



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

La información sobre los estándares o materiales de referencia se presenta en los capítulos siguientes. Se incluyen ejemplos de certificado de análisis si están disponibles.

1 Estándar de referencia de albúmina de suero bovino

El estándar de referencia utilizado para determinar el contenido proteico mediante el método de Lowry es un material de referencia de estándar de albúmina de suero bovino (BSA) proporcionado por el NIST (Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías) de los Estados Unidos de América o cualquier otra organización oficial. Este estándar internacional para la determinación de las proteínas se compra con un certificado de análisis que indica la concentración proteica certificada. La temperatura de almacenamiento es de entre +2°C y +8°C.

Un ejemplo del certificado de análisis se presenta al final de esta sección.

2 Estándar de referencia para la sacarosa

El estándar de referencia utilizado para determinar el contenido de carbohidratos es un material de referencia de estándar de sacarosa en polvo proporcionado por el NIST (Instituto Nacional de Estándares y Tecnologías) de los Estados Unidos de América o cualquier otra organización oficial.

Dado que el estándar de referencia de la EDQM (Dirección Europea sobre la Calidad de los Medicamentos) para la sacarosa en polvo se utiliza sólo para la identificación, no está disponible ningún título específico. Por este motivo no se utiliza el estándar de referencia de la EDQM.

La temperatura de almacenamiento es de entre +20°C y +25°C.

Un ejemplo del certificado de análisis se presenta al final de esta sección.

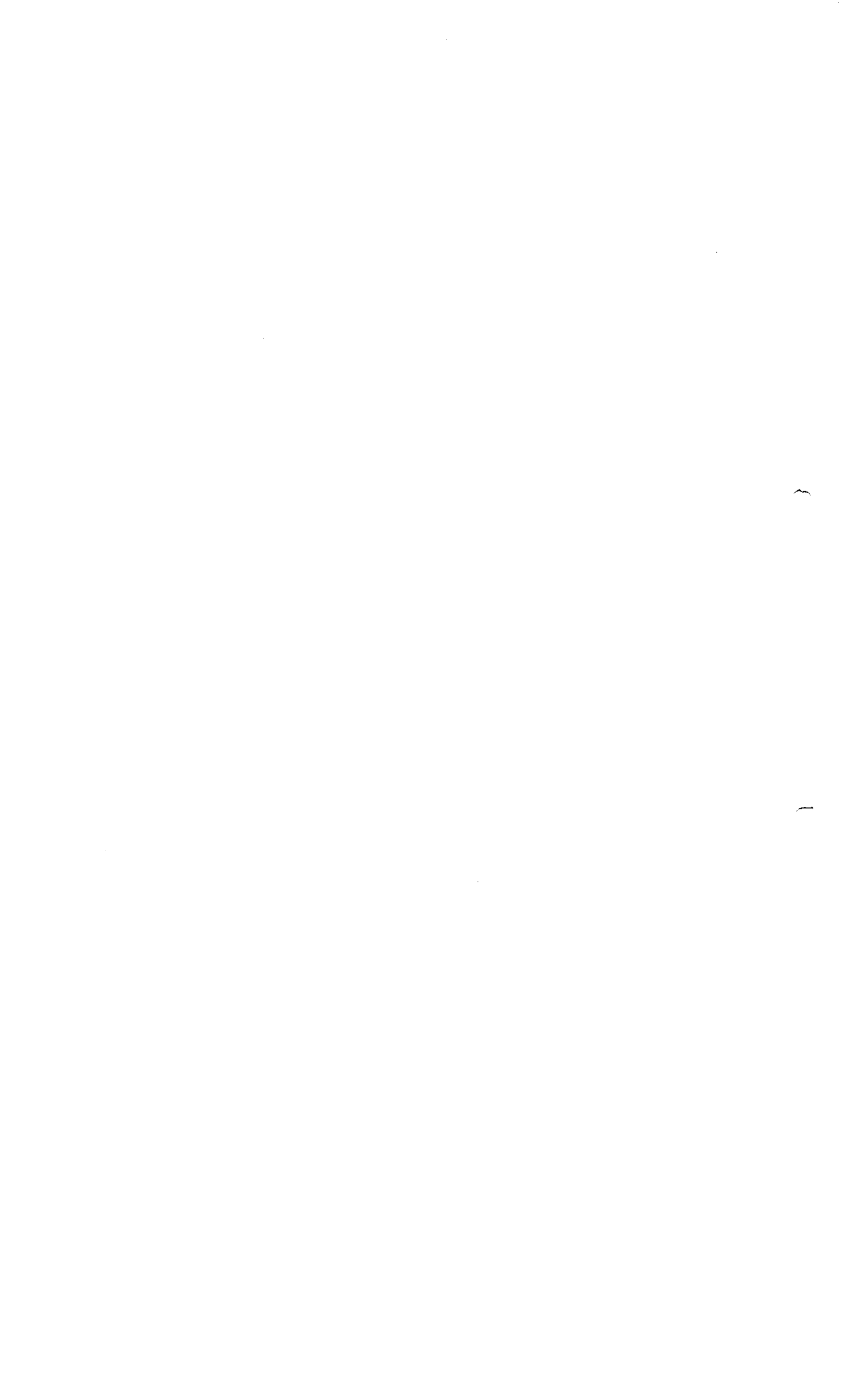
3 Material de referencia para los lípidos

El material de referencia empleado para la prueba de contenido de lípidos es un aceite de oliva altamente refinado, de baja acidez, suministrado por un proveedor externo. La temperatura de almacenamiento es de entre +20°C y +25°C.

Un ejemplo del certificado de análisis se presenta al final de esta sección.

4 Estándar de referencia interna de HBsAg

De acuerdo con la recomendación de la OMS, *el estándar de referencia que se utilice para hallar el contenido de HBsAg en el antígeno purificado puede ser un granel representativo de contenido conocido de HBsAg y proteínas o un preparado altamente purificado de HBsAg de contenido conocido de HBsAg y proteínas.*





De acuerdo con la monografía 1056 de la Ph. Eur.: “la cantidad y especificidad del HBsAg se determina por comparación con el estándar internacional para el subtipo ad de HBsAg o una referencia interna”.

Dado que el estándar internacional es adsorbido, no es representativo del HBsAg de sanofi pasteur. Por este motivo, el estándar de referencia actual utilizado para determinar el contenido de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y para la identificación mediante ELISA es un estándar de referencia interno que cumple con la revisión del informe TRS 786 Anexo 2 de la OMS adoptado por el ECBS en octubre de 2010 y con los requisitos de la monografía 1056 de la Farmacopea Europea.

El título de las dos primeras referencias (RA07/00 y L039) utilizadas durante el desarrollo se determinó mediante calibración respecto de un lote de vacuna GenHevac.

En cuanto al tercer estándar de referencia (AA004), su título se definió mediante la determinación del contenido proteico total (método de Lowry) y la pureza, de la siguiente manera:

$$\text{Título} = \text{contenido proteico} \times \text{pureza (\%)} / 100$$

Se prefiere este cálculo absoluto, dado que está basado en métodos ortogonales independientes del método ELISA en sí.

4.1 Estándar de referencia RA07/00

4.1.1 Preparación y uso del estándar de referencia

La referencia RA07/00 se elaboró el 28 de marzo de 2000 en la planta de Caaguazú siguiendo el proceso de elaboración de Rhein Biotech (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración).

La referencia se almacenó a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y se monitoreó utilizando gráficos de control.

Este estándar de referencia se utilizó en el análisis ELISA Monolisa Plus para lo siguiente:

- Estudio de estabilidad de los lotes de la primera tanda de producción L006, L008 y L009 hasta el momento de medición de 24 meses;
- Liberación de los lotes L004 a L048.

4.1.2 Calificación del estándar de referencia

El estándar de referencia se liberó de acuerdo con las especificaciones vigentes en ese momento.

Esta referencia se calibró respecto de un lote de la vacuna GenHevac; el título obtenido con 12 determinaciones mediante el análisis ELISA Monolisa Plus fue de 7,76 mg/ml.

El contenido proteico (método de Lowry) era de 1,54 mg/ml.





4.2 Estándar de referencia L039

4.2.1 Preparación y uso del estándar de referencia

La referencia L039 se elaboró el 20 de mayo de 2003 en la planta de Caaguazú siguiendo el proceso de elaboración de los lotes de la primera tanda de producción (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración). Esta referencia se caracterizó utilizando métodos analíticos distintos.

La referencia se almacenó a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y se monitoreó utilizando gráficos de control.

Este estándar de referencia se utilizó en el análisis ELISA Monolisa Plus para lo siguiente:

- Estudio de estabilidad de los lotes de la primera tanda de producción L006, L008 y L009 a partir del momento de medición de 30 meses;
- Estudio de estabilidad de los lotes de la segunda tanda de producción AA001, AA002 y AA003 hasta los 23 meses;
- Liberación de los lotes de la primera tanda de producción L049 a L055;
- Liberación de los lotes de la segunda tanda de producción AA001 a AA010.

Este estándar de referencia se utilizó en el análisis ELISA Rhein Biotech para lo siguiente:

- Estudio de estabilidad de los lotes de la segunda tanda de producción AA001, AA002 y AA003 a partir los 24 meses.

4.2.2 Calificación del estándar de referencia

El estándar de referencia se liberó de acuerdo con las especificaciones vigentes en ese momento.

Esta referencia se calibró respecto de un lote de la vacuna GenHevac; el título obtenido con 14 determinaciones mediante el análisis ELISA Monolisa Plus fue de 6,11 mg/ml.

El contenido proteico (método de Lowry) era de 1,38 mg/ml.

4.3 Estándar de referencia AA004

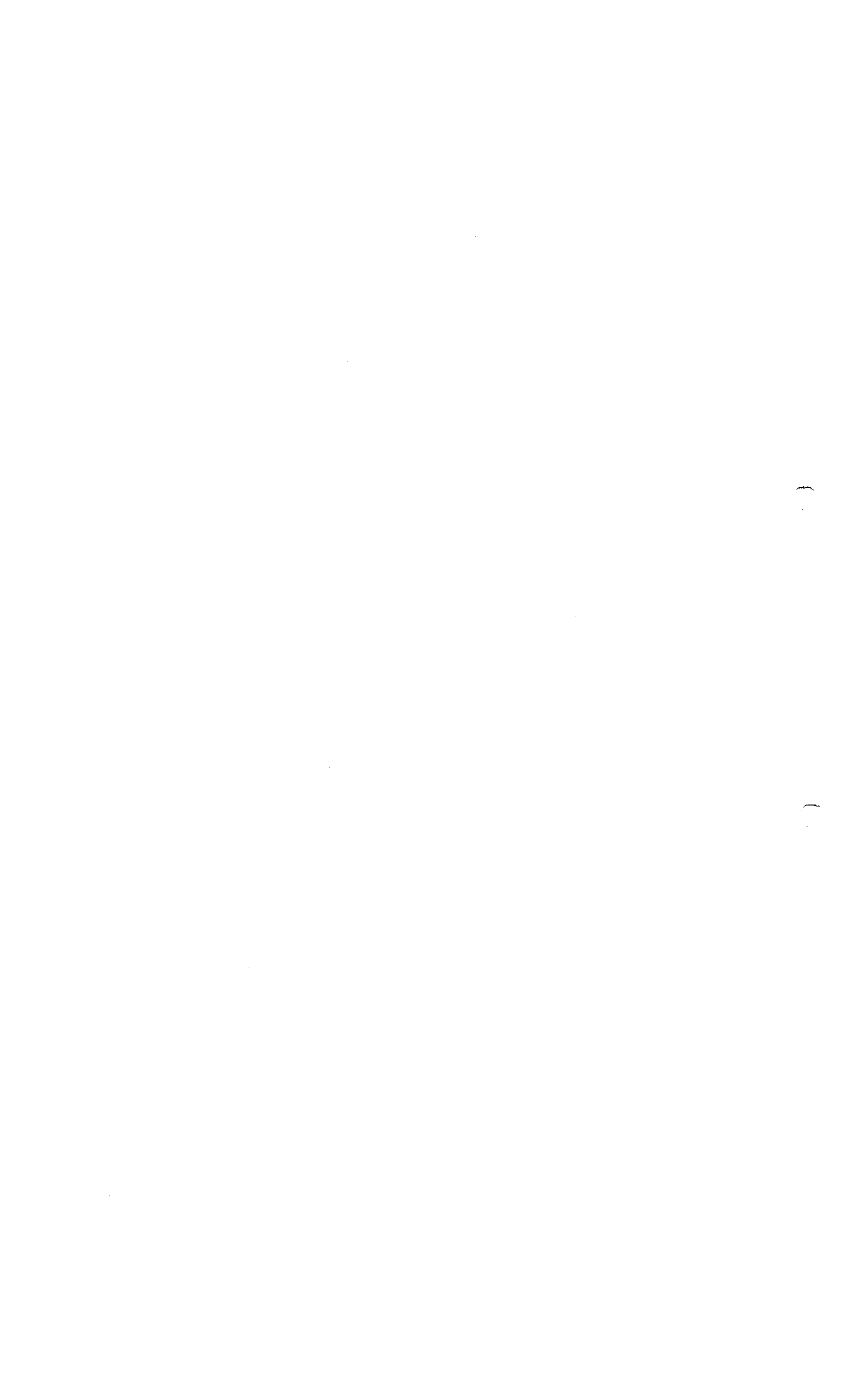
4.3.1 Preparación y uso del estándar de referencia

La referencia AA004 se elaboró el 08 de junio de 2005 en la planta de Pilar siguiendo el proceso de elaboración de los lotes de la segunda tanda de producción (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración).

Este lote estaba incluido en un lote de Hexaxim utilizado en un estudio clínico de fase III.

La referencia se almacenó a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y se monitoreó utilizando gráficos de control.

Este estándar de referencia se utilizó en el análisis ELISA Rhein Biotech para lo siguiente:





- Estudio de estabilidad de los lotes de la tercera tanda de producción AC004 y AC005 hasta el momento de medición de 18 meses y del lote de la tercera tanda de producción AC007 hasta el momento de medición de 12 meses;
- Liberación de los lotes de la tercera tanda de producción AC001 a AC046.

4.3.2 Calificación del estándar de referencia

4.3.2.1 Calibración

El estándar de referencia se liberó de acuerdo con las especificaciones vigentes en ese momento.

El título de la referencia se obtuvo considerando los datos de proteínas totales (método de Lowry; promedio de 18 resultados = 1,398 mg/ml) y pureza (promedio de 10 resultados = 97,17%):

$$\text{Título} = \text{Lowry} \times \text{pureza}/100 = 1,36 \text{ mg/ml}$$

4.3.2.2 Caracterización

Se desarrollaron diversos métodos bioquímicos, inmunoquímicos y biofísicos para caracterizar y documentar la partícula de HBsAg, como se describe en la sección 3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características. En base al conocimiento adquirido a partir de todos los datos de caracterización, seleccionamos los parámetros clave para que se documenten de todos los estándares de referencia a fin de caracterizar todos los aspectos del antígeno de HBs relacionados con la estructura primaria (aminoácidos y secuencia N-terminal), estructura secundaria (contenido de hélice α) y estructura terciaria (fluorescencia intrínseca, enlaces disulfuro) de la proteína S y la estructura de la partícula (composición de lípidos, tamaño y antigenicidad).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los resultados obtenidos con el estándar de referencia AA004.





Tabla 1: Caracterización del lote AA004

Características	Método	Resultado
Tamaño de la partícula	Microscopía electrónica	21-25 nm
Composición de lípidos de la partícula	Gravimetría	0,82 µg de lípidos totales/µg de proteínas totales
	Ensayo del fósforo	0,54 µg de fosfolípidos/µg de proteínas totales
	GLC	Ácidos grasos totales: 0,74 µg de ácidos grasos totales/µg de proteínas totales Ácidos grasos libres: 0,04 µg de ácidos grasos libres/µg de proteínas totales Esteroles totales: 0,002 µg de esteroles totales/µg de proteínas totales Triglicéridos: 0,01 µg de triglicéridos/µg de proteínas totales Composición de ácidos grasos: mayoría de ácidos grasos no saturados C18:1 (34,0%) y C18:2 (25,7%)
Antigenicidad de la partícula	Resonancia de plasmones superficiales	RF-1 Mab: $k_a 7,3 \cdot 10^3 M^{-1} s^{-1}$ $k_d 2,9 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ $KD 4,1 \cdot 10^{-8} M$
Estructura primaria de la proteína S (integridad de la secuencia N-terminal)	Secuenciación N-terminal	Integridad de N-terminal confirmada
Estructura primaria de la proteína S (secuencia AA)	MS/MS	Secuencia AA teórica confirmada
Estructura secundaria de la proteína S (contenido de la hélice α)	Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier	59,8% hélice α
Estructura terciaria de la proteína S	Fluorescencia intrínseca	Emisión máxima: 332 nm
Estructura terciaria de enlaces disulfuro de la proteína S (cuantificación de tioles libres)*	Método de Ellman	Tioles libres/proteína S (sin SDS): 0,19 Tioles libres/proteína S (con SDS): 0,26

* El análisis se realizó 22 meses después de la producción del lote, dado que el método no estaba disponible en este momento.


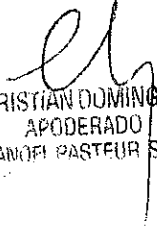
4.4 Estándar de referencia AC012

4.4.1 Preparación y uso del estándar de referencia

La referencia AC012 se elaboró el 03 de mayo de 2008 en la planta de Pilar siguiendo el proceso de elaboración de los lotes de la tercera tanda de producción (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración).

Este lote estaba incluido en un lote de Hexaxim utilizado en un estudio clínico de fase III.

La referencia se almacena a $+5^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$ y se monitorea utilizando gráficos de control.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





Este estándar de referencia se utilizó en el análisis ELISA Rhein Biotech para lo siguiente:

- Estudio de estabilidad a +5°C de los lotes de la tercera tanda de producción AC004 y AC005 a partir del momento de medición de 24 meses y del lote de la tercera tanda de producción AC007 a partir del momento de medición de 18 meses;
- Liberación de los lotes de la tercera tanda de producción AC047 a AC106.

4.4.2 Calificación del estándar de referencia

4.4.2.1 Calibración

El estándar de referencia se liberó de acuerdo con las especificaciones vigentes en ese momento.

El título se obtuvo considerando los datos de proteínas totales (método de Lowry; promedio de 28 resultados = 1,47 mg/ml) y pureza (promedio de 18 resultados = 97,7%).

$$\text{Título} = \text{Lowry} \times \text{pureza}/100 = 1,44 \text{ mg/ml}$$

4.4.2.2 Caracterización

Se aplicó el mismo paquete de caracterización definido en el párrafo 4.3.2.2 para la caracterización del lote AC0012.

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los resultados obtenidos con el estándar de referencia AC012.



Tabla 2: Caracterización del lote AC012

Características	Método	Resultado
Tamaño de la partícula	Microscopía electrónica	21-25 nm
Composición de lípidos de la partícula	Gravimetría	0,94 µg de lípidos totales/µg de proteínas totales
	Ensayo del fósforo	0,49 µg de fosfolípidos/µg de proteínas totales
	GLC	Ácidos grasos totales: 0,65 µg de ácidos grasos totales/µg de proteínas totales Ácidos grasos libres: 0,06 µg de ácidos grasos libres/µg de proteínas totales Esteroles totales: 0,003 µg de esteroles totales/µg de proteínas totales Triglicéridos: 0,02 µg de esteroles totales/µg de proteínas totales Composición de ácidos grasos: mayoría de ácidos grasos no saturados C18:1 (32,4%) y C18:2 (29,3%)
Antigenicidad de la partícula	Resonancia de plasmones superficiales	RF-1 Mab: $k_a 1,7 \cdot 10^4 M^{-1} s^{-1}$ $k_d 2,4 \cdot 10^{-4} s^{-1}$ $KD 1,4 \cdot 10^{-8} M$
Estructura primaria de la proteína S (integridad de la secuencia N-terminal)	Secuenciación N-terminal	Integridad de N-terminal confirmada
Estructura primaria de la proteína S (secuencia AA)	MS/MS	Secuencia AA teórica confirmada
Estructura secundaria de la proteína S (contenido de la hélice α)	Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier	59,6% hélice α
Estructura terciaria de la proteína S	Fluorescencia intrínseca	Emisión máxima: 334 nm
Estructura terciaria de la proteína S: enlaces disulfuro (cuantificación de los tioles libres)	Método de Ellman	Tioles libres/proteína S (sin SDS): 0,39 Tioles libres/proteína S (con SDS): 0,53

4.5 Estándar de referencia AC079

4.5.1 Preparación y uso del estándar de referencia

La referencia AC079 se elaboró el 02 de junio de 2010 en la planta de Pilar siguiendo el proceso de elaboración de los lotes de la tercera tanda de producción.

La referencia se almacena a $+5^{\circ}C \pm 3^{\circ}C$ y se monitorea utilizando gráficos de control.

Este estándar de referencia se utilizó para el estudio de estabilidad de los lotes de la tercera tanda de producción AC004, AC005 y AC007 en el momento de medición de T36 meses y comienza a utilizarse para el control de los lotes a partir de la temporada de elaboración 2011 (liberación del lote AC107 y subsiguientes).





4.5.2 Calificación del estándar de referencia

4.5.2.1 Calibración

El estándar de referencia se liberó de acuerdo con las especificaciones vigentes en ese momento.

El título se obtuvo considerando los datos de proteínas totales (método de Lowry; promedio de 30 resultados = 1,53 mg/ml) y pureza (promedio de 18 resultados = 97,4%).

$$\text{Título} = \text{Lowry} \times \text{pureza}/100 = 1,49 \text{ mg/ml}$$

4.5.2.2 Caracterización

Se aplicó el mismo paquete de caracterización definido en el párrafo 4.3.2.2 para la caracterización del lote AC0079.

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los resultados obtenidos con el estándar de referencia AC0079.

Tabla 3: Caracterización del lote AC0079

Características	Método	Resultado
Tamaño de la partícula	Microscopía electrónica	21-25 nm
Composición de lípidos de la partícula	Gravimetría	1,03 µg de lípidos totales/µg de proteínas totales
	Ensayo del fósforo	0,61 µg de fosfolípidos/µg de proteínas totales
	GLC	Ácidos grasos totales: 0,58 µg de ácidos grasos totales/µg de proteínas totales Ácidos grasos libres: 0,04 µg de ácidos grasos libres/µg de proteínas totales Esteroles totales: 0,003 µg de esteroles totales/µg de proteínas totales Triglicéridos: 0,02 µg de esteroles totales/µg de proteínas totales Composición de ácidos grasos: mayoría de ácidos grasos no saturados C18:1 (33,6%) y C18:2 (31,7%)
Antigenicidad de la partícula	Resonancia de plasmones superficiales	RF-1 Mab: $k_a 9,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ $k_d 1,2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ $KD 1,2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$
Estructura primaria de la proteína S (integridad de la secuencia N-terminal)	Secuenciación N-terminal	Integridad de N-terminal confirmada
Estructura primaria de la proteína S (secuencia AA)	MS/MS	Secuencia AA teórica confirmada
Estructura secundaria de la proteína S (contenido de la hélice α)	Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier	61,4% hélice α
Estructura terciaria de la proteína S	Fluorescencia intrínseca	Emisión máxima: 333 nm
Estructura terciaria de enlaces disulfuro de la proteína S (cuantificación de tioles libres)	Método de Ellman	Tioles libres/proteína S (sin SDS): 0,29
		Tioles libres/proteína S (con SDS): 0,50



4.6 Procedimiento para calificar nuevos estándares

Un nuevo lote que se utilice como estándar de referencia debe ser un lote que cumpla con todas las pruebas de liberación y se califique de la siguiente manera.

4.6.1 Calibración de un estándar de referencia

La calibración de un nuevo estándar de referencia se lleva a cabo mediante un método absoluto. Tomando en cuenta un promedio del contenido de proteínas totales (método de Lowry) y el promedio correspondiente de pureza, el título de una nueva referencia se determina de la siguiente manera:

$$\text{Título del estándar de referencia} = \text{Contenido de proteínas totales (Lowry)} \times \text{pureza}/100$$

4.6.2 Caracterización de un estándar de referencia

En base al conocimiento adquirido a partir de todos los datos de caracterización (vea la sección 3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características), se seleccionaron los parámetros clave para que se documenten de todos los estándares de referencia a fin de caracterizar todos los aspectos del antígeno de HBs relacionados con la estructura primaria (aminoácidos y secuencia N-terminal), estructura secundaria (contenido de hélice α) y estructura terciaria (fluorescencia intrínseca, enlaces disulfuro) de la proteína S y la estructura de la partícula (composición de lípidos, tamaño y antigenicidad).

Por consiguiente, cada lote que se utilice como estándar de referencia debe caracterizarse de la siguiente manera:

Tabla 4: Características de un estándar de referencia

Características	Método
Tamaño de la partícula	Microscopía electrónica
Composición de lípidos de la partícula	Gravimetría
	Ensayo del fósforo
	GLC
Antigenicidad de la partícula	Resonancia de plasmones superficiales
Estructura primaria de la proteína S (integridad de la secuencia N-terminal)	Secuenciación N-terminal
Estructura primaria de la proteína S (secuencia AA)	MS/MS
Estructura secundaria de la proteína S (contenido de la hélice α)	Espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier
Estructura terciaria de la proteína S	Fluorescencia intrínseca
Estructura terciaria de la proteína S: enlaces disulfuro (cuantificación de los tioles libres)	Método de Ellman

Los métodos se enumeran a modo de ejemplo. Pueden utilizarse métodos equivalentes.





4.6.3 Condiciones de almacenamiento

Los estándares de referencia deben almacenarse a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y utilizarse durante no más de 30 meses (misma vida útil que el producto).

5 Material de referencia marcador de bajo peso molecular

Se utiliza un marcador de bajo peso molecular (LMW), proporcionado por un proveedor externo, en el estudio SDS-PAGE, en condiciones reductoras y no reductoras, con tinción con azul de Coomassie, a fin de determinar el peso molecular de las distintas bandas de HBsAg (monómero, dímero y trímero). La temperatura de almacenamiento es de entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$.

Un ejemplo del certificado de análisis se presenta al final de esta sección.

6 Material de referencia para las endotoxinas

El material de referencia usado para el contenido de endotoxinas bacterianas es un polvo liofilizado de endotoxinas de *E. coli* adquirido a un proveedor externo estadounidense. La potencia de esta referencia se determina respecto de un estándar de referencia internacional siguiendo el método descrito en la guía sobre la validación de la prueba de lisado de amebocitos de *Limulus* publicada por la FDA de EE.UU.

La solución se almacena a entre $+2^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$ una vez reconstituida.

Un ejemplo del certificado de análisis se presenta al final de esta sección.



SANOPI PASTEUR 

ANEXO PREGUNTA 4


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOPI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOPI PASTEUR S.A.



Sección 3.2.P.8.1, Resumen y conclusiones de estabilidad

Índice

Lista de tablas	2
Lista de figuras	2
1 Introducción	2
2 Producto final a granel	2
2.1 Protocolo del estudio de estabilidad del producto final a granel (estudio 1).....	2
2.1.1 Lotes analizados	2
2.1.2 Pruebas y criterios de aceptación.....	2
2.2 Resultados de los estudios de estabilidad del producto final a granel	2
2.2.1 Estudio de estabilidad 1: Producto final a granel de Marcy l'Etoile (+5°C ± 3°C durante 9 meses).....	2
3 Producto llenado	2
3.1 Producto llenado almacenado en jeringas monodosis (estudios 2 y 3).....	2
3.1.1 Protocolos de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en jeringas monodosis	2
3.1.1.1 Lotes analizados	2
3.1.1.2 Pruebas y criterios de aceptación	2
3.1.2 Resultados de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en jeringas monodosis	2
3.1.2.1 Estudio 2: Producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación inicial.....	2
3.1.2.2 Estudio 3: Producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación optimizada.....	2
3.1.2.3 Conclusión general de los estudios de estabilidad con el producto llenado almacenado en jeringas monodosis.....	2
3.2 Producto llenado almacenado en viales monodosis.....	2
3.2.1 Protocolo de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en viales monodosis	2
3.2.1.1 Lotes analizados	2
3.2.1.2 Pruebas y criterios de aceptación	2
3.2.2 Resultados de los estudios de estabilidad del producto llenado almacenado en viales monodosis	2



3.2.2.1	Estudio 4: Producto llenado en Anagni con la formulación inicial	2
3.2.2.2	Estudio 5: Producto llenado en Val de Reuil con la formulación optimizada	2
3.2.2.3	Conclusión general de los estudios de estabilidad con el producto llenado almacenado en viales monodosis	2
4	Justificación de los criterios de aceptación de la vida útil	2
4.1	PRP despolimerizado	2
4.1.1	Metodología	2
4.1.2	Análisis estadístico	2
4.1.2.1	Modelo no lineal	2
4.1.2.2	Límites superiores unilaterales del 99 %	2
4.1.3	Resultados	2
4.2	Porcentaje de adsorción, hepatitis B (ELISA)	2
4.2.1	Metodología	2
4.2.2	Análisis estadístico	2
4.2.2.1	Modelo no lineal	2
4.2.2.2	Límites inferiores unilaterales del 99 %	2
4.2.3	Resultados	2
5	Conclusión general	2



Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad	2
Tabla 2: Lotes analizados para el estudio de estabilidad de producto final a granel de Marcy l'Etoile (estudio 1)	2
Tabla 3: Pruebas de estabilidad y criterios de aceptación para el producto final a granel de Marcy l'Etoile (estudio 1)	2
Tabla 4: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación inicial (estudio de estabilidad 2).....	2
Tabla 5: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Marcy l'Etoile con la formulación optimizada (estudio de estabilidad 3).....	2
Tabla 6: Pruebas de estabilidad y criterios de aceptación para el producto llenado en Marcy l'Etoile realizadas con la formulación inicial y la formulación optimizada (estudios de estabilidad 2 y 3)	2
Tabla 7: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Anagni con la formulación inicial (estudio 4).....	2
Tabla 8: Lotes analizados para el estudio de estabilidad realizado con producto llenado en Val de Reuil con la formulación optimizada (estudio 5)	2
Tabla 9: Pruebas de estabilidad y criterios de aceptación para el producto llenado en Anagni y Val de Reuil realizadas, respectivamente, con la formulación inicial y la formulación optimizada (estudios de estabilidad 4 y 5)	2
Tabla 10: Lotes utilizados para establecer los criterios de aceptación del PRP despolimerizado	2
Tabla 11: Valores de previsión y límites superiores unilaterales del 99 % del PRP despolimerizado al momento del vencimiento	2
Tabla 12: Lotes utilizados para establecer los criterios de aceptación del porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	2
Tabla 13: Valores de previsión y límites inferiores unilaterales del 99 % del porcentaje de adsorción de la hepatitis B al final de la vida útil.....	2
Tabla 14: Resumen de los datos de estabilidad de respaldo.....	2



Lista de figuras

- Figura 1: Datos del PRP despolimerizado junto con la línea de cinética y los límites superiores unilaterales del 99 %2
- Figura 2: Porcentaje de adsorción de la hepatitis B, datos con la formulación inicial junto con la línea de cinética y el límite inferior unilateral del 99 %.....2

