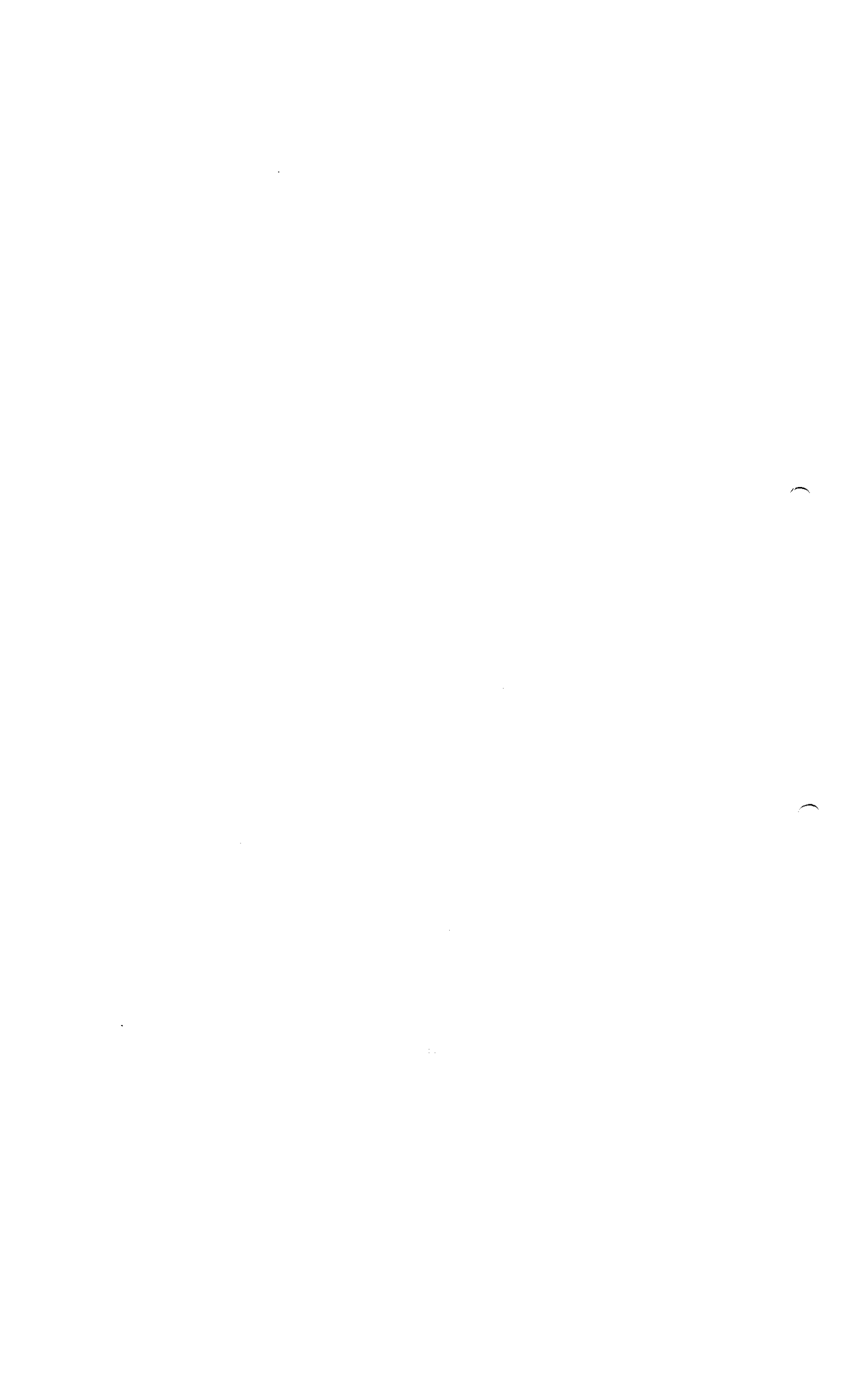


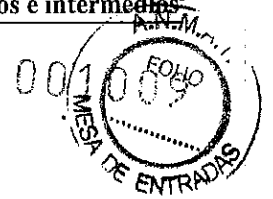
6 Sistema de cierre del envase

La composición del sistema de cierre del envase para los intermedios almacenados se detalla en la tabla 28.

Tabla 28: Composición del sistema de cierre del envase para almacenar los intermedios

Producto	Sistema de cierre del envase
Proteína tetánica concentrada	Envase de vidrio con tapón de goma o de polipropileno





7 Estabilidad

7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

7.1.1 Protocolo del estudio

El estudio de estabilidad del intermedio CTP se resume en la tabla 29.

Tabla 29: Panorama del estudio de estabilidad de la CTP

	Proteína tetánica concentrada (CTP)
Objetivo	Respaldar la vida útil de la CTP a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$
Pruebas	Contenido de nitrógeno proteico Razón DO_{280}/DO_{260} Contenido de fósforo Contenido de formaldehído residual libre Título de floculación Pureza antigénica Distribución del tamaño molecular Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica Irreversibilidad del toxoide tetánico* Toxicidad específica* Prueba de pirógenos
Diseño del estudio	Número de lotes: 3 Estudio a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ Calendario (meses): T0, T1, T2, T3, T6, T9, T12 y T15
Estado	Completado

* Pruebas y criterios de aceptación en vigor cuando se inició el estudio de estabilidad.

7.1.2 Diseño del estudio

Se evaluó la estabilidad de tres lotes de proteína tetánica concentrada analizando el producto almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante un período de 15 meses. Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 30.

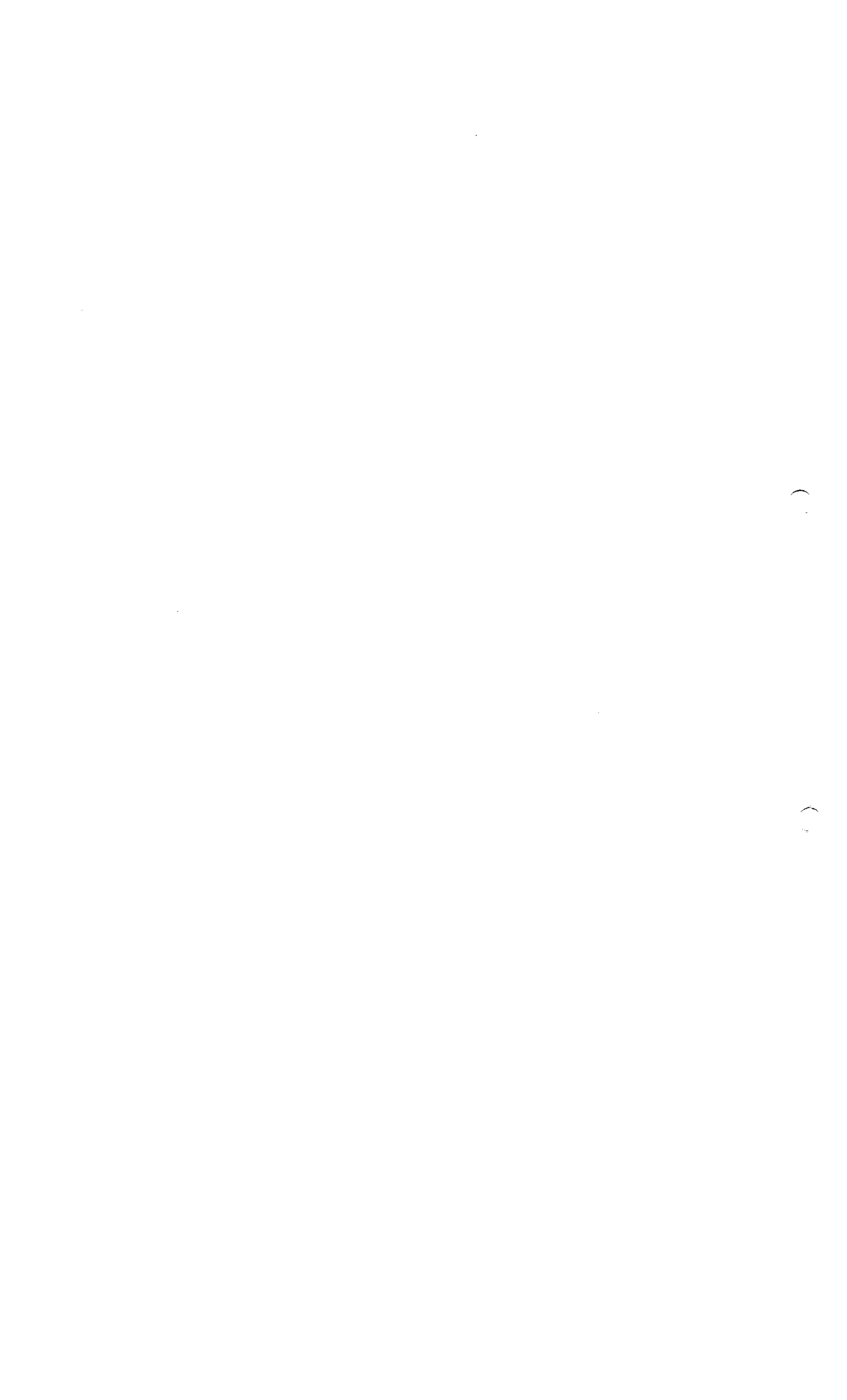




Tabla 30: Información general del producto de los lotes de CTP

Nombre del producto	Proteína tetánica concentrada		
Número de lote	FA023808	FA024805	FA024806
Tipo de lote	Lotes industriales		
Envase	Viales de vidrio para imitar las condiciones normales de almacenamiento.		

7.1.3 Pruebas seleccionadas y criterios de aceptación

Las pruebas seleccionadas y sus respectivos criterios de aceptación corresponden a los aplicados para el control de liberación (vea el capítulo 1).

La ausencia de toxina (toxicidad específica) y la prueba de irreversibilidad del toxoide se dividen en dos análisis: toxicidad específica e irreversibilidad del toxoide, pero corresponden a los mismos métodos que se proporcionan en el capítulo 2.9. Cuando se realizó el estudio de estabilidad, se separaron estas pruebas. Ahora, como se indica en el capítulo 1, ambas pruebas se han reunido para el control de liberación. Vea la justificación en el capítulo 5.

7.1.4 Métodos analíticos

Los procedimientos analíticos aplicados a los estudios de estabilidad de la CTP se presentan en el capítulo 1

Los datos de validación de los procedimientos analíticos se presentan en el capítulo 3.

7.1.5 Discusión

- Características fisicoquímicas

Todos los resultados cumplen con las especificaciones cuando el producto a granel se almacena durante 15 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

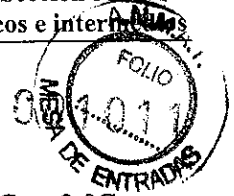
Se observa un aumento del contenido de formaldehído residual con el tiempo, el cual corresponde a la liberación del formaldehído no unido de manera covalente a las proteínas. Sin embargo, todos los resultados obtenidos para este parámetro siguen siendo menores que los de las especificaciones. Más aún, a pesar de la liberación de formaldehído, no se observó reversión del toxoide ya que los resultados de las pruebas de toxicidad específica cumplen con las especificaciones durante el período estudiado.

Se observa una disminución del porcentaje de monómeros durante el período estudiado. No obstante, todos los resultados de los tres lotes cumplen con las especificaciones tras 15 meses de almacenamiento.

- Pruebas de pureza

El título de floculación y la pureza antigénica permanecen estables a lo largo del período estudiado.





- Pruebas de seguridad

Los lotes permanecen estables a lo largo de los 15 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ y todos los resultados obtenidos en la prueba de pirógenos cumplen con las especificaciones.

7.1.6 Conclusión

Aunque los resultados obtenidos muestran la estabilidad de la CTP durante 15 meses de almacenamiento, se seleccionó una vida útil de 12 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

7.2 Datos de estabilidad

Los resultados obtenidos para los 3 lotes se presentan en la tabla 31, en la tabla 32, y en la tabla 33.



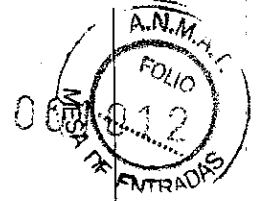
sanofi pasteur
 Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 31: Resultados de estabilidad para la CTP almacenada a +5 °C ±3 °C: Lote FA023808

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para cálculo	5,45	4,94	NP*	5,55	5,26	5,09	5,37	5,54
Razón DO ₂₈₀ /DO ₂₆₀	≥ 1,3	1,83	1,86	NP	1,83	1,81	1,83	1,81	1,83
Contenido de fósforo	< 1,5 µg/mg de proteína	< 0,04	< 0,04	NP	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
Contenido de formaldehído residual libre	< 10 µg/mg de proteína	0,66	1,02	NP	1,40	2,06	2,22	2,20	2,22
Título de floculación	Para cálculo (Lf/mL)	10 000	10 000	NP	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	1835	2024	NP	1802	1901	1965	1862	1986
Distribución del tamaño molecular	≥ 50 % de monómeros	64,3	62,2	NP	60,5	56,7	53,5	53,5	50,6
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	NP	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple con la Ph. Eur. (Δ temperatura ≤ +1,15 °C para la prueba en 3 conejos)	(0,00 - 0,10 - 0,00) 0,10	(0,15 - 0,05 - 0,00) 0,20	NR	(0,15 - 0,00 - 0,00) 0,15	(0,00 - 0,05 - 0,40) 0,45	(0,05 - 0,05 - 0,05) 0,15	(0,015 - 0,00 - 0,00) 0,05	(0,00 - 0,00 - 0,35) 0,35

NR: No realizada

ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
 CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





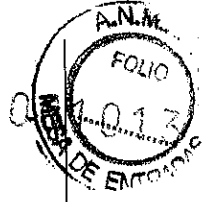
sanofi pasteur
 Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

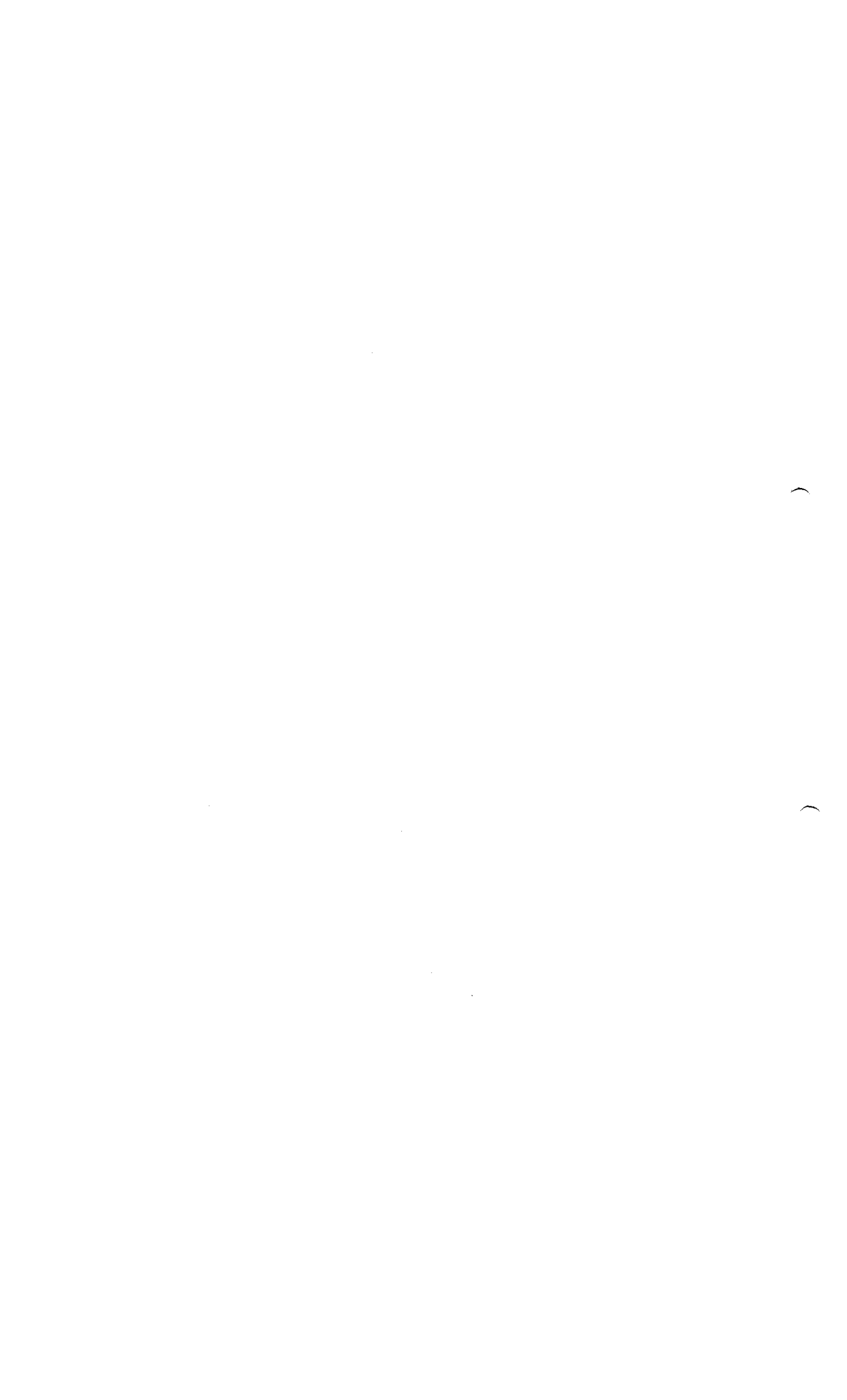
Tabla 32: Resultados de estabilidad para la CTP almacenada a +5 °C ±3 °C: Lote FA024805

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para cálculo	4,70	4,75	4,86	4,71	4,75	4,68	4,63	4,51
Razón DO ₂₈₀ /DO ₂₆₆	≥ 1,3	1,88	1,91	1,85	1,85	1,87	1,85	1,90	1,82
Contenido de fósforo	< 1,5 µg/mg de proteína	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
Contenido de formaldehído residual libre	< 10 µg/mg de proteína	0,69	1,02	1,35	1,69	2,08	2,27	2,36	2,48
Título de floculación	Para cálculo (Lf/ml)	9750	9000	9000	9000	9750	9750	9750	9750
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	2074	1895	1852	1911	2053	2083	2106	2162
Distribución del tamaño molecular	≥ 50 % de monómeros	62,7	62,9	61,1	58,7	57,1	54,6	53,0	51,2
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple con la Ph. Ent. (Δ temperatura ≤ +1,15 °C para la prueba en 3 conejos)	(0,00 - 0,40 - 0,00) 0,40	(0,15 - 0,00 - 0,05) 0,20	(0,00 - 0,10 - 0,05) 0,15	(0,02 - 0,25 - 0,05) 0,50	(0,05 - 0,05 - 0,00) 0,10	(0,00 - 0,00 - 0,00) 0,00	(0,00 - 0,20 - 0,10) 0,30	(0,35 - 0,25 - 0,25) 0,85

TOXANA MONTIEL
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





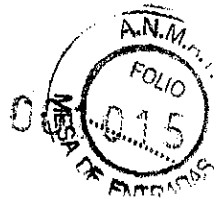
sanofi pasteur
 Granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* tipo b

Tabla 33: Resultados de estabilidad para la CTP almacenada a +5 °C ±3 °C: Lote FA024806

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para cálculo	4,31	4,38	4,29	4,37	4,27	4,14	4,46	4,26
Razón DO ₂₈₀ /DO ₂₆₀	≥ 1,3	1,82	1,85	1,89	1,86	1,87	1,84	1,83	1,94
Contenido de fósforo	< 1,5 µg/mg de proteína	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04	< 0,04
Contenido de formaldehído residual libre	< 10 µg/mg de proteína	1,64	1,16	1,21	1,50	2,00	2,20	2,20	2,46
Título de floculación	Para cálculo (Lf/mL)	8750	8750	8750	8750	8750	8750	8750	8750
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	2030	1998	2040	2002	2049	2114	1962	2054
Distribución del tamaño molecular	≥ 50 % de monómeros	65,0	64,9	64,3	62,8	60,9	57,0	55,9	54,7
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad específica	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	No se observan síntomas tetánicos y hay por lo menos 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple con la Ph. Eur. (Δ temperatura ≤ +1,15 °C para la prueba en 3 conejos)	(0,40 - 0,15 - 0,20) 0,75	(0,00 - 0,00 - 0,40) 0,40	(0,00 - 0,05 - 0,15) 0,20	(0,00 - 0,05 - 0,00) 0,05	(0,00 - 0,45 - 0,05) 0,50	(0,05 - 0,00 - 0,15) 0,20	(0,35 - 0,25 - 0,20) 0,80	(0,25 - 0,35 - 0,05) 0,65


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






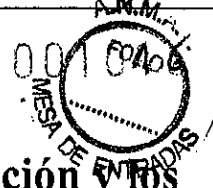
3.2.S.2.2

Definición de Lote(s) y de la Escala - HBsAg


ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.S.2.2, Descripción del proceso de elaboración y los controles del proceso

Panorama del proceso de elaboración, Definición de lote y escala

Índice

Lista de figuras	2
1 Panorama del proceso de elaboración.....	3
2 Definición de lotes y escala	4
2.1 Definición del tamaño del lote.....	4
2.2 Sistema de numeración de lotes.....	4





Lista de figuras

Figura 1: Panorama de la producción del HBsAg 3
Figura 2: Sistema de numeración de lotes: Ejemplo 4


ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

1 Panorama del proceso de elaboración

El antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) se produce mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante que utiliza la cepa recombinante K3/8-1 de *Hansenula polymorpha*. Las principales etapas del proceso de producción del HBsAg son el cultivo y cosecha celular (etapa 1), purificación (etapa 2) y maduración (etapa 3).

El diagrama de flujo de la Figura 1 presenta un panorama del proceso de elaboración.

Figura 1: Panorama de la producción del HBsAg

