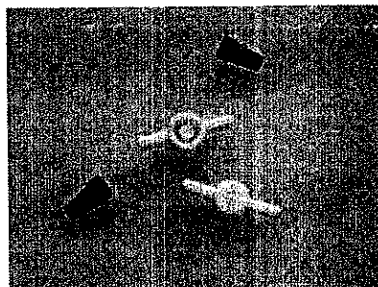
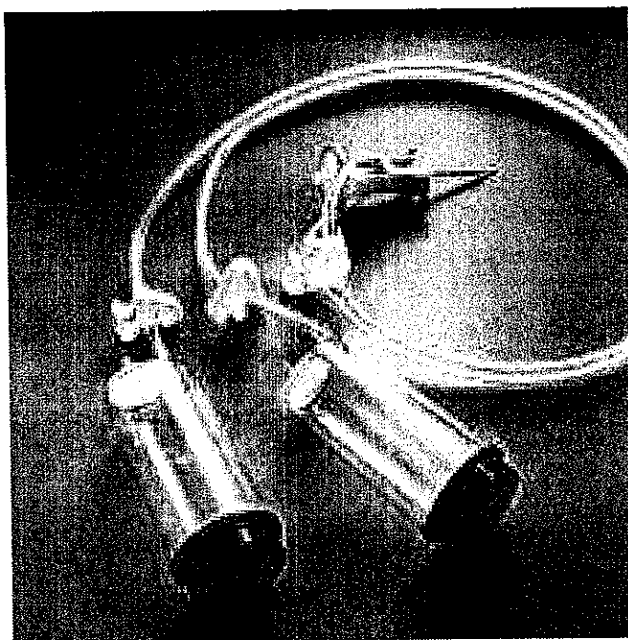
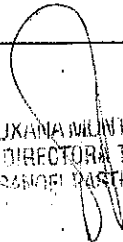




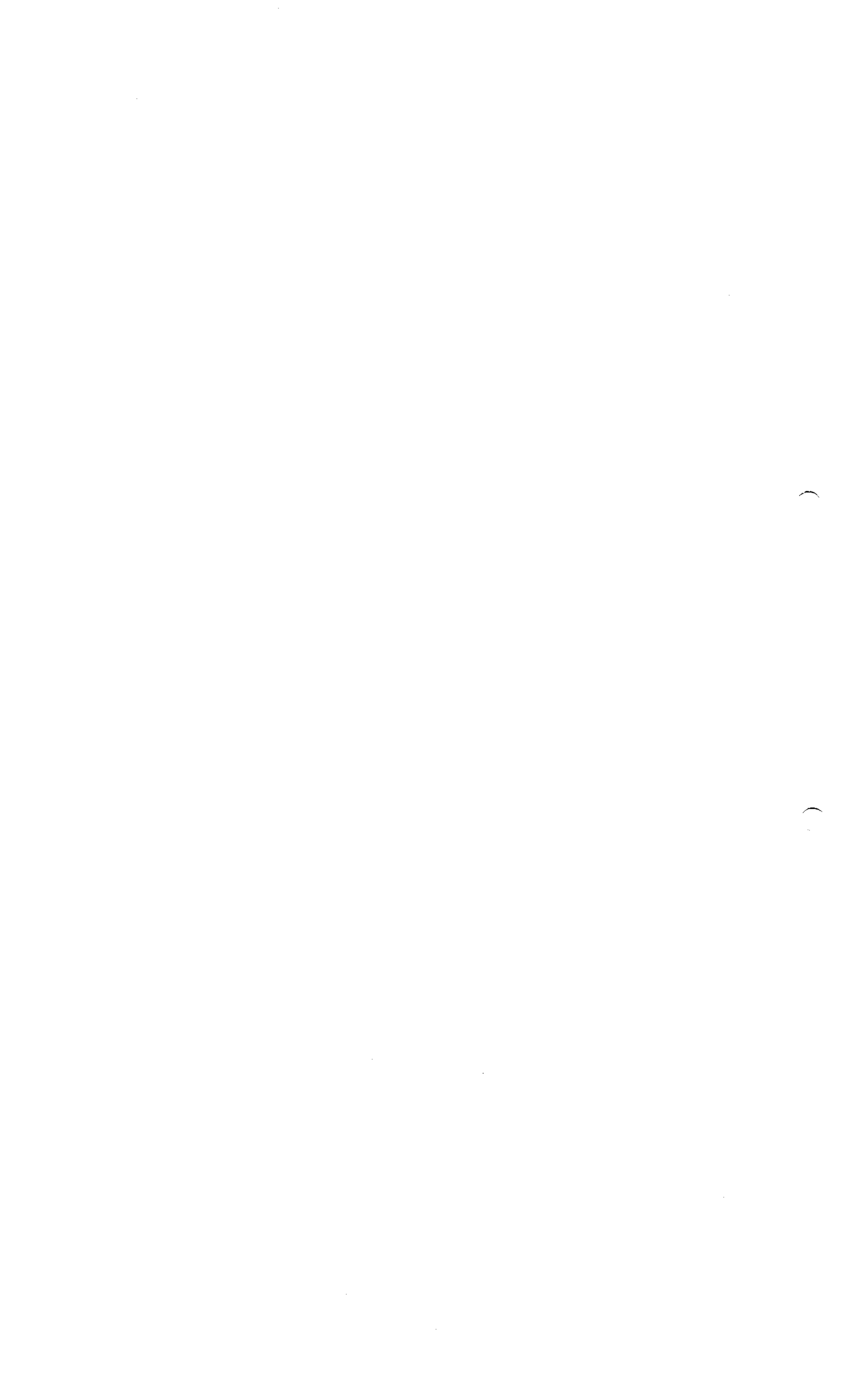
Anexo 2: Fotografía de una cámara de filtración



Información confidencial
Página 19 de 23


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Anexo 3: Hoja de resultado Excel (tio - tripticasa de soja)

Información confidencial / propietaria
Página 20 de 23


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Service: Bactériologie
 Département: ARD EU
 Site: Marcy l'Etoile

FDR_BAC_001/02

sanofi pasteur
 La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.

ESSAI DE STERILITE

Technique n° 110 689 /

Page ... /

N° OF	Edition le : 6 juillet 2010	
Type de demande	Échéance (si stab dev)	Type de tests

Produit		
N° de lot :		Etape:

Echantillonnage reçu (présentation et volume) :		Echantillonnage testé (volume) :	
Reçu le :		Date de l'inoculation :	
		Opérateur :	

	Fournisseur	N° lot + Péréemption
Unité de filtration	MILLIPORE	
Solution de rinçage	BIOMERIEUX	

Si ensemencement direct, nombre de flacons de chaque milieu ensemencés :	Milieu Thioglycolate + résazurine	Milieu Trypticase soja
Volume testé / milieu :	Lot et péréemption:	Lot et péréemption:
	N° immo étuve 30-35 °C 991967	N° immo étuve 20-25 °C 991968

Jour	Date de lecture	Observations + visa	Observations + visa
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

Valide Invalide

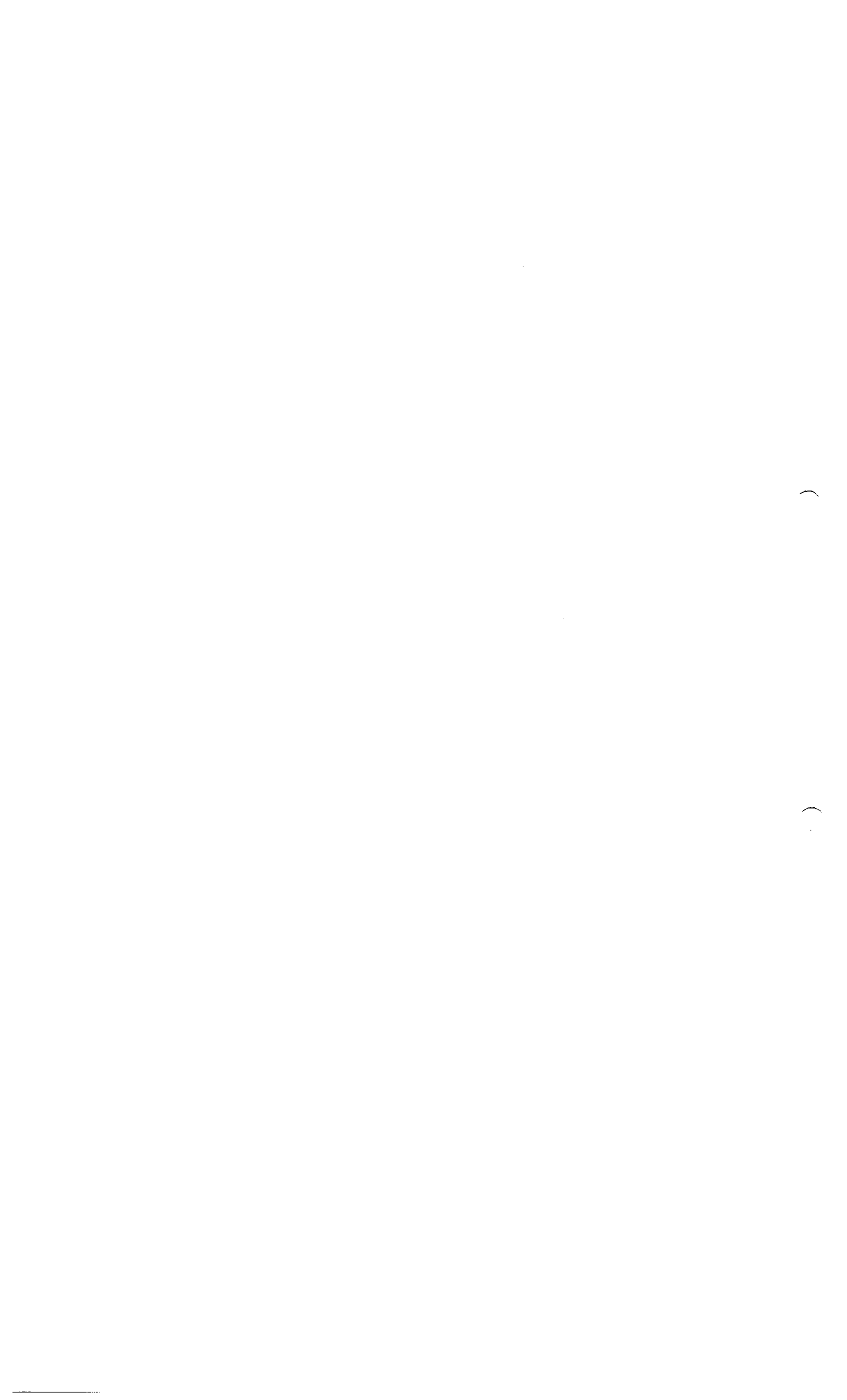
Remarques :

Version du classeur: 2.0	
Version Excel utilisée : 11.0	
Fichier utilisé: O:\Marcy\Indus\Controles Bacterio Developpement\Modèle Feuilles Excel\Modèle Essai de stérilité.xls\Thio-try	
OPERATEUR :	VERIFICATEUR / APPROBATEUR :
DATE:	DATE:
VISA :	VISA :

Información confidencial / propietaria
 Página 21 de 23

OXANA MONTENILLO
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





Anexo 4: Hoja de resultado Excel (tio-tio)

Service: Bactériologie
 Département: ARD EU
 Site: Marcy l'Etoile

FDR_BAC_001/02

sanofi pasteur
 La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.

ESSAI DE STERILITE

Technique n° 110 689 /

Page /

N° OF	Edition le: 6 juillet 2010	
Type de demande	Echéance (si stab dev)	Type de tests

Produit		
N° de lot :		Etape:

Echantillonnage reçu (présentation et volume) :		Echantillonnage testé (présentation et volume) :	
Reçu le :		Date de l'inoculation :	
		Opérateur :	

	Fournisseur	N° lot + Péréemption
Unité de filtration	MILLIPORE	
Solution de rinçage	BIOMERIEUX	

Si ensemencement direct, nombre de flacons de chaque milieu ensemencés :	Milieu Thioglycolate + résazurine	
Volume testé / milieu :	Lot et péréemption:	

	N° immo étuve 30-35 °C 991967	N° immo étuve 20-25 °C 991968	
	Observations + visa	Observations + visa	
Jour	Date de lecture	Observations + visa	Observations + visa
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

Remarques : Valide Invalide

Version du classeur: 2.0	
Version Excel utilisée: 11.0	
Fichier utilisé: O:\MarcyIndus\Controles Bacterio Developpement\Modèle Feuilles Excel\Modèle Essai de stérilité.xls\Thio-tbio	
OPERATEUR :	VERIFICATEUR / APPROBATEUR :
DATE:	DATE:
VISA :	VISA :

Información confidencial / propietaria
 Página 22 de 23

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



Información confidencial / propietaria
Página 23 de 23


ROXANA MONTMILÓN
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



SANOPI PASTEUR 

ANEXO PREGUNTA 3


ROXANA MONTEMILO
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.7.1, Resumen y conclusiones de estabilidad

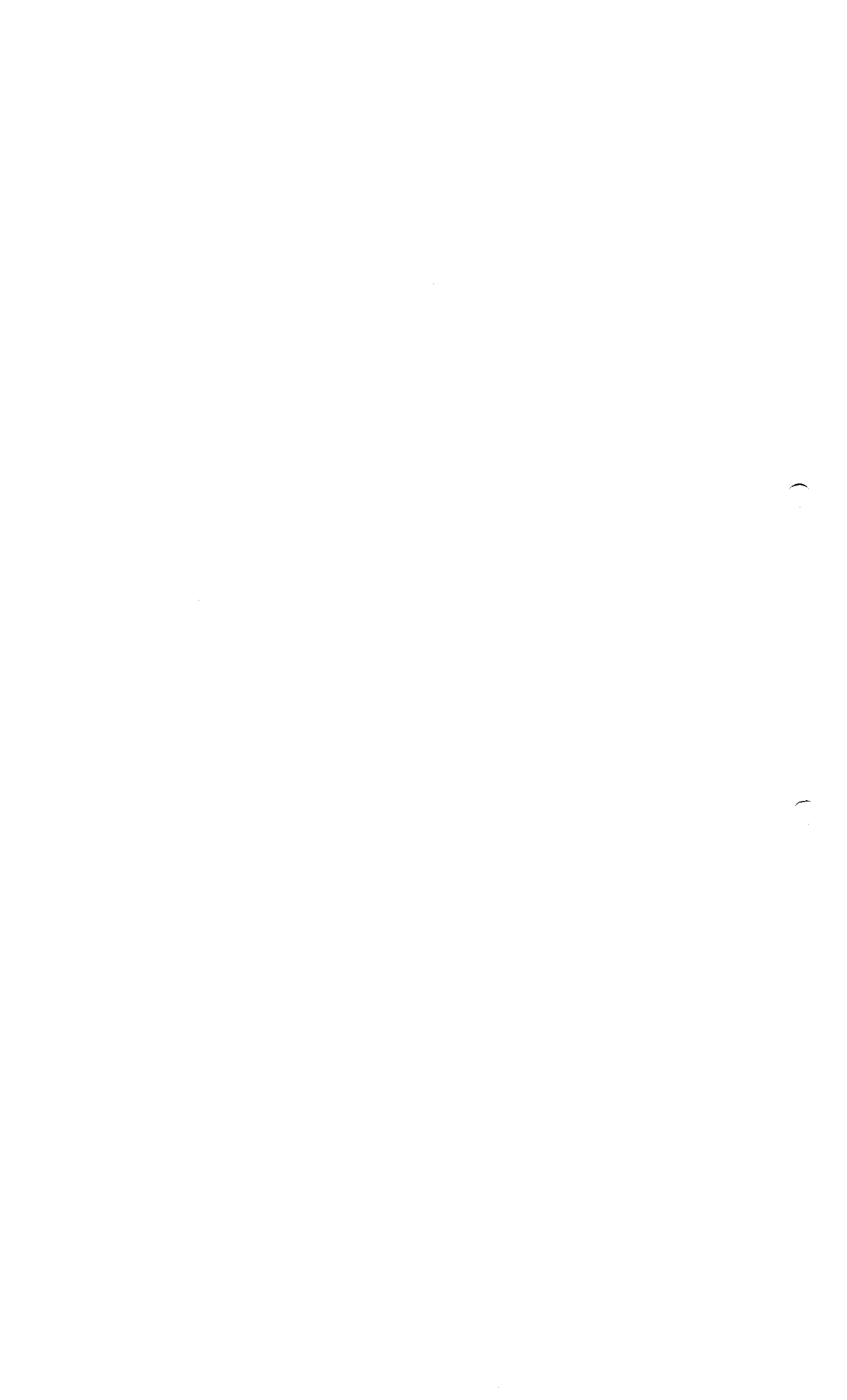
Índice

Lista de tablas	3
Lista de figuras	3
1 Introducción	3
2 Protocolo del estudio	3
2.1 Lotes analizados.....	3
2.2 Parámetros estudiados y criterios de aceptación.....	3
2.2.1 Estudios de caracterización	3
3 Resultados del estudio de estabilidad conforme a la ICH	3
3.1 Estudio de estabilidad 1: condiciones a largo plazo (+5°C ± 3°C durante 36 meses)	3
3.2 Estudio de estabilidad 2: condiciones aceleradas (+25°C ± 2°C durante 6 meses).....	3
3.3 Estudio de estabilidad 3: condiciones aceleradas (+37°C ± 2°C durante 3 meses).....	3
3.4 Impacto del cambio de la referencia	3
3.4.1 Introducción.....	3
3.4.2 Impacto de la antigüedad de la referencia sobre el contenido de HBsAg al momento de la liberación	3
3.4.3 Conclusión.....	3
4 Resultados de los estudios de caracterización de los lotes de la tercera tanda de producción	3
4.1 Peso molecular y tamaño de las partículas	3
4.1.1 Cromatografía de exclusión por tamaño de alta resolución / dispersión de luz	3
4.1.2 Microscopía electrónica.....	3
4.2 Lípidos de la partícula.....	3
4.3 Antigenicidad de la partícula	3
4.4 Estructura secundaria de la proteína S	3
4.5 Estructura terciaria de la proteína S	3



4.5.1 Fluorescencia intrínseca 3
4.5.2 Formación de enlaces disulfuro 3
5 Conclusión general 3


ROXANA MONTEMILONE, DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ, APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad realizados con el antígeno de superficie de la hepatitis B.....3

Tabla 2: Lotes utilizados en los estudios de estabilidad 1, 2 y 3 y estudios de caracterización.....3

Tabla 3: Parámetros de estudio y criterios de aceptación para el estudio de estabilidad 1 del antígeno de superficie de la hepatitis B.....3

Tabla 4: Resumen de los métodos de caracterización utilizados para el seguimiento de la estabilidad.....3

Tabla 5: Resumen de las condiciones de almacenamiento (vida útil declarada a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$).....3





Lista de figuras

Figura 1: Evolución de los resultados de la proporción de contenido de HBsAg según la antigüedad del estándar de referencia de HBsAg.....3



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

1 Introducción

Esta sección presenta los estudios de estabilidad realizados con el principio activo, antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Los estudios de estabilidad se están efectuando con 3 lotes de la tercera tanda de producción de HBsAg utilizados en la validación de la uniformidad.

Se están realizando tres estudios de estabilidad bajo las condiciones de la ICH a fin de documentar y respaldar la vida útil del principio activo:

- Estudio 1: condiciones a largo plazo a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses;
- Estudio 2: condiciones aceleradas a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses;
- Estudio 3: condiciones aceleradas a $+37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 3 meses.

Los tres estudios de estabilidad están completados.

Los detalles de estos estudios de estabilidad se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad realizados con el antígeno de superficie de la hepatitis B

Estudio	Número de lote	Diseño del estudio (condiciones de almacenamiento y momentos de medición)	Estado	Objetivo
Estudio 1	AC004	$+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	Completado	Estudio de estabilidad a largo plazo para respaldar la vida útil del principio activo
	AC005	(T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24 y T36 meses)		
	AC007			
Estudio 2	AC004	$+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	Completado	Estudio de estabilidad para respaldar una investigación en caso de falla o desvío de la temperatura de almacenamiento del principio activo HBsAg y para identificar las características que limitan la calidad
	AC005	(T0, T1, T3 y T6 meses)		
	AC007			
Estudio 3	AC004	$+37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$	Completado	
	AC005	(T0, T1 y T3 meses)		
	AC007			

Los resultados de estos estudios de estabilidad se presentan en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

Además, se han efectuado estudios de caracterización con los mismos tres lotes almacenados a $+5^{\circ}\text{C}$ durante 30 meses y a $+37^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses a fin de documentar la estructura de la partícula de HBsAg.





2 Protocolo del estudio

2.1 Lotes analizados

La información sobre los 3 lotes de validación de la uniformidad de HBsAg incluidos en los estudios de estabilidad y los estudios de caracterización se resume en la Tabla 2.

Tabla 2: Lotes utilizados en los estudios de estabilidad 1, 2 y 3 y estudios de caracterización

Número de lote	Fecha de elaboración	Lugar de elaboración	Tamaño de lote	Sistema de cierre del envase	Uso del lote
AC004	26 dic 2007	Pilar	Industrial: escala de fermentación de 50 litros	Matraces de vidrio (tipo I) sellados con tapas de tereftalato de polibutileno*	Lote de uniformidad
AC005	29 dic 2007	Pilar	Industrial: escala de fermentación de 50 litros	Matraces de vidrio (tipo I) sellados con tapas de tereftalato de polibutileno*	Lote de uniformidad
AC007	22 mar 2008	Pilar	Industrial: escala de fermentación de 50 litros	Matraces de vidrio (tipo I) sellados con tapas de tereftalato de polibutileno*	Lote de uniformidad

* Los estudios de estabilidad se han llevado a cabo con el tamaño de acondicionamiento primario que representa el peor caso.

2.2 Parámetros estudiados y criterios de aceptación

Los parámetros estudiados y los criterios de aceptación se presentan en la Tabla 3 y corresponden a los aplicables al comienzo de los estudios de estabilidad.

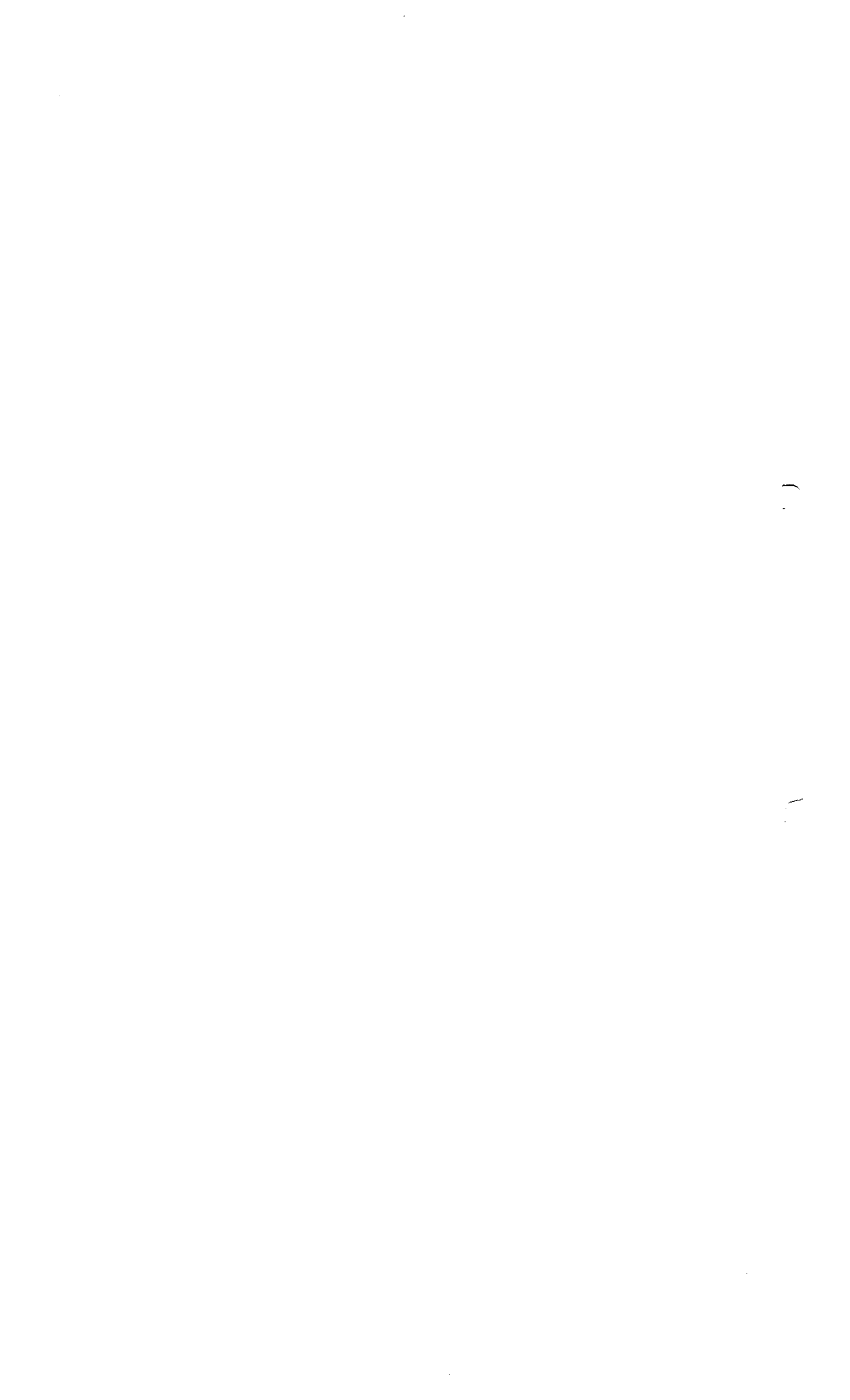




Tabla 3: Parámetros de estudio y criterios de aceptación para el estudio de estabilidad 1 del antígeno de superficie de la hepatitis B

Prueba	Métodos	Criterios de aceptación	Momentos de medición (meses)		
			Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Aspecto	Interno: Comparación visual entre HBsAg y agua purificada	Solución opalescente, levemente turbia y amarillenta	T0 – T3 – T6 – T9 – T12 – T18 – T24 – T36	T0 – T1 – T3 – T6	T0 – T1 – T3
Medición de pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual Determinación potenciométrica	6,0 – 8,0*			
Contenido proteico	Ph. Eur. 2.5.33 (método 2), edición actual Método de Lowry	0,75 – 1,75 mg/ml*			
Contenido de HBsAg†	Interno: ELISA Rhein Biotech (RB)	≥ 0,7 mg de HBsAg/mg de proteínas totales			
Pureza	Interno: SDS-PAGE en condiciones reductoras (tinción con azul de Coomassie)	≥ 95%			
Porcentaje de monómero libre de HBsAg	Interno: SDS-PAGE en condiciones no reductoras (tinción con azul de Coomassie)	≤ 3%			
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual Filtración por membrana	Ausencia de crecimiento microbiano	T0 – T36	NR‡	NR

* Criterios de aplicación aplicables al momento de realizarse los estudios de estabilidad; actualmente son otros.

† El estándar de referencia para el contenido de HBsAg se cambió en T24 para los lotes AC004 y AC005, en T18 meses para el lote AC007 y en T36 meses para todos los lotes (vea la sección 3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia).

‡ 'NR' equivale a No realizado.

Los parámetros de estudio aplicados durante los estudios de estabilidad están basados en las pruebas de liberación (vea la sección 3.2.S.4.1 Especificación) salvo los referidos a carbohidratos y lípidos, dado que son impurezas relacionadas con el proceso que no se espera que evolucionen con el tiempo.

Los lípidos no formaban parte de los estudios de estabilidad de la ICH; no obstante, se hizo un seguimiento de la proporción lípidos/proteínas totales y la oxidación de los lípidos (hexanal) en los estudios de caracterización.

