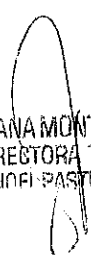

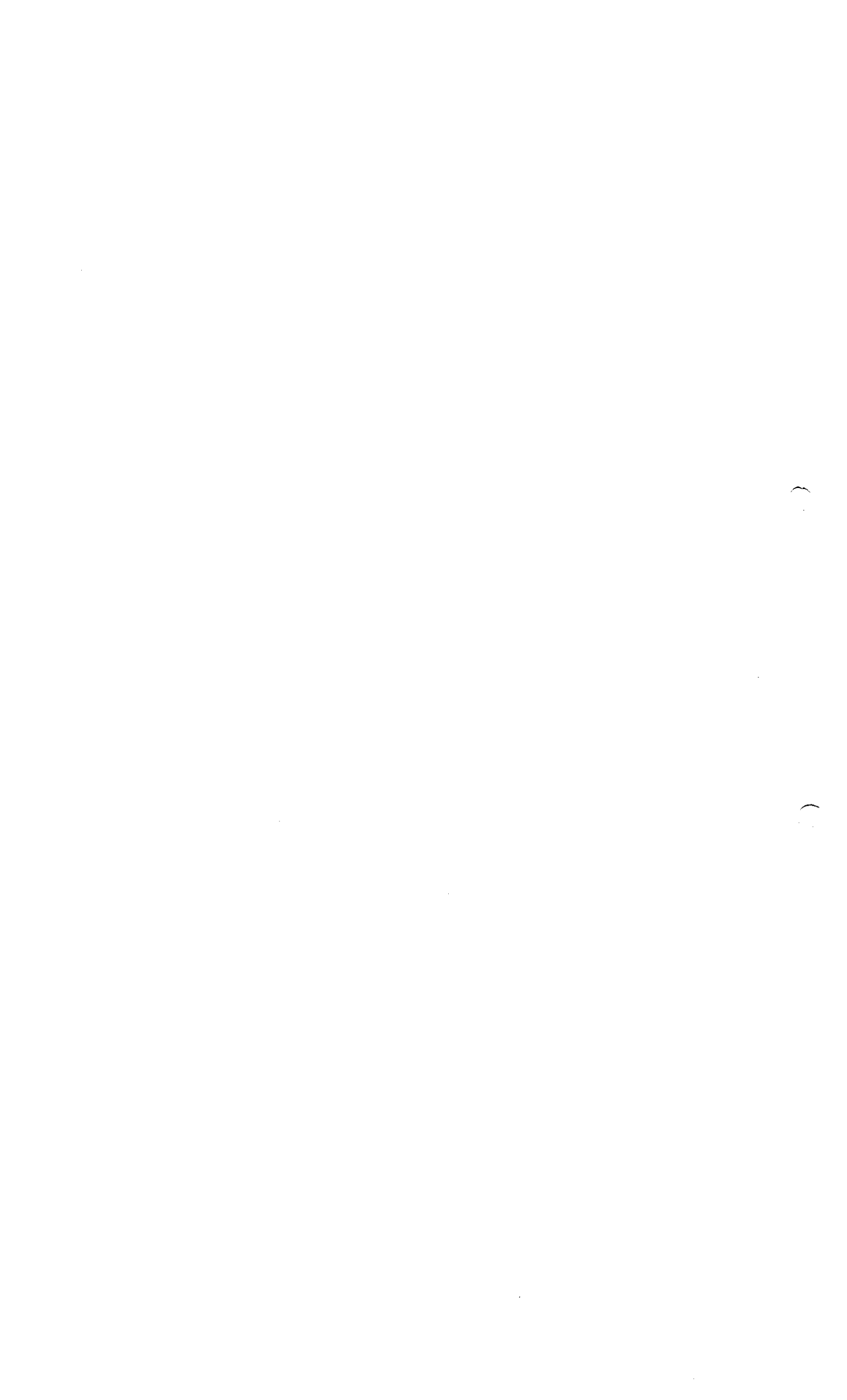




3.2.P.5.4

Análisis de Lotes

	
ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANGRE PASTEUR S.A.	CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE GENERAL SANGRE PASTEUR S.A.





Sección 3.2.P.5.4 - Análisis de lotes

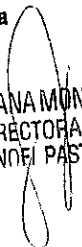
Índice


Lista de tablas	2
1 Introducción	3
2 Lotes de formulación inicial	3
2.1 Descripción de los lotes	3
2.2 Resumen de los resultados	6
3 Lotes de formulación mejorada	11
3.1 Descripción de los lotes	11
3.2 Resumen de los resultados	15
4 Conclusión	22
5 Procedimientos analíticos históricos	22
5.1 Irreversibilidad del toxoide pertúsico	22
5.1.1 Principio	22
5.1.2 Muestras	22
5.1.3 Procedimiento operativo.....	23
5.1.4 Resultados.....	23
5.1.5 Criterios de validez.....	23
5.2 Identidad de la hepatitis B mediante ELISA (kit de Murex) (método alternativo)	23
5.2.1 Principio	23
5.2.2 Procedimiento operativo.....	24
5.2.3 Resultados.....	24
5.2.4 Criterios de validez.....	24
5.3 Toxicidad anormal	25



Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de los lotes presentados3
Tabla 2: Lotes de formulación inicial.....4
Tabla 3: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación inicial7
Tabla 4: Análisis de los lotes de producto llenado de la formulación inicial.....9
Tabla 5: Lotes de formulación mejorada.....12
Tabla 6: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación mejorada (50 L)16
Tabla 7: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación mejorada (250 L)18
Tabla 8: Análisis de los lotes de producto llenado de la formulación mejorada.....20


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



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

1 Introducción

En esta sección se incluye la descripción y el resumen de los resultados de los lotes de formulación inicial mezclados en Francia y de los lotes de formulación mejorada presentados en la Tabla 1.

Asimismo, en esta sección se describe el método utilizado para probar la irreversibilidad del toxoide pertúsico ya que esta prueba no forma parte de la especificación del producto ni de los estudios de estabilidad.

Tabla 1: Resumen de los lotes presentados

	Etapa					
	PFAG			PL		
	Tamaño del lote	Cantidad de lotes	Tabla correspondiente	Envase	Cantidad de lotes	Tabla correspondiente
Formulación inicial	50 L	1	Tabla 2	Jeringa	1	Tabla 2
			Tabla 3			Tabla 4
	250 L	3	Tabla 2	Jeringa	3	Tabla 2
			Tabla 3	Vial		Tabla 4
Formulación mejorada	50 L	3	Tabla 5	No se aplica		
			Tabla 6			
	250 L	3	Tabla 5	Jeringa	3	Tabla 5
			Tabla 7	Vial		Tabla 8

Para una mejor comprensión, en la sección 3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones se presenta un resumen de la evolución de los criterios de aceptación para la liberación que se aplican a lo largo del desarrollo del producto.

2 Lotes de formulación inicial

2.1 Descripción de los lotes

En la Tabla 2 se presenta un panorama de los lotes industriales con la formulación inicial producida en Francia (50 L y 250 L).

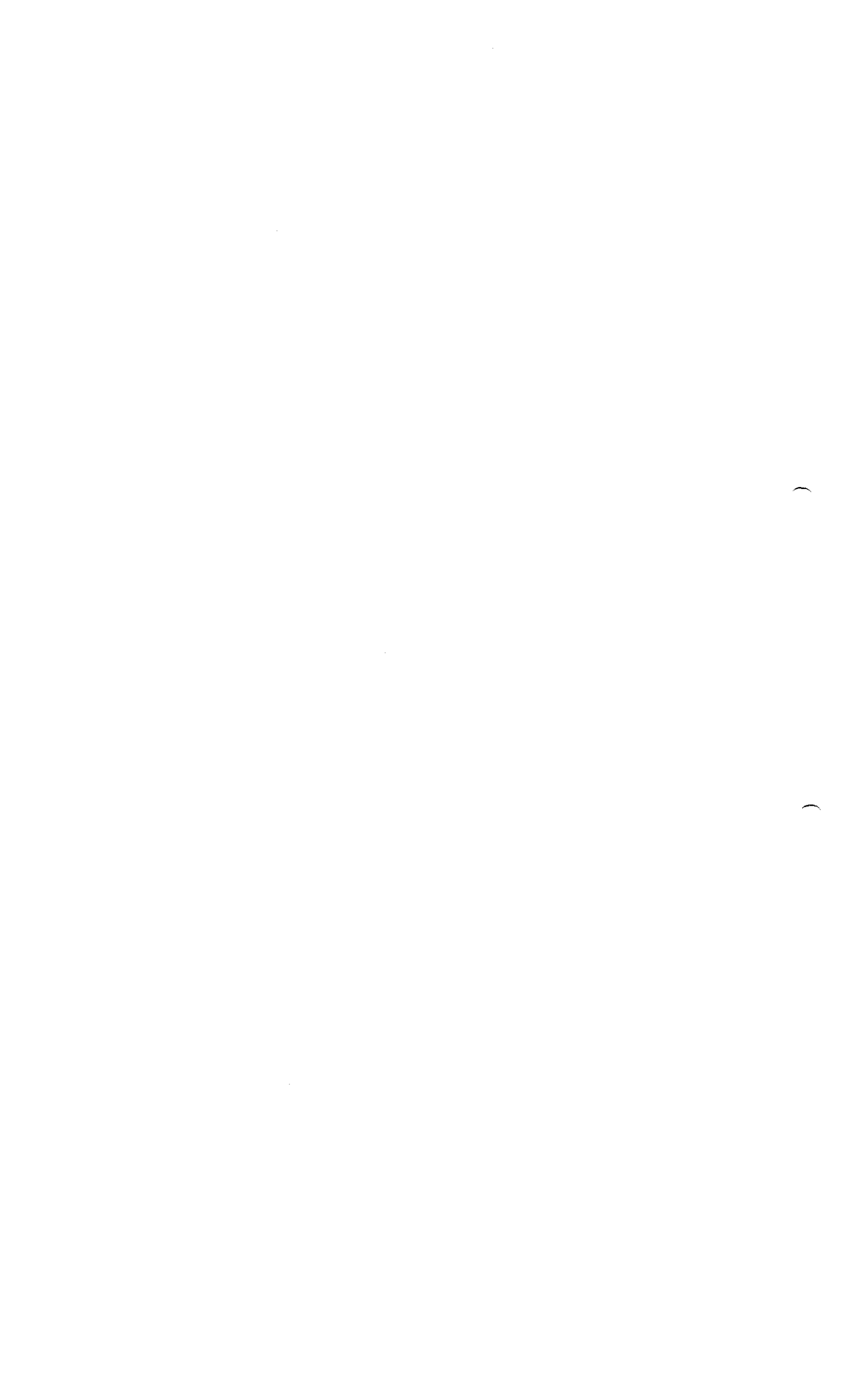


Tabla 2: Lotes de formulación inicial

Producto final a granel						Producto llenado			
Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote	Utilización del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Utilización del lote	
FDNC0004	20 de octubre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	50 L	-	S4008 (jeringa)	14 de noviembre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	-	
FDNC0005	15 de octubre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	Estabilidad (para estudio de comparabilidad)	S4009 (jeringa)	7 de diciembre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	<u>Fase III clínica</u> (A3L11, A3L17, A3L22) <u>No clínica</u> <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resúmen y conclusiones de estabilidad)	
					S4114 (vial)	20 de marzo de 2006	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resúmen y conclusiones de estabilidad)	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303388



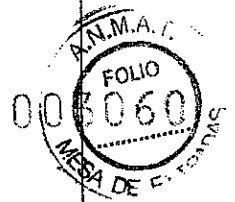


sanofi pasteur
352 – Hexaxim

Producto final a granel						Producto llenado			
Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote	Utilización del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Utilización del lote	
FDNC0006	29 de noviembre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	Estabilidad (para estudio de comparabilidad)	S4106 (jeringa)	24 de enero de 2006	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	Fase III clínica (A3L11, A3L12, A3L15, A3L21) <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
					S4115 (vial)	21 de marzo de 2006	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
FDNC0007	6 de diciembre de 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	Estabilidad (para estudio de comparabilidad)	S4107 (jeringa)	30 de enero de 2006	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	Fase III clínica (A3L11) <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
					S4116 (vial)	22 de marzo de 2006	sanofi aventis (Anagni, Italia)	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	

ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





2.2 Resumen de los resultados

En la Tabla 3 y la Tabla 4 se resumen los resultados obtenidos en los lotes de producto final a granel y de producto llenado de la formulación inicial.

Tabla 3: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación inicial

Pruebas	Criterios de aceptación	Número de lote			
		FDNC0004	FDNC0005	FDNC0006	FDNC0007
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5-8,0	7,10	7,03	7,03	7,01
Contenido de aluminio	0,80-1,60 mg/mL	1,24	1,24	1,13	1,12
Medición de osmolaridad	250-450 mosmol/kg	338	340	334	339
Contenido de formaldehído libre	≤ 30 µg/mL	9,50	10,15	8,67	8,95
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos en cobayos	Ausencia de síntomas diftéricos y/o tetánicos y un mínimo de 80 % de supervivencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de sensibilización a la histamina (HSA)	Supervivencia ≥ 95%	100%	100%	97,5%	100%
PRP no adsorbido	≥ 16 µg/mL	18,7	20,4	19,6	20,6
PRP despolimerizado	< 20%	9,7%	8,7%	8,7%	8,0%
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico (Rocket)	Para información*	52%	44%	35%	39%
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico (ELISA)†	Para información	39%	38%	32%	47%
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (Rocket)	Para información* ‡	31%	31%	24%	25%
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (ELISA) †	Para información*	20%	17%	29%	23%



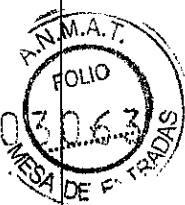
ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ GENERAL SANOFI PASTEUR S.A.

Pruebas	Criterios de aceptación	Número de lote			
		FDNC0004	FDNC0005	FDNC0006	FDNC0007
Porcentaje de adsorción de hepatitis B	Para información *	77%	81%	85%	81%
Potencia diftérica (prueba de desafío en cobayos)	Actividad ≥ 30 UI/dosis Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 20 UI/dosis	36 (25-51)	41 (27-58)	77 (47-138)	53 (39-79)
Potencia tetánica (prueba de desafío en ratones)	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 40 UI/dosis	664 (473-924)	555 (407-781)	516 (294-796)	449 (312-658)
Inmunogenicidad contra pertussis (pruebas de inmunogenicidad en ratones)	Los títulos de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTxd) y anti-hemaglutinina filamentosos (FHIA) obtenidos para la vacuna no son significativamente ($P = 0,95$) inferiores a los de la vacuna de referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Potencia de poliomielititis en politos	Tipo 1: ≥ 2 Tipo 2: ≥ 2 Tipo 3: ≥ 2				
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20-43 UD/dosis Tipo 2: 5-9 UD/dosis Tipo 3: 17-36 UD/dosis	Tipo 1: 2,90 Tipo 2: 3,48 Tipo 3: 3,89	Tipo 1: 3,51 Tipo 2: 4,05 Tipo 3: 3,77	Tipo 1: 3,00 Tipo 2: 3,21 Tipo 3: 3,01	Tipo 1: 2,84 Tipo 2: 2,40 Tipo 3: 2,55
Inmunogenicidad contra hepatitis B <i>in vivo</i>	Límite superior de confianza ($P = 0,95$) $\geq 1,0$	Tipo 1: 32,4 Tipo 2: 6,8 Tipo 3: 26,2	Tipo 1: 29,1 Tipo 2: 6,2 Tipo 3: 23,4	Tipo 1: 25,8 Tipo 2: 6,0 Tipo 3: 21,2	Tipo 1: 26,7 Tipo 2: 5,6 Tipo 3: 19,0
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información * (potencia relativa)	0,66 (0,36-1,14)	0,71 (0,37-1,38)	1,09 (0,69-1,72)	1,10 (0,69-1,73)
Inmunogenicidad contra Haemophilus en ratones	No menos de la mitad de los ratones vacunados presentan un título no inferior a cuatro veces el del suero de control agrupado	0,88	1,07	0,87	0,84
		Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

* En el momento de la liberación no se había definido este criterio de aceptación.

En el momento de la liberación, se utilizó un método ELISA para determinar el porcentaje de adsorción de los toxoides diftérico y tetánico. Como este método ya no satisfacía los criterios del estudio de validación, se utilizó el método Rocket.

Vea la sección 3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones (Parte 3, "Supresión de pruebas")



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
LIBERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

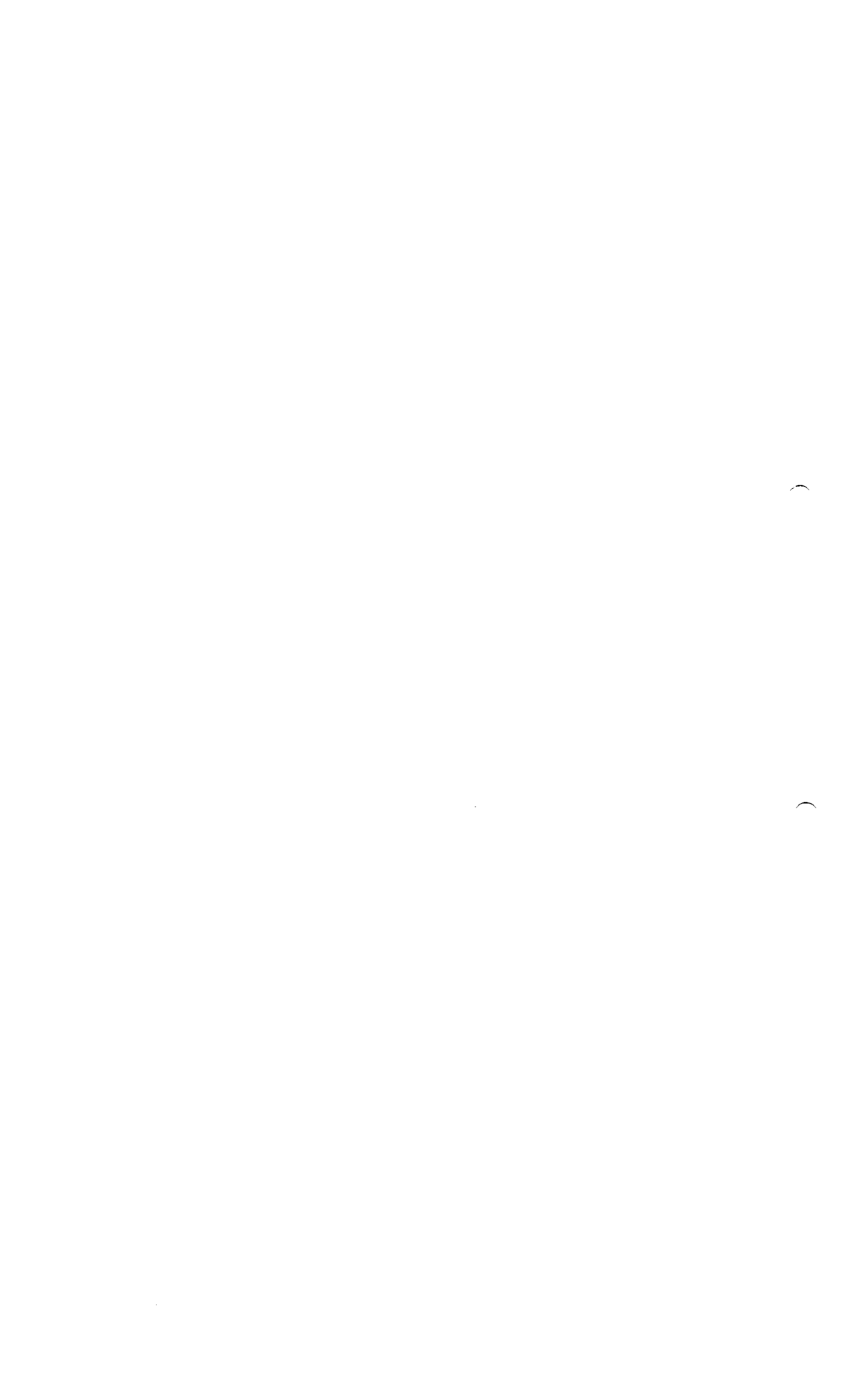


Tabla 4: Análisis de los lotes de producto llenado de la formulación inicial

Pruebas	Criterios de aceptación	Número de lote						
		S4114	S4115	S4116	S4008	S4009	S4106	S4107
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Volumen extraíble	≥ 0,5 mL de cada una de las 5 jeringas/viales individuales analizados	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de aluminio	0.40-0.80 mg/dosis	0,63	0,57	0,54	0,58	0,63	0,54	0,61
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad anormal	Ausencia de muerte o signos de enfermedad en los 7 días después de la inoculación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0°73 (0°09-0°39-0°25) Cumple	0°43 (0°17-0°08-0°19) Cumple	0°27 (0°18-0°06-0°03) Cumple	0°30 (0°15-0°00-0°15) Cumple	0°35 (0°20-0°10-0°05) Cumple	1°10 (0°00-1°00-0°10) Cumple	0°17 (0°16-0°02-0°00) Cumple
Identidad de la difteria (Ouchterlony)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Identidad de tétanos (Ouchterlony)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Identidad de pertussis (Ouchterlony)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Contenido de antígeno D (identificación) (ELISA)	Tipo 1: 20-43 UD/dosis Tipo 2: 5-9 UD/dosis Tipo 3: 17-36 UD/dosis*	Tipo 1: 28,5 Tipo 2: 5,9 Tipo 3: 25,3	Tipo 1: 27,5 Tipo 2: 5,7 Tipo 3: 22,9	Tipo 1: 28,6 Tipo 2: 5,7 Tipo 3: 23,2	Tipo 1: 26,8 Tipo 2: 5,9 Tipo 3: 21,7	Tipo 1: 27,6 Tipo 2: 6,0 Tipo 3: 22,6	Tipo 1: 28,2 Tipo 2: 5,5 Tipo 3: 20,0	Tipo 1: 27,2 Tipo 2: 6,0 Tipo 3: 21,7
Identidad de hepatitis B (ELISA)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

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

RA_0303388


Información confidencial/proprietaria
Página 9 de 25



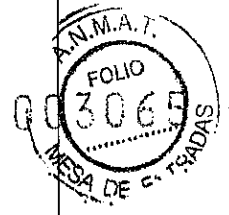
Pruebas	Criterios de aceptación	Número de lote						
		S4114	S4115	S4116	S4008	S4009	S4106	S4107
Identidad de haemophilus (Ouchterlony)	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

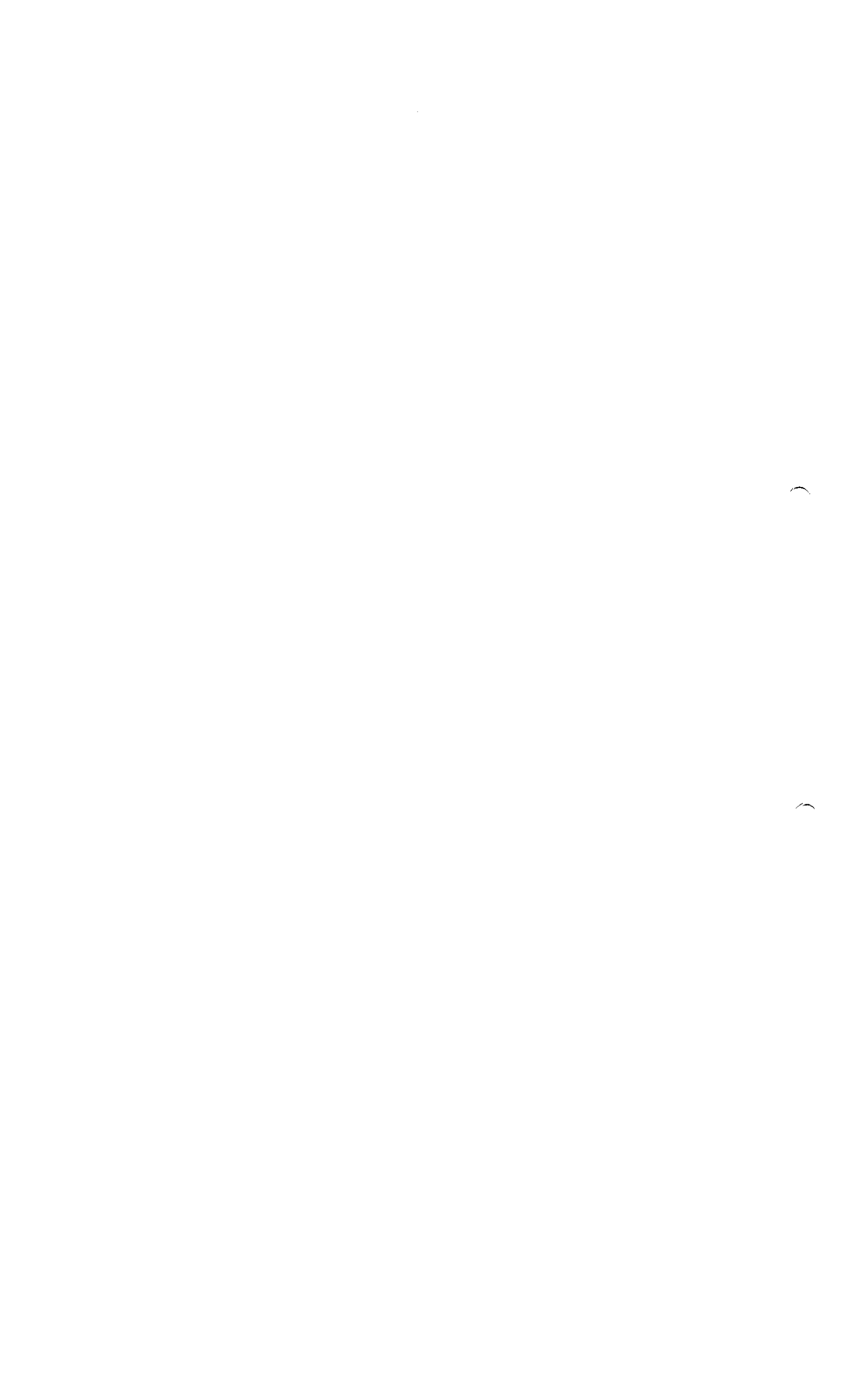
* El método ELISA se consideró relevante para probar la identidad del antígeno D ya que se basa en un método inmunológico adecuado.

De acuerdo con los resultados presentados arriba, se llegó a la conclusión de que todos los lotes de PFAG y PL de la formulación inicial cumplen con las especificaciones establecidas.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.







3 Lotes de formulación mejorada

3.1 Descripción de los lotes

En la Tabla 5 se presenta un panorama de los lotes con la formulación mejorada (50 L y 250 L).


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.



CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

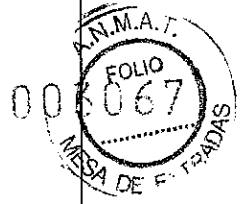


Tabla 5: Lotes de formulación mejorada

Número de lote	Producto final a granel					Producto llenado		
	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote	Utilización del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Utilización del lote
IND09014	10 de junio de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	50 L	Validación No clínica Estabilidad (para estudio de comparabilidad)	Producto no llenado			
IND09015	8 de julio de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	50 L	Validación	Producto no llenado			
IND09016	29 de julio de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	50 L	Validación	Producto no llenado			
FDV01398	4 de noviembre de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	Validación Estabilidad (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4312 (vial)	8 de febrero de 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	Fase III clínica (A3L24) Validación Estabilidad (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A

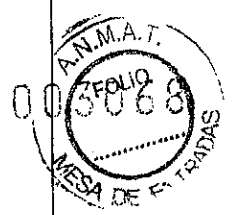


sanofi pasteur
352 – Hexaxim

Producto final a granel		Producto llenado						
Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote	Utilización del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Utilización del lote
FDV01416	18 de noviembre de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4313 (vial)	9 de febrero de 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
					FDNC0491 (jeringa)	21 de abril de 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
					FDNC0504 (jeringa)	22 de abril de 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



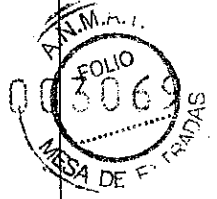
Producto final a granel		Producto llenado						
Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote	Utilización del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Utilización del lote
FDV01420	2 de diciembre de 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	250 L	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4314 (vial)	10 de febrero de 2010	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
					FDNC0505 (jeringa)	22 de abril de 2010	Sanofi Pasteur (Marcy l'Etoile, Francia)	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

ROXANA MSINTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303388

Información confidencial/propietaria
Página 14 de 25







3.2 Resumen de los resultados

En las tablas siguientes se resumen los resultados obtenidos en los lotes de formulación mejorada.

- Tabla 6: resultados generados en los lotes de producto final a granel de 50 L;
- Tabla 7: resultados generados en los lotes de producto final a granel de 250 L;
- Tabla 8: resultados generados en los lotes de producto llenado de 250 L.

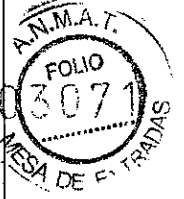


Tabla 6: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación mejorada (50 L)

Pruebas	Valor objetivo	Número de lote		
		IND09014	IND09015	IND09016
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de pH	6,5-7,5	7,14	7,12	7,20
Contenido de aluminio	0,80-1,60 mg/mL	1,09	1,15	1,14
Toxicidad anormal	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Medición de osmolalidad	300-400 mosmol/kg	328	335	339
Contenido de formaldehído libre	≤ 30 µg/mL	2,01	2,25	2,31
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos en cobayos	Ausencia de síntomas diftéricos y/o tetánicos y un mínimo de 80 % de supervivencia	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de sensibilización a la histamina (HSA)	Supervivencia ≥ 95%	98,3%	100%	100%
PRP no adsorbido	≥ 16 µg/mL	25,0	23,2	24,1
PRP despolimerizado	≤ 20%	8,8%	7,3%	6,4%*
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico (Rocket)	Para información †	51%	45%	50%
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (Rocket)	Para información †	33%	50%	23%
Porcentaje de adsorción de hepatitis B	Para información †	90%	95%	96%
Potencia diftérica (prueba de desafío en cobayos)	Actividad ≥ 60 UI/mL Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 UI/mL	82 (56-116)	114 (76-176)	96 (48-148)

RA_0303388

Información confidencial/propietaria
Página 16 de 25



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

Pruebas	Valor objetivo	Número de lote		
		IND09014	IND09015	IND09016
Potencia tetánica (prueba de desafío en ratones)	Límite inferior de confianza ($P=0,95$) de la potencia estimada ≥ 80 UI/mL	1786 (1168-2486)	666 (494-972)	1102 (694-1616)
Inmunogenicidad contra pertussis (pruebas de inmunogenicidad en ratones)	Los títulos de anticuerpos anti-toxóide pertúsico (PT) y anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenidos para la vacuna no son significativamente ($P = 0,95$) inferiores a los de la vacuna de referencia	Cumple	Cumple	Cumple
Potencia de la poliomicelitis en ratas	Para información (potencia relativa) ‡	Tipo 1: 1,3 Tipo 2: 0,9 Tipo 3: 1,2	Tipo 1: 1,4 Tipo 2: 1,5 Tipo 3: 1,6	Tipo 1: 1,5 Tipo 2: 1,1 Tipo 3: 1,4
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 40-86 UD/mL Tipo 2: 10-18 UD/mL Tipo 3: 34-72 UD/mL	Tipo 1: 56,4 Tipo 2: 11,4 Tipo 3: 51,3	Tipo 1: 59,0 Tipo 2: 11,2 Tipo 3: 53,5	Tipo 1: 57,9 Tipo 2: 12,0 Tipo 3: 53,5
Inmunogenicidad contra hepatitis B <i>in vivo</i>	Límite superior de confianza ($P = 0,95$) $\geq 1,0$	1,461 (0,723-3,390)	1,013 (0,571-1,815)	1,538 (0,784-3,702)
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa) †	1,16	0,95	0,90
Inmunogenicidad contra Haemophilus en ratones	No menos de la mitad de los ratones vacunados presentan un título no inferior a cuatro veces el del suero de control agrupado	Cumple	Cumple	Cumple

Considerando el estudio de validación, este valor debe interpretarse como $< 7,1\%$, que es el límite de cuantificación.

† En el momento de la liberación no se había definido este criterio de aceptación.

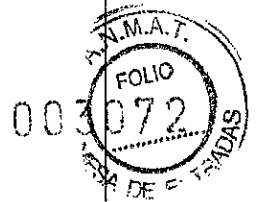
‡ Esta prueba se llevó a cabo para obtener información que respaldara el estudio de omisión del ensayo *in vivo*. Por consiguiente, no se estableció ningún criterio de aceptación.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303388

Información confidencial/proprietaria
Página 17 de 25



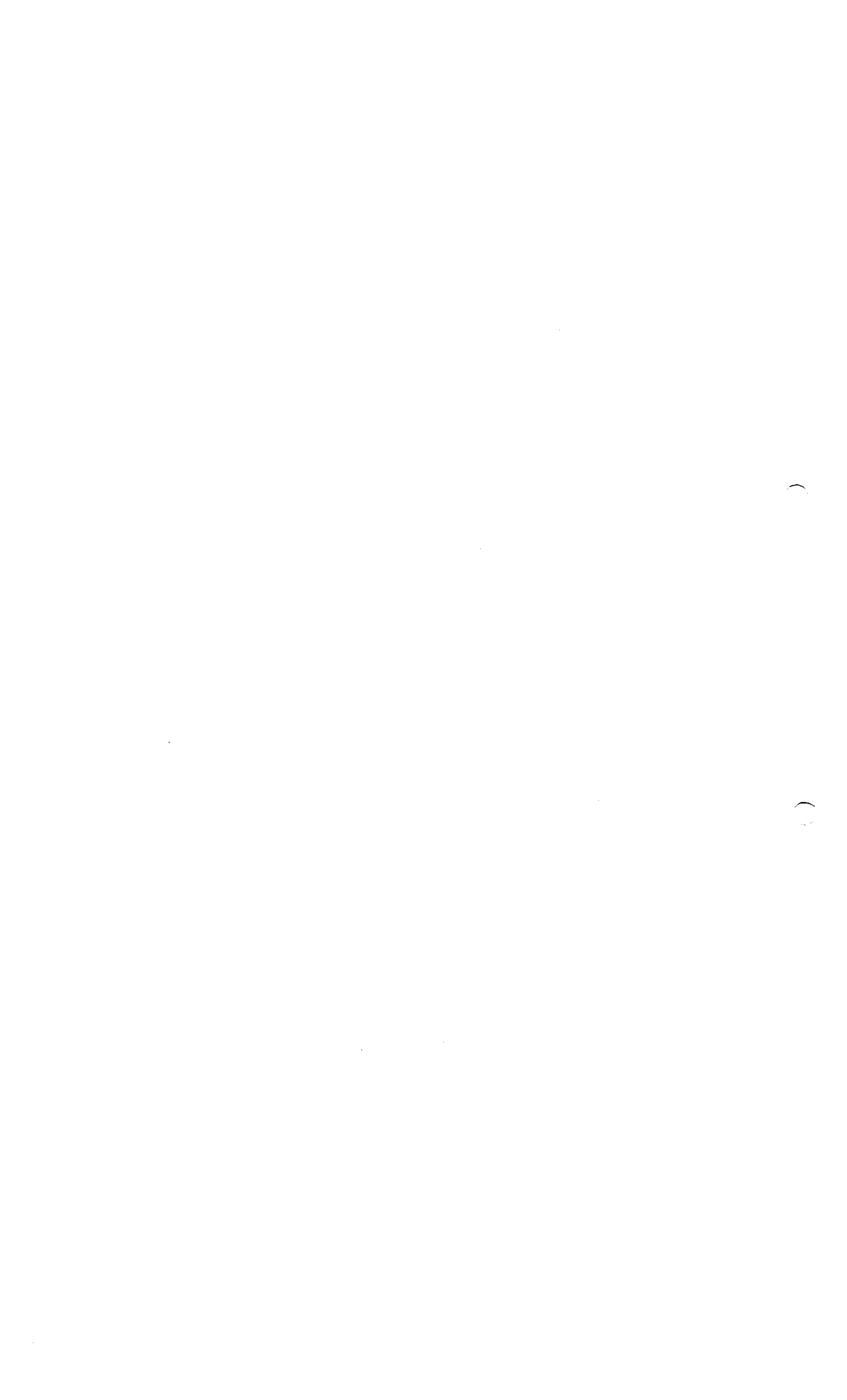


Tabla 7: Análisis de los lotes de producto final a granel de la formulación mejorada (250 L)

Pruebas	Criterios de aceptación	Número de lote		
		FDY01398	FDY01416	FDY01420
Medición de osmolaridad	300-400 mosmol/kg	338	338	336
Contenido de formaldehído libre	≤ 30 µg/mL	3,23	3,34	1,36
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento cuando se realiza la prueba de contaminación bacteriana y fúngica	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos en cobayos	Ausencia de signos o muerte por difteria, toxemia o tétanos	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de sensibilización a la histamina (HSA)	Supervivencia ≥ 95%	100%	100%	100%
Irreversibilidad del toxoide pertúsico	Para información *	100% a +5°C y +37°C	100% a +5°C y +37°C	100% a +5°C y +37°C
PRP no adsorbido	≥ 8 µg/dosis	11,3	10,0	10,5
PRP despolimerizado	≤ 20%	9,1%	3,7%†	7,3%
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico (Rocket)	Para información †	46%	54%	49%
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico (Rocket)	Para información * †	23%	33%	18%
Porcentaje de adsorción de hepatitis B	Para información †	95%	97%	98%
Potencia diftérica (prueba de desafío en cobayos)	Actividad ≥ 30 UI/dosis Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 20 UI/dosis	42 (34-52)	57 (43-82)	76 (57-113)
Potencia tetánica (prueba de desafío en ratones)	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada ≥ 40 IU/dosis	556 (280-853)	584 (413-795)	705 (485-1017)

ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303388

Información confidencial/propietaria
Página 18 de 25

