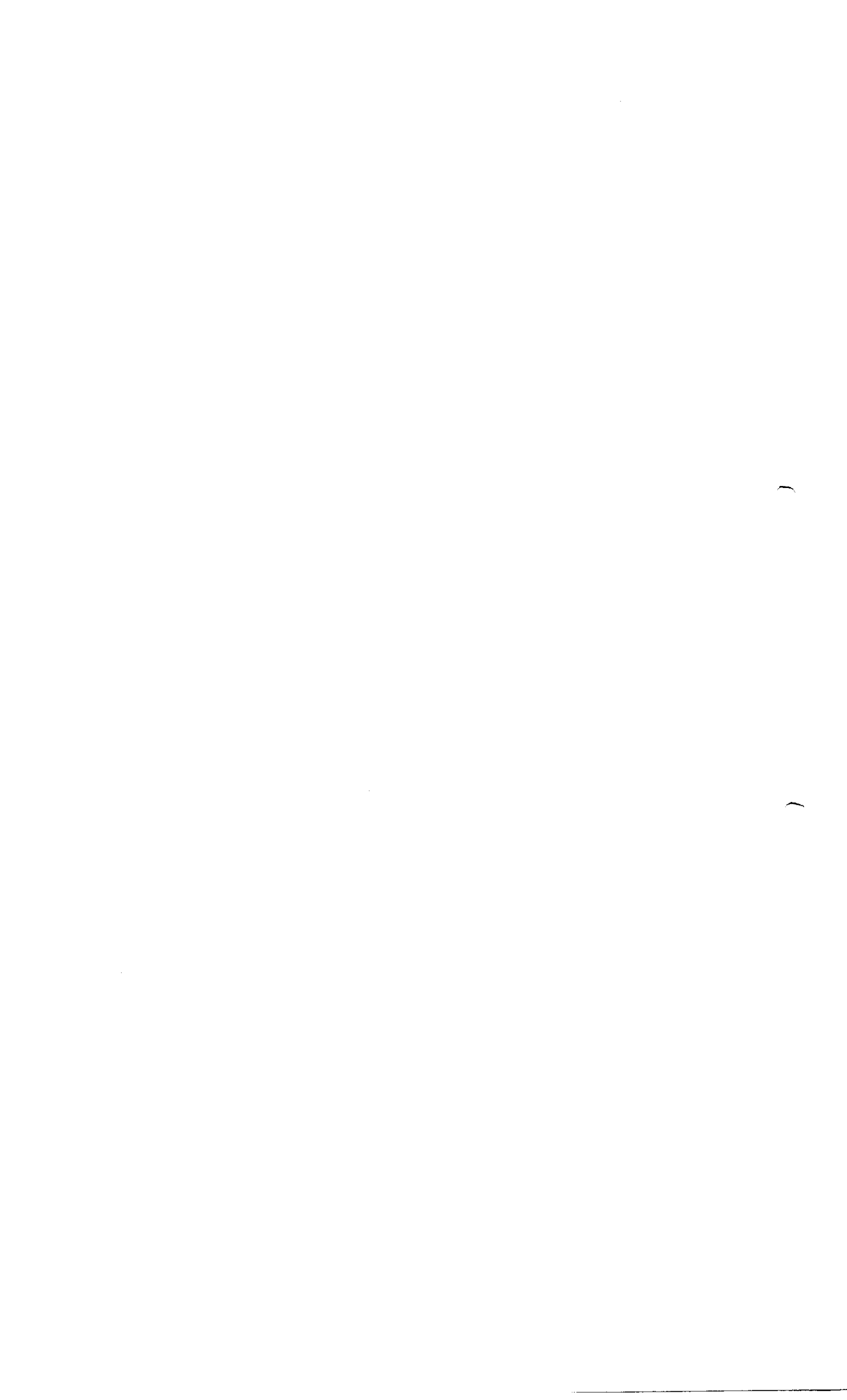
7.2.1 Identificación de materiales de origen biológico y análisis de materiales fuente

Las materias primas de origen animal enumeradas en la Tabla 19 y la Tabla 20 constituyen la principal fuente potencial de contaminación viral.

Todos los medios de cultivo que contienen las materias primas de origen animal se esterilizan con vapor caliente o se tratan con calor, y por consiguiente se consideran libres de virus extraños.

Además:

- Se aplican criterios estrictos en la selección de las materias primas de origen animal: los fabricantes de tales materias garantizan que los materiales fuente se obtienen de animales aptos para el consumo humano tras una inspección ante- y post-mortem, o de animales vivos







que se consideran sanos tras un examen clínico. Los proveedores entregan un certificado de origen y certificado sanitario por cada materia prima de origen animal.

- El proceso de producción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b no permite amplificar los virus animales debido a la ausencia de un sustrato celular apropiado.

Tabla 19: Materiales de origen animal empleados para producir el polisacárido de Haemophilus tipo b

Materiales	Etapas de elaboración	Reactivo/medio que los contiene	Fabricante	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	País de origen de los animales fuente*
Leche descremada	Liofilización de los lotes de siembra de trabajo	Solución de leche descremada	BD Diagnostics	Bovino (leche)	EE. UU.
Caldo de trip casa de soja (con peptona de caseína)	Reconstitución del lote de siembra de trabajo	Caldo de trip casa de soja	Organotechnie DMV International Solabia	Bovino (leche)	Nueva Zelanda, Australia
Digerido de corazón de buey†	MSL 14.10.98 (elaborado el 14 de octubre de 1998)	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	BD Diagnostics	Bovino (corazón y músculos esqueléticos)‡	Australia, EE.UU.
Infusión de corazón de buey	Producción de lotes de siembra de trabajo 1er precultivo	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	BD Diagnostics	Bovino (corazón)	Australia, Nueva Zelanda
Peptona de origen porcino	Producción de lotes de siembra maestros y de trabajo 1er precultivo	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	BD Diagnostics	Porcino (piel y páncreas)	EE. UU., Canadá
Sangre de caballo desfibrada	Precultivo de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b Producción de MSL y WSL	Medio sólido (agar de carbón vegetal)	Sanofi Pasteur	Equina (sangre)	Francia
Hidrolizado de ácido de caseína	2º y 3º precultivo Cultivo industrial	Medio líquido	Solabia	Bovino (leche)	Nueva Zelanda

* El solicitante puede incluir un número de países menor que el especificado.
 † Este material fue utilizado en el lote de siembra maestro elaborado en 1998. Ya no se utiliza.
 ‡ Enzima utilizada: de origen porcino



 ROXANA MONTEMILONE CHRISTIAN DOMINGUEZ
 DIRECTORA TÉCNICA GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A. SANOFI PASTEUR S.A.

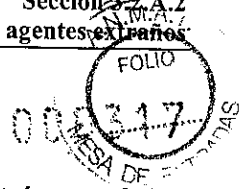


Tabla 20: Materiales de origen animal empleados para producir la proteína tetánica concentrada purificada

Materiales	Etapas de elaboración	Reactivo/medio que los contiene	Fabricante	Especie y tejidos de los cuales se obtiene el material	País de origen de los animales fuente*
Leche descremada	Liofilización del lote de siembra de trabajo	Solución de leche descremada	BD Diagnostics	Bovino (leche)	EE. UU.
Peptona de caseína en medio o caldo de tioglicolato	Producción de lotes de siembra	Caldo de tioglicolato y resazurina sin extracto de carne (polvo)	Solabia	Bovino (leche)	Australia, Nueva Zelanda, EE. UU.
	Producción de WSL Etapa 2.1: preparación del inóculo y del subcultivo Etapa 2.2: primer precultivo	Medio de tioglicolato-resazurina sin extracto de carne (en forma líquida)	BD Diagnostics		Nueva Zelanda, Australia
	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado el 22 de octubre de 1991)	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Organotechnie DMV International		Francia
L-Cistina†	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado el 22 de octubre de 1991)	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Pharmazell	Aviar (plumas de aves de corral)	Taiwán
Triptona V	2º y 3º precultivo Cultivo industrial	Medio de Massachusetts	Solabia	Bovino (leche)‡	Nueva Zelanda
Infusión de corazón de buey	2º y 3º precultivo Cultivo industrial	Medio de Massachusetts	Solabia	Bovino (corazón)	EE.UU., Brasil
L-Tirosina	Cultivo de <i>Clostridium tetani</i>	Medio de Massachusetts	BCF	Aviar (plumas de aves de corral)	Francia
Péptidos N3	2º y 3º precultivo Cultivo industrial	Medio de Massachusetts	Amorproteines	Bovino (leche)§	Nueva Zelanda
Extracto bacteriológico de carne en caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Producción del MSL 22.10.91 (elaborado el 22 de octubre de 1991)	Caldo de tioglicolato (con extracto de carne)	Solabia	Bovino (hígado, pulmón)	Francia

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

† Desde febrero de 2007, la L-cistina de origen animal se reemplaza por otra de origen sintético.

‡ Enzima utilizada: de origen porcino

RA_0303459

Información confidencial/proprietaria
Página 63 de 68

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.

