

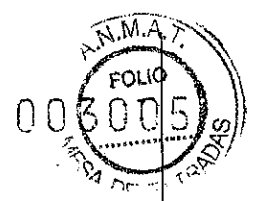
sanofi pasteur
 Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 24: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a ≤ -35 °C del lote FA184846 de PRP-T

Pruebas	Especificaciones	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Medición del pH	6,5 - 7,5	6,99	7,05	7,04	6,96	7,03	7,01	7,07	7,09
Contenido de polisacáridos libres (por ultracentrifugación y cromatografía)	< 20 %	< 3,3	< 3,2	< 3,2	< 3,3	5,5	< 3,3	< 3,4	< 3,6
Distribución del tamaño molecular: Polisacáridos eluidos antes de K_D 0,20	≥ 60 %	83,4	84,1	83,2	87,0	79,7	85,7	84,8	73,3
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR*	NR	NR	Cumple	NR	Cumple	Cumple

* NR: No realizada

ROXANA MONTEVILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur

Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Sección 3.2.S.7.3
Datos de estabilidad

Tabla 25: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a ≤ -35 °C del lote FA184847 de PRP-T

Pruebas	Especificaciones	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Medición del pH	6,5 - 7,5	7,10	7,17	7,12	7,06	7,23	7,08	7,09	7,21
Contenido de polisacáridos libres (por ultracentrifugación y cromatografía)	< 20 %	< 3,1	< 3,1	< 3,3	< 3,3	< 3,3	< 3,4	< 3,5	< 3,7 (a los 39 meses)
Distribución del tamaño molecular: Polisacáridos eluidos antes de K_D 0,20	≥ 60 %	84,7	79,3	83,7	82,8	37,1	82,7	79,3	79,4
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR*	NR	NR	Cumple	NR	Cumple	Cumple

* NR: No realizada

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



RA_0302431

Información confidencial/proprietaria
Página 36 de 41



Tabla 26: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a ≤ -35 °C del lote FA184848 de PRP-T

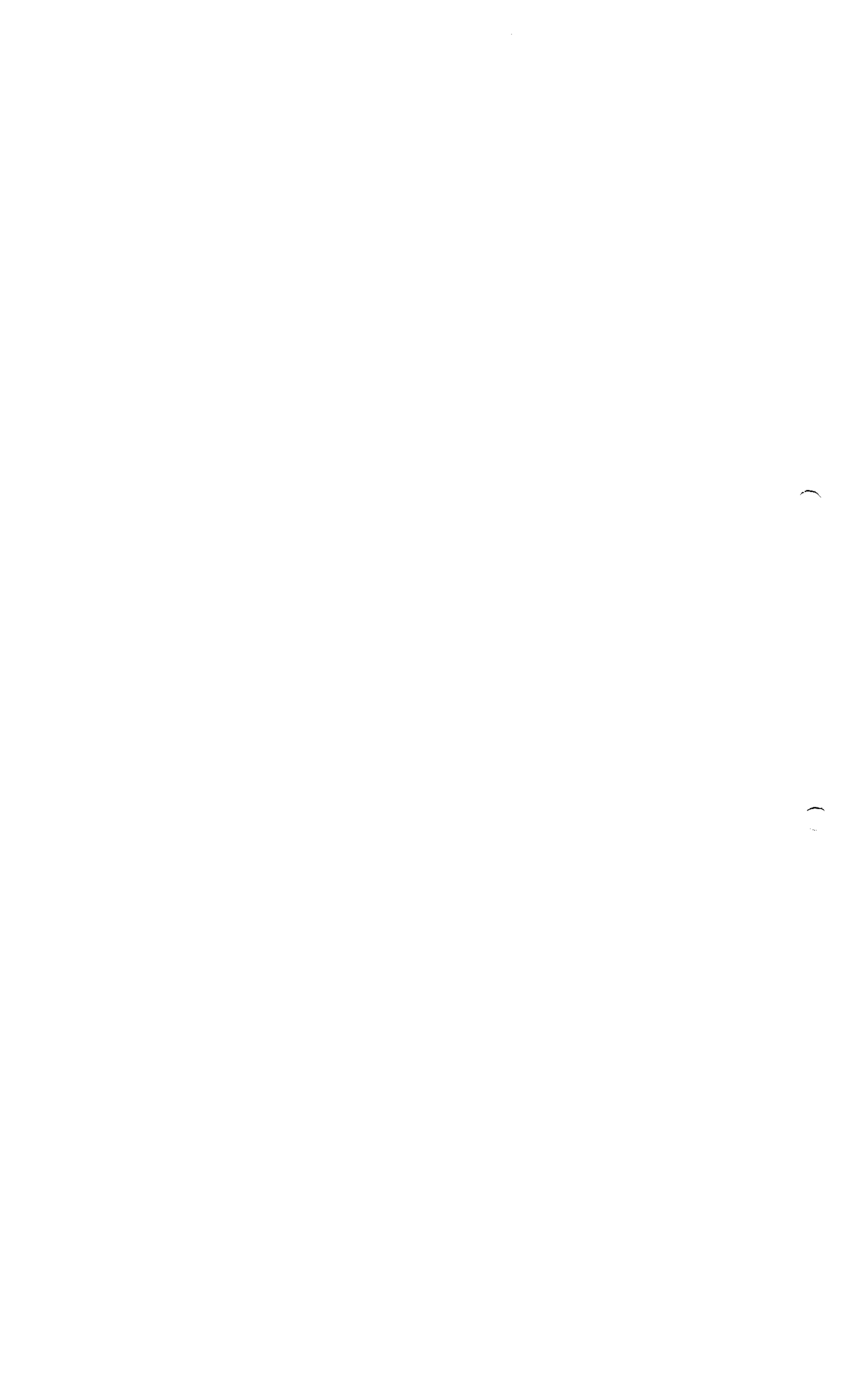
Pruebas	Especificaciones	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Medición del pH	6,5 - 7,5	7,11	7,18	7,13	7,06	7,17	7,10	7,10	7,17
Contenido de polisacáridos libres (por ultracentrifugación y cromatografía)	< 20 %	< 3,3	< 2,9	< 3,4	< 3,3	< 3,2	< 3,3	< 3,4	< 3,7
Distribución del tamaño molecular: Polisacáridos eluidos antes de K_D 0,20	≥ 60 %	83,5	81,7	83,8	84,1	81,7	81,4	83,8	81,2
Prueba de esterilidad bacteriana y fungica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR*	NR	NR	Cumple	NR	Cumple	Cumple

* NR: No realizada

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 SUPERVISOR
 SANOFI PASTEUR S.A.







2.3 Estudio 5: Estudio de estabilidad realizado con PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP en condiciones aceleradas

Los resultados obtenidos para el PRP-T en los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas se presentan en la tabla 27, en la tabla 28 y en la tabla 29.



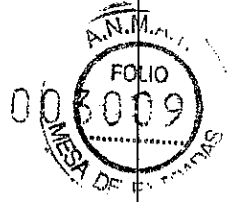
Tabla 27: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ para los lotes PRP-T 002 / PRP-T 004 / PRP-T 005

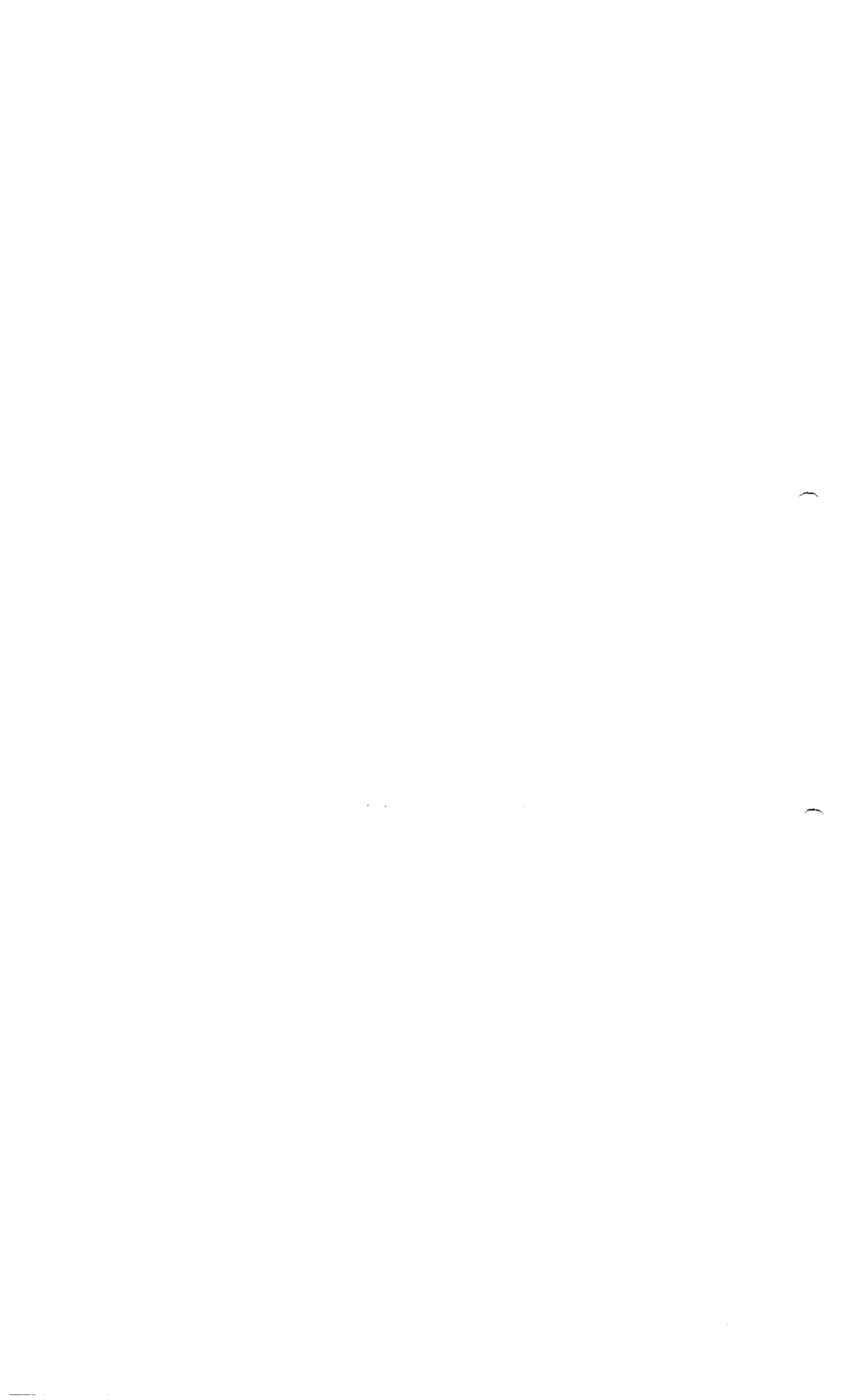
Pruebas	Criterios de aceptación	T0			6 meses			12 meses			24 meses		
		002	004	005	002	004	005	002	004	005	002	004	005
Números de lote													
Contenido de polisacáridos conjugados de alto peso molecular (HMWC)	$\geq 75\%$	84	90	88	NR*	NR	NR	81	85	84		79	
Distribución del tamaño molecular: Polisacárido eluido antes de K_D 0,20	$\geq 60\%$	77	78	NR	NR	69	66	64	NR	NR		60	54
K_D (HPLC)	/	0,34	0,33	0,33	NR	0,33	0,36	0,35	0,35	NR		0,40	0,40
Inmunogenicidad en ratones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	NR	NR	Cumple	Cumple	Cumple		Cumple	Cumple
Irreversibilidad de la proteína tetánica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	NR	NR	Cumple	Cumple	Cumple		Cumple	Cumple

* NR: No realizada

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 28: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ para los lotes PRP-T 006 / PRP-T 013 / PRP-T 014

Pruebas	Criterios de aceptación	T0			6 meses			9 meses			12 meses			18 meses			24 meses		
		006	013	014	006	013	014	006	013	014	006	013	014	006	013	014	006	013	014
Contenido de polisacáridos conjugados de alto peso molecular (HMWC)	Números de lote	93	90	93	NR*	NR	93	NR	NR	NR	90	86	91	85	NR	81	87	NR	
	$\geq 75\%$																		
Distribución del tamaño molecular: Polisacárido eluido antes de $K_D 0,20$		85	80	74	77	72	67	81	NR	70	72	60	70	NR	65	67	NR	NR	
	$\geq 60\%$																		
K_D (HPLC)	/	NR	0,32	0,33	0,29	0,29	0,35	0,30	NR	0,30	0,31	0,39	0,32	NR	0,34	0,32	NR	NR	
Immunogenicidad en ratones	Cumple	C†	C	C	C	C	C	C	NR	C	C	C	NR	NR	NR	C	C	NR	
Irreversibilidad de la proteína tetánica	Cumple	C	C	C	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	

* NR: No realizada

C: Cumple

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A





sanofi pasteur
Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

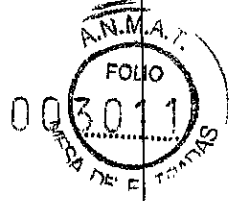
Tabla 29: Resultados de estabilidad para el almacenamiento a $+22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para los lotes PRP-T 002 / PRP-T 004 / PRP-T 005

Pruebas	Criterios de aceptación	T0					6 meses					12 meses					24 meses				
		002	004	005	002	004	005	002	004	005	002	004	005	002	004	005	002	004	005		
Números de lote																					
Contenido de polisacáridos conjugados de alto peso molecular (HMWC)	$\geq 75\%$	84	90	88	56	72	44	56	53	29	44	43									
Distribución del tamaño molecular: Polisacárido eluido antes de $K_D 0,20$	$\geq 60\%$	77	78	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	6	11	14									
K_D (HPLC)	/	0,34	0,33	0,33	0,50	0,50	0,57	NR	NR	0,62	0,52	0,53									
Inmunogenia en ratones	Cumple	NR	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple									
Irreversibilidad de la proteína tetánica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple	Cumple	Cumple									

NR: No realizada

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A







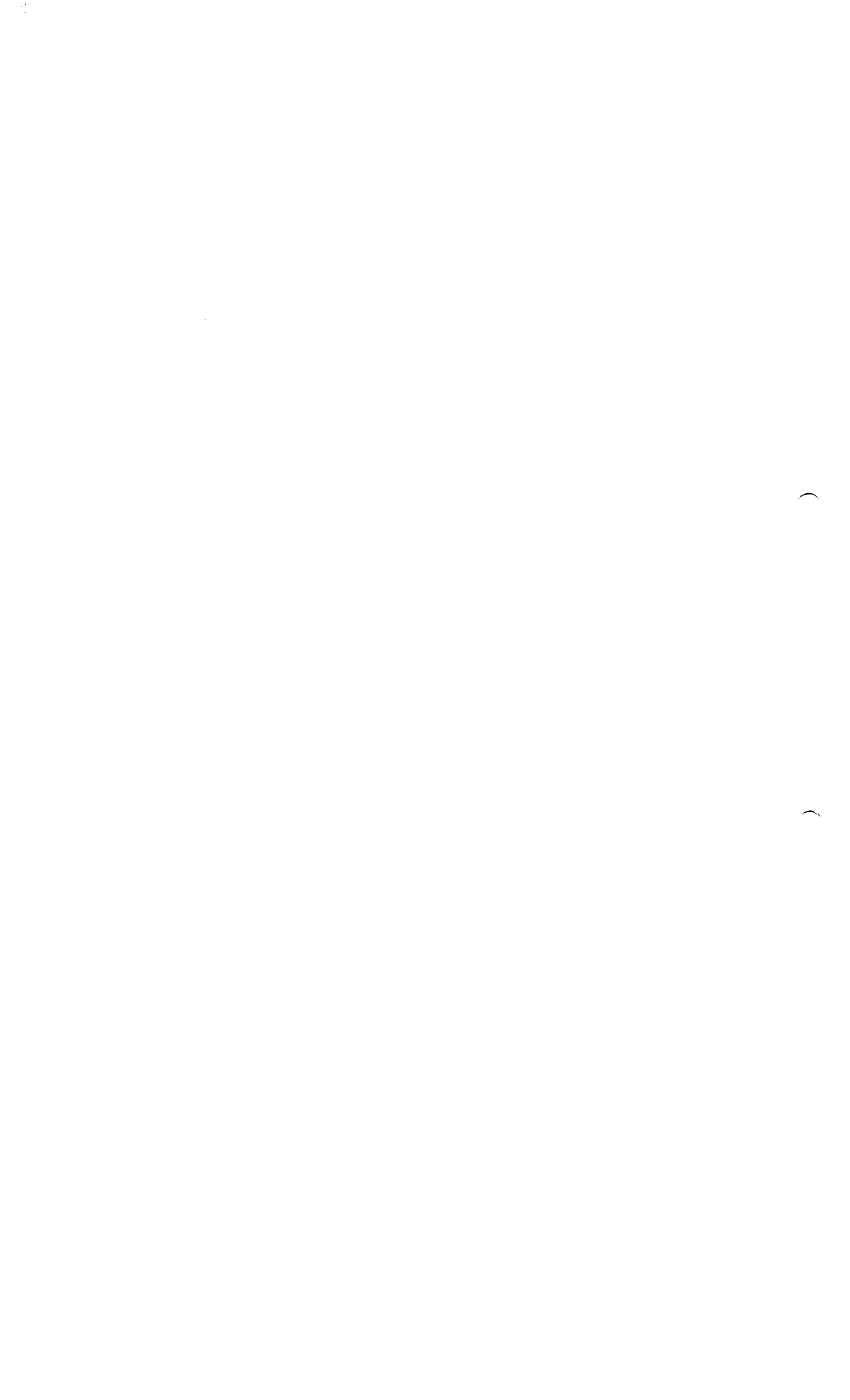


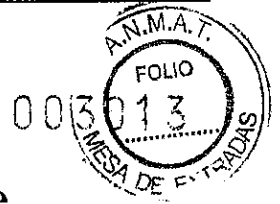
3.2.S.6

Sistema de Cierre del Envase - HBsAg


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANGRE PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
SANGRE PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.6 - Sistema de cierre del envase

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

1 Acondicionamiento primario

1.1 Identidad de los materiales de construcción

Se utilizan matraces de cinco o diez litros para almacenar el HBsAg. En la tabla 1 se presenta un panorama de la composición del sistema de cierre del envase.

Tabla 1: Descripción del sistema de cierre del envase para el antígeno de superficie de la Hepatitis B

Envase	Cierre
Matraz tipo I (5 litros o 10 litros)	Tapas de rosca de tereftalato de polibutileno

1.2 Especificaciones

El tereftalato de polibutileno cumple con las recomendaciones de la Directiva Europea de Plásticos 2002/72/EC, BfArM, y del US 21 CFR (Código de Reglamentaciones Federales de Estados Unidos).

El matraz de vidrio cumple con los requerimientos de la Ph. Eur. 3.2.1 "Glass containers for pharmaceutical use" (envases de vidrio para uso farmacéutico) para el vidrio tipo I.

2 Acondicionamiento secundario

No se aplica.

3 Idoneidad


La idoneidad del sistema de cierre del envase para el almacenamiento del principio activo HBsAg se demostró mediante estudios de estabilidad (vea las secciones 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad).






3.2.S.7.1

Resumen y Conclusiones de Estabilidad - HBsAg


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

