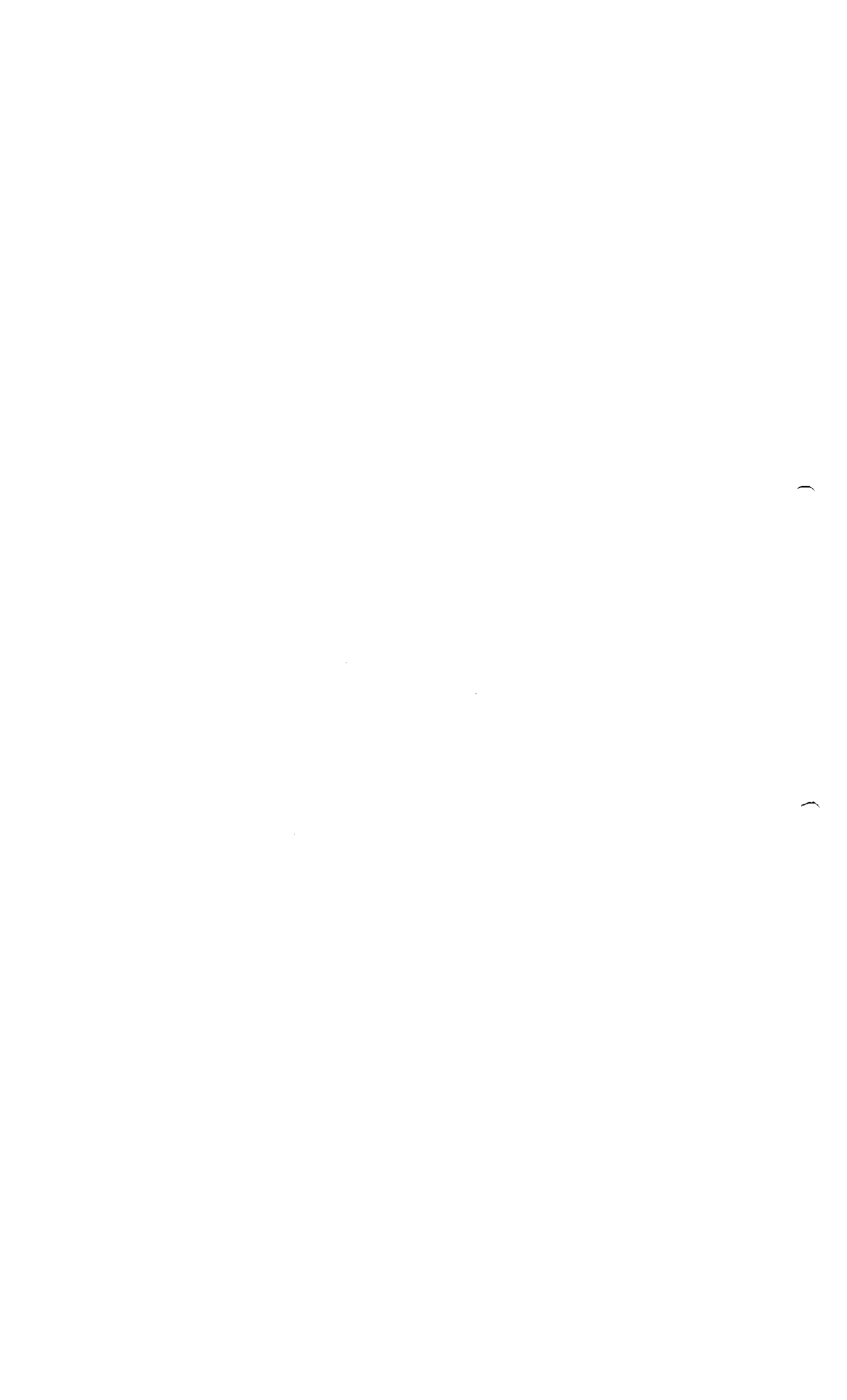




| Objetivo de la revisión | |
|--------------------------------|--|
| Párrafo | Modificaciones (precisar la razón si fuera necesario) |
| Todo el documento | Puesta en formato eDoc de los números de documento y paso a versión 2 del protocolo Q_0134899 |
| § 3.2 Documento Sanofi Pasteur | Supresión del documento Q_0135840: documento inactivado luego del paso a versión 2 del plan de validación Q_0128904 Paso a versión 2 del protocolo Q_0134899 y del plan de validación Q_0128904 |
| § 6 Conclusión | Actualización de la conclusión luego del paso a versión 2 del plan de validación Q_0128904 |

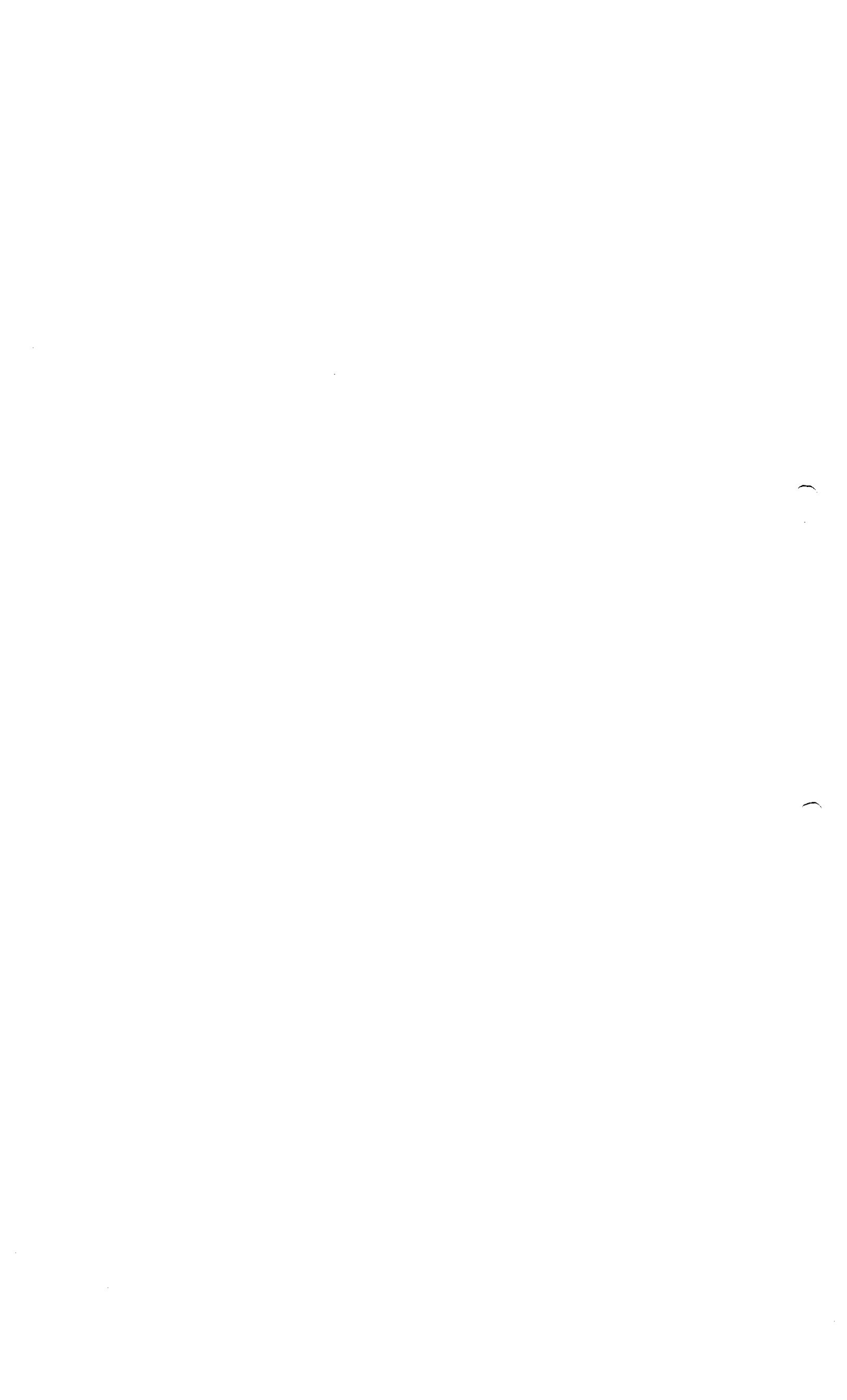




Índice

| | |
|---|-----------|
| Lista de Cuadros..... | 4 |
| Lista de Anexos..... | 4 |
| Lista de Abreviaturas..... | 4 |
| 1 INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| 2 OBJETIVO..... | 5 |
| 3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA..... | 5 |
| 3.1 Normas, estándares..... | 5 |
| 3.2 Documento Sanofi Pasteur..... | 5 |
| 4 ANÁLISIS DE LOS DATOS..... | 6 |
| 5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 6 |
| 5.1 Herramientas matemáticas..... | 6 |
| 5.2 Datos estudiados..... | 6 |
| 5.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 sobre la esterilidad del Monovalente..... | 6 |
| 5.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 sobre el bioburden..... | 7 |
| 5.5 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 sobre la conformidad en endotoxinas del monovalente..... | 8 |
| 6 CONCLUSIÓN..... | 10 |

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Lista de Cuadros

- Cuadro 1: Cantidad de lotes en función del tiempo de almacenamiento del PZ1 y del bioburden...7
- Cuadro 2: Conformidad en endotoxinas en función del tiempo de almacenamiento del PZ1.....9

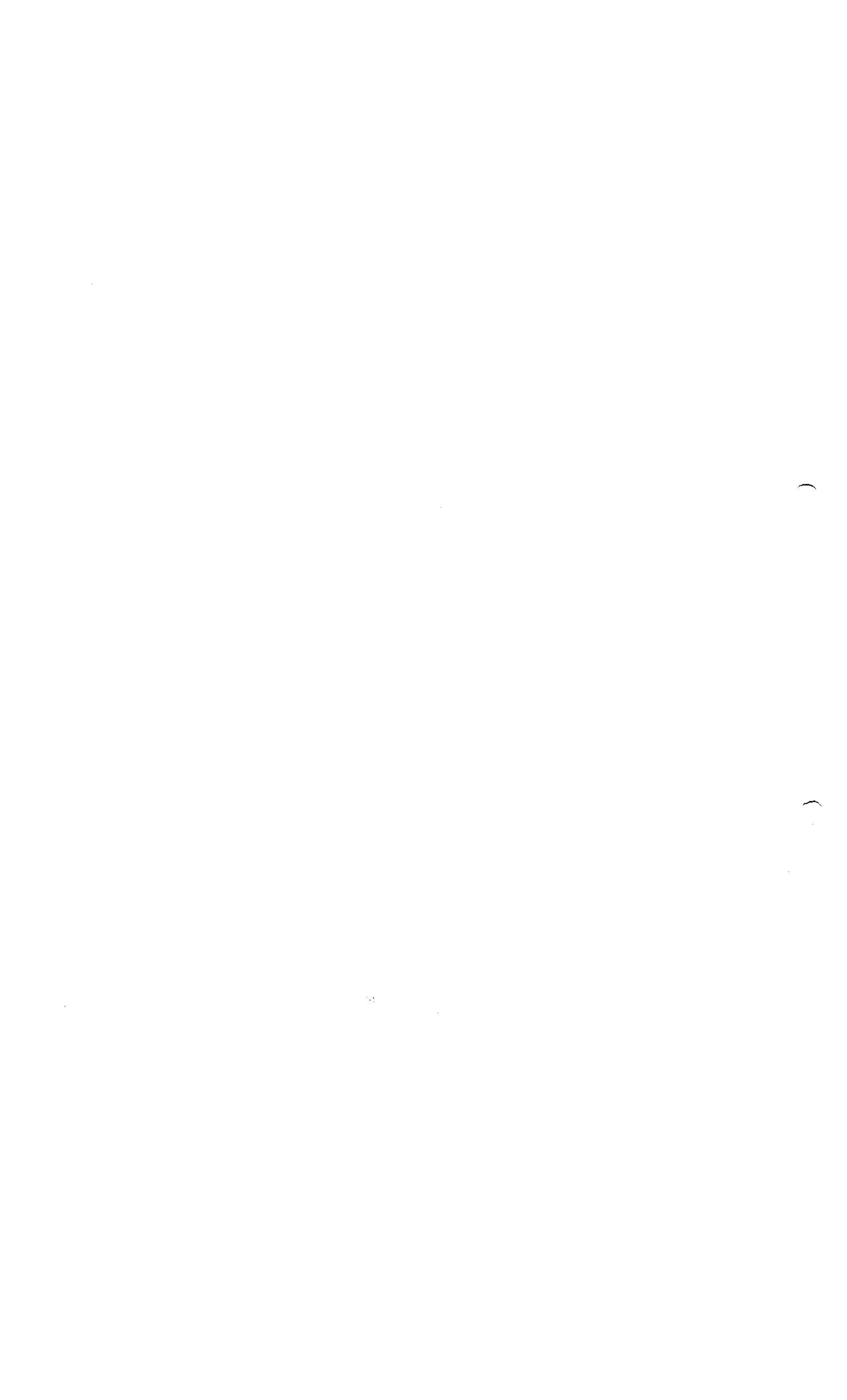
Lista de Anexos

- Anexo 1: Test Khi2: Recuento de gérmenes en función de los tiempos de almacenamiento (1 página) 11

Lista de Abreviaturas

- MV Granel Monovalente (*Monovalent Vrac*)
- HN Hemisferio Norte
- HS Hemisferio Sur
- PZ1 Pool de las fracciones recolectadas en la 1^{era} fase de centrifugación zonal (Etapa 10)

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





1 INTRODUCCIÓN

Este reporte sigue la ejecución del protocolo de validación retrospectiva de los tiempos de almacenamiento de productos intermedios del proceso de fabricación del antígeno de la gripe (Q_0134899).

El proceso de fabricación del antígeno de la gripe está marcado por etapas donde los productos intermedios se conservan en $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ entre 12 y 96 horas.

El presente reporte de validación va a permitir evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento en la etapa 11 del pool PZ1 sobre el Monovalente Gripe.

2 OBJETIVO

El impacto del tiempo de almacenamiento se evaluará en los parámetros bacteriológicos del producto (esterilidad, endotoxinas y bioburden) en los siguientes tiempos de almacenamiento:

- <24 horas, tiempo normal de espera entre las etapas 11 y 12;
- 36 horas, un día completo y una noche;
- 60 horas, dos días completos y una noche;
- 84 horas, tres días completos y una noche.

3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

3.1 Normas, estándares

- *Current Good Manufacturing Practices (cGMP)*
- *Bonnes Pratiques de Fabrication 2007/1bis (Buenas prácticas de fabricación)*, en especial:
 - Tomo 4: Validación retrospectiva (Europa).
- *PDA technical report N° 42 on Process Validation (2005)*

3.2 Documento Sanofi Pasteur

| | |
|---------------|---|
| GQD GQ_000750 | <i>Manufacturing process validation;</i> |
| Q_0054226/6.0 | Proceso de validación en el sitio de Val de Reuil; |
| Q_0128904/2.0 | Plan de validación del almacenamiento de los productos intermedios – Proceso de Fabricación del antígeno de la gripe; |
| Q_0114216/1.0 | Fórmulas y algoritmos de cálculo de tests estadísticos surgidos de métodos paramétricos; |





- Q_0134899/2.0 Validación retrospectiva de los tiempos de almacenamiento de los productos intermedios – Proceso de fabricación del antígeno gripal.
- Q_0127945/1.0 Control del riesgo microbiológico en el proceso de fabricación de la Grael Monovalente de la vacuna antigripal (*Monovalent Vrac*).

4 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron recolectados durante operaciones de producción en condiciones operativas estándar y conformes a los instructivos vigentes. El período estudiado se ubica entre HS02 y HN05. La organización del tiempo de trabajo es 5d/7d, durante este período involucra tiempos de almacenamiento importantes (fin de semana más días no trabajados). Más allá de 2005, estos tiempos importantes ya no están presentes a causa de una organización en 7d/7d.

Los datos se procesan con el programa “Jump” y se representan en forma de histogramas.

5 ANÁLISIS DES RESULTADOS

5.1 Herramientas matemáticas

Las herramientas matemáticas utilizadas para el análisis de los datos se definen en el protocolo Q_0134899/2.0.

5.2 Datos estudiados

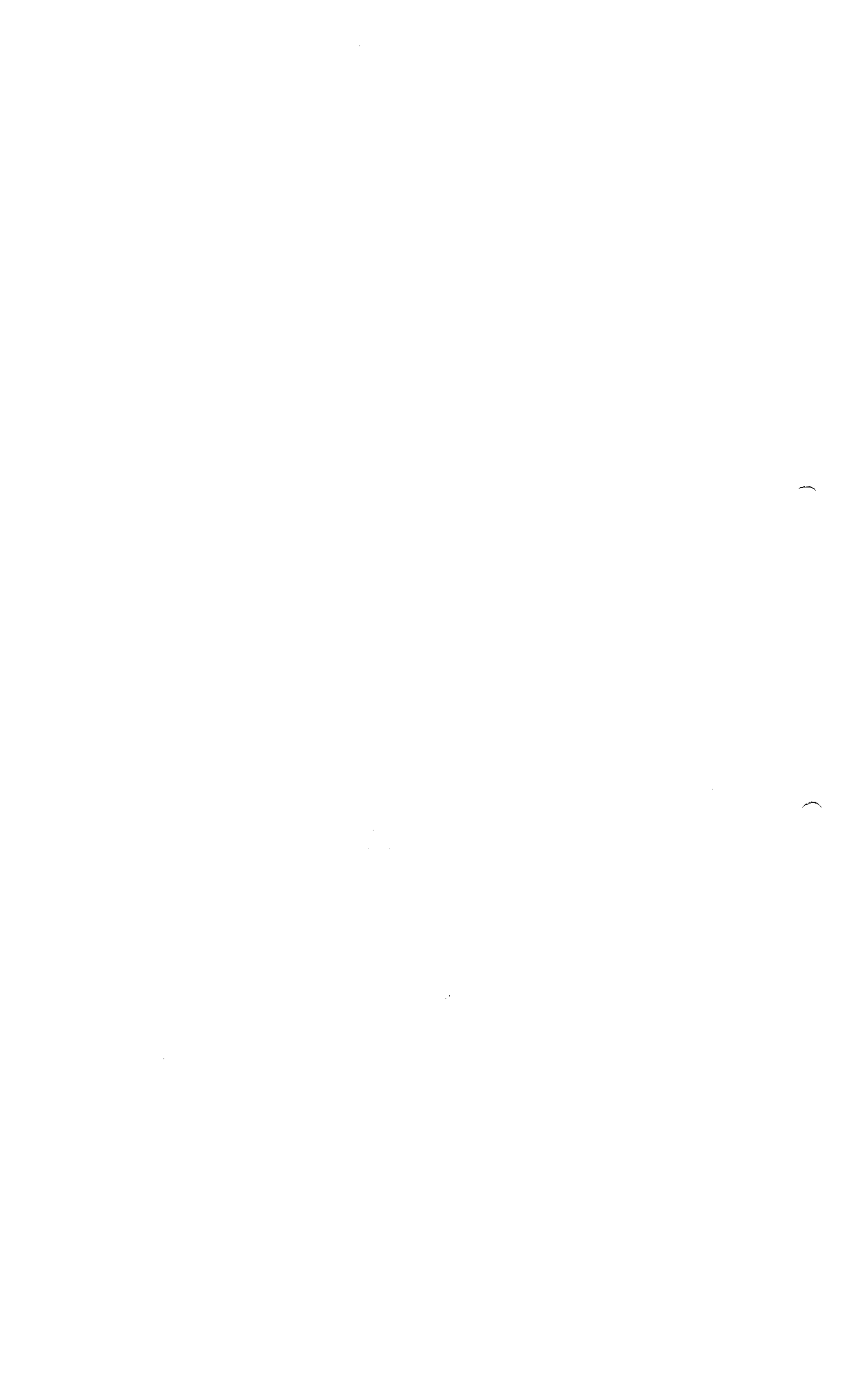
1134 lotes fueron producidos para el período de HS02 a HN05. Los lotes que serán objeto del presente estudio deben contener las siguientes informaciones:

- Tiempo de almacenamiento en la etapa 11
- Parámetros bacteriológicos (esterilidad, endotoxinas y bioburden).

5.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 sobre la esterilidad del Monovalente

Para el estudio de la esterilidad se analizaron 1096 lotes. En este período todos los lotes son conformes en esterilidad (Cifra 0 en no conformidad). No se reúnen entonces condiciones de aplicación del test de independencia del khi2 (cifras de cada clase ≥ 5). Cf §8.1.2 del protocolo Q_0134899.

No es posible entonces utilizar un test estadístico para evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento sobre el Monovalente Gripe utilizando el parámetro bacteriológico de esterilidad.



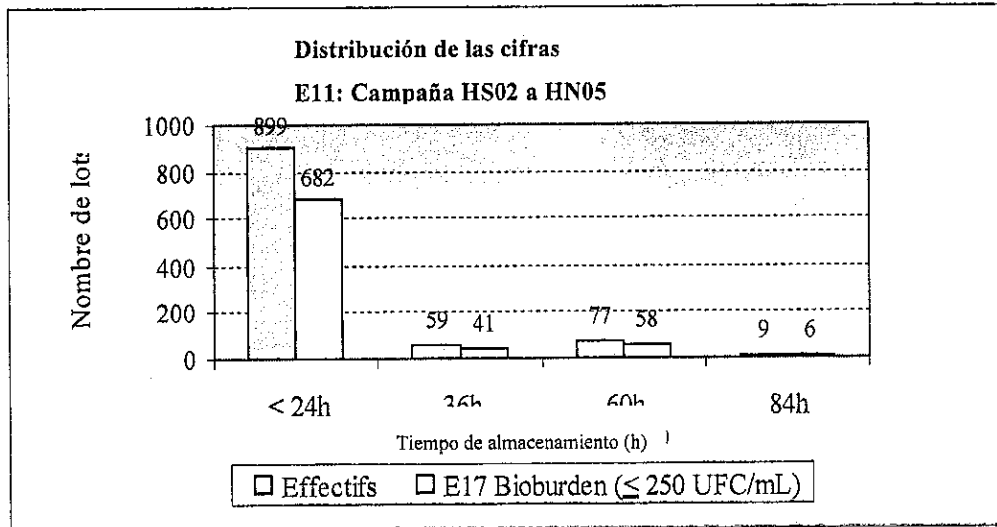


Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que hay ausencia de impacto, dado que el 100% de los lotes es conforme.

5.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 en el bioburden.

Sobre los 1134 lotes, solamente 1044 lotes se informan en bioburden en la etapa 17.

El siguiente histograma representa la distribución de los conjuntos por tiempo de almacenamiento para las campañas de HN02 a HS05. Los resultados se dan en cifras por tiempo de almacenamiento en función del valor del bioburden (umbral de alerta: ≤250 UFC/mL).



Según los resultados (cf. Cuadro 1) sobre 1044 lotes almacenados en diferentes tiempos (<24h, 36h, 60h y 84h), 787 lotes presentan un bioburden (recuento de gérmenes) ≤ a 250UFC/mL y 257 lotes presentan un bioburden > a 250UFC/mL.

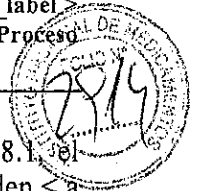
Cuadro 1: Cantidad de lotes en función del tiempo de almacenamiento del PZ1 y del bioburden

| Tiempo de almacenamiento E11 (Horas) | Cifra E11 (cantidad de lotes) | E17 Bioburden (≤ 250UFC/mL) | Frecuencias (lotes ≤ 250 UFC/mL) (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| < 24h | 899 | 682 | 75.86 |
| 36h | 59 | 41 | 69.49 |
| 60h | 77 | 58 | 75.32 |
| 84h | 9 | 6 | 66.67 |

Según la distribución de las cifras, la utilización del khi2 es posible comparando los lotes que tienen un valor de bioburden ≤ a 250UFC/mL con los lotes que tienen un valor de bioburden > a 250UFC/mL.

Observación: el umbral de alerta de 250UFC/mL se define en la guía Q_01279453.


 ROYANA MON/EMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S A



En base a las convenciones de escritura definidas en el protocolo Q_0134899, párrafo 8.1 del siguiente cuadro presenta la cantidad de lotes inferiores al umbral de alerta (criterio bioburden \leq a 250UFC/mL y superiores al umbral de alerta (criterio bioburden $>$ a 250UFC/mL) en los diferentes tiempos de almacenamiento.

| X | Y | C | NC | Total |
|-------|---|-----|-----|-------|
| T<24h | | 682 | 217 | 899 |
| T=36h | | 41 | 18 | 59 |
| T=60h | | 58 | 19 | 77 |
| T=84h | | 6 | 3 | 9 |
| Total | | 787 | 257 | 1044 |

El siguiente cuadro presenta los resultados del khi2 surgidos del programa "Jump".

| Test | Khi2 | Prob>Khi2 |
|---------|-------|-----------|
| Pearson | 1.583 | 0,6632 |

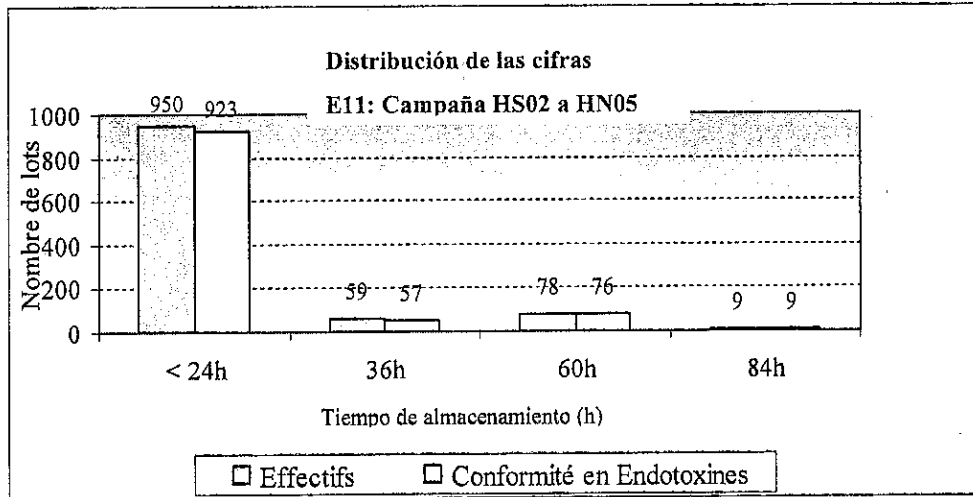
El test de khi2 se realiza a pesar de no cumplir los requisitos (cifras $<$ a 5 lotes para el criterio bioburden \leq a 250UFC/mL para el tiempo de almacenamiento de 84h). La p-value obtenida es de 0,66.

Estadísticamente, el tiempo de almacenamiento en la etapa 11 no tiene impacto sobre el valor del bioburden en la etapa 17, dado el valor de la p-value superior a 0,05.

5.5 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ1 sobre la conformidad en endotoxinas del monovalente

El siguiente histograma representa la distribución de las cifras por tiempo de almacenamiento para las campañas de HN02 a HS05. Los resultados se dan en cifras por tiempo de almacenamiento en función de la conformidad del monovalente en endotoxinas. Todos los lotes se informan en endotoxinas.





Según los resultados, sobre 1096 lotes almacenados en diferentes tiempos (<24h, 36h, 60h y 84h), 1065 lotes son conformes en endotoxinas y 31 lotes son no conformes (cf. Cuadro 2):

Cuadro 2: Conformidad en endotoxinas en función del tiempo de almacenamiento del PZ1

| Tiempo de almacenamiento E11 (Horas) | Cifra E11 (cantidad de lotes) | E21 Endotoxinas (Conforme) | E21 Endotoxinas (no conforme) | Frecuencias (cantidad de lotes conformes) (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|---|
| < 24h | 950 | 923 | 27 | 97.16 |
| 36h | 59 | 57 | 2 | 96.61 |
| 60h | 78 | 76 | 2 | 97.44 |
| 84h | 9 | 9 | 0 | 100.00 |

En base a las convenciones de escritura definidas en el protocolo 134899, párrafo 8.1, el siguiente cuadro presenta la cantidad de monovalentes conformes y no conformes en los diferentes tiempos de almacenamiento.

| X | Y | | Total |
|-------|------|----|-------|
| | C | NC | |
| T<24h | 923 | 27 | 950 |
| T=36h | 57 | 2 | 59 |
| T=60h | 76 | 2 | 78 |
| T=84h | 9 | 0 | 9 |
| Total | 1065 | 31 | 1096 |



Como se observa en el protocolo de validación Q_0134899, la utilización del khi 2 se recomienda cuando las cifras teóricas de cada clase son superiores o iguales a 5. No es el caso para 3 clases de las 4. La distribución de las cifras de la clase no conforme impide entonces cualquier aplicación del test de khi 2.

No es posible utilizar entonces un test estadístico para evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento en la etapa 11 sobre la conformidad del Monovalente Gripe utilizando el parámetro bacteriológico “endotoxinas”.

Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permite concluir que no hay impacto dado que las frecuencias son superiores al 96% de conformidad para todas las clases.

6 CONCLUSIÓN

Para el análisis del impacto del tiempo de almacenamiento en la etapa 11 sobre la conformidad del Granel Monovalente, se tomaron en cuenta tres especificaciones: el recuento de gérmenes (bioburden) en la etapa 17, la esterilidad del monovalente en la etapa 21 y la conformidad en endotoxinas en la etapa 21.

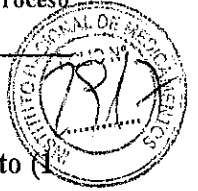
En este estudio ningún lote presenta no conformidad en esterilidad. El tiempo de almacenamiento en la etapa 11 no se puede correlacionar estadísticamente al parámetro de esterilidad del Monovalente suelto.

El análisis de los resultados en endotoxinas en la etapa 21 no pudo realizarse dado los requisitos en la utilización del Khi2 (cifras teóricas de cada clase ≥ 5).

El análisis de los resultados en bioburden en la etapa 17 se realizó y concluye que no hay impacto del almacenamiento en la etapa 11 sobre este parámetro bacteriológico.

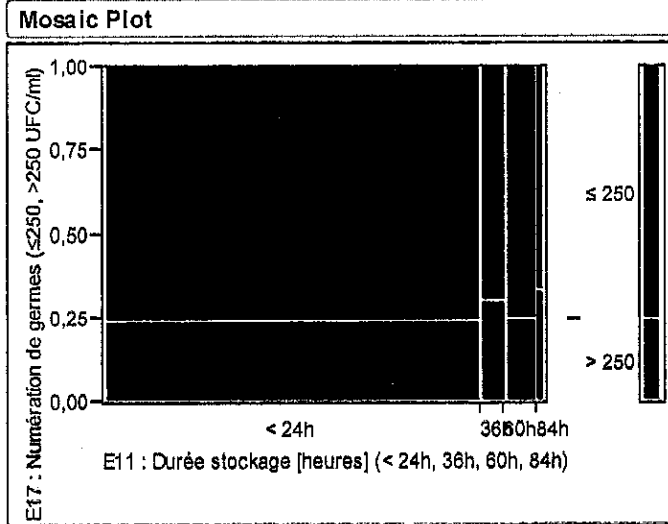
Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permite concluir que no hay impacto dado que, sobre un historial de más de 1000 lotes, el 100% de los lotes es conforme en esterilidad y el 96% de los lotes es conforme en endotoxinas, cualquiera sea la clase de almacenamiento.

En conclusión, el almacenamiento del pool Z1 luego del filtrado 0,45µm en la etapa 11 es válido hasta 84h.



Anexo 1: Test Khi2: Recuento de gérmenes en función de los tiempos de almacenamiento (1 página)

Contingency Analysis of E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml) By E11 : Durée stockage [heures] (< 24h, 36h, 60h, 84h)



Contingency Table

E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml)

| Durée stockage [heures] (< 24h, 36h, 60h, 84h) | Count | | Total |
|--|-------|-------|-------|
| | > 250 | ≤ 250 | |
| < 24h | 217 | 682 | 899 |
| | 20,79 | 65,33 | 86,11 |
| 36h | 18 | 41 | 59 |
| | 1,72 | 3,93 | 5,65 |
| 60h | 19 | 58 | 77 |
| | 1,82 | 5,56 | 7,38 |
| 84h | 3 | 6 | 9 |
| | 0,29 | 0,57 | 0,86 |
| | 257 | 787 | 1044 |
| | 24,62 | 75,38 | |

Tests

| N | DF | -LogLike | RSquare (U) |
|------|----|------------|-------------|
| 1044 | 3 | 0,75376471 | 0,0013 |

| Test | ChiSquare | Prob>ChiSq |
|------------------|-----------|------------|
| Likelihood Ratio | 1,508 | 0,6805 |
| Pearson | 1,583 | 0,6632 |

ROYANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A






| | | |
|---|-------------------------------|----------------------------------|
| Val de Reuil | | Número de Documento Q_0134901 |
| Número de Documento Previo N/A | | Número de Versión |
| Validación retrospectiva del almacenamiento del pool PZ2 en la Etapa 14 – Proceso de fabricación del antígeno de la gripe | | |
| Departamento | VDR Elaboración Tecnológica | |
| Sección | Proceso Tecnológico | |
| Subtipo | Informe Reporte de validación | |





| Objetivo de la revisión | |
|--------------------------------|---|
| Párrafo | Modificaciones (precisar la razón si fuera necesario) |
| Todo el documento | Puesta en formato eDoc de los números de documento y paso a versión 2 del protocolo Q_0134899 |
| § 3.2 Documento Sanofi Pasteur | Paso a versión 2 del protocolo Q_0134899 y del plan de validación Q_0128904 |
| § 6 Conclusión | Actualización de la conclusión luego del paso a versión 2 del plan de validación Q_0128904 |


ROYANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Índice

| | |
|---|----|
| Lista de Cuadros..... | 4 |
| Lista de Anexos..... | 4 |
| Lista de Abreviaturas..... | 5 |
| 1 INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 2 OBJETIVO..... | 6 |
| 3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA..... | 6 |
| 3.1 Normas, estándares..... | 6 |
| 3.2 Documento Sanofi Pasteur..... | 6 |
| 4 ANÁLISIS DE LOS DATOS..... | 7 |
| 5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..... | 7 |
| 5.1 Herramientas matemáticas..... | 7 |
| 5.2 Datos estudiados..... | 7 |
| 5.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre la esterilidad del Monovalente..... | 7 |
| 5.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre el bioburden..... | 7 |
| 5.5 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre la conformidad en endotoxinas del Monovalente..... | 9 |
| 6 CONCLUSIÓN..... | 10 |



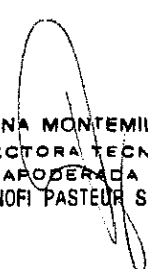


Lista de Cuadros

Cuadro 1: Valor del bioburden en función del tiempo de almacenamiento del Monovalente Gripe 8

Lista de Anexos

Anexo 1: Test Khi2: Recuento de gérmenes en función de los tiempos de almacenamiento (1 página) 11


RYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Lista de Abreviaturas

- MV Granel Monovalente (*Monovalent Vrac*)
- HN Hemisferio Norte
- HS Hemisferio Sur
- PZ2 Pool de las fracciones 50-28% sacarosa colectadas durante las 2^{da} y 3^{era} etapas de centrifugación zonal





1 INTRODUCCIÓN

Este reporte sigue la ejecución del protocolo de validación retrospectiva de los tiempos de almacenamiento de productos intermedios del proceso de fabricación del antígeno de la gripe Q_0134899/2.0.

El proceso de fabricación del antígeno de la gripe incluye cuatro fases del almacenamiento, que intervienen a lo largo del proceso. En el presente informe de validación se realizará un estudio sobre el tiempo de almacenamiento en la etapa 14. Este estudio permitirá evaluar el impacto de diferentes tiempos de almacenamiento sobre el Granel Monovalente Gripe (*Monovalent Vrac Grippe*).

2 OBJETIVO

El objetivo de este informe es estudiar, a través de los parámetros bacteriológicos del Monovalente (esterilidad, bioburden y endotoxinas), el impacto de los dos tiempos de almacenamiento (12h y 36h) encontrados en el proceso en la etapa 14, en las campañas de producción que van de HN05 a HS09.

- La esterilidad se evaluará en la etapa 21;
- Las endotoxinas se evaluarán en la etapa 21;
- El bioburden se evaluará en la etapa 17.

3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

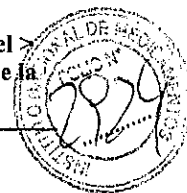
3.1 Normas, estándares

- *Current Good Manufacturing Practices* (cGMP);
- Buenas Prácticas de Fabricación (*Bonnes Pratiques de Fabrication*) 2007/1bis, en especial:
 - Tomo 4: Validación retrospectiva (Europa);
- *PDA technical report N° 42 on Process Validation* (2005).

3.2 Documento Sanofi Pasteur

| | |
|---------------|---|
| GQD GQ_000750 | <i>Manufacturing process validation;</i> |
| Q_0054226/6.0 | Proceso de validación en el sitio de Val de Reuil |
| Q_0128904/2.0 | Plan de validación del almacenamiento de los productos intermedios -- Proceso Vaxigrip |
| Q_114216/1.0 | Fórmulas y algoritmo de cálculo de tests estadísticos surgidos de los métodos paramétricos |
| Q_0134899/2.0 | Protocolo de validación de los tiempos de almacenamiento los productos intermedios del proceso de fabricación del antígeno gripal |
| Q_0127945/1.0 | Control del riesgo microbiológico en los proceso de fabricación de la vacuna antigripal Granel Monovalente. |





4 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos que se analizarán surgen de una base de datos “Jump”, recogidos durante operaciones de producción en condiciones operatorias estándar y conformes a los instructivos vigentes. Los lotes seleccionados para el estudio deben cumplir los criterios del estudio. Todos los campos relacionados a los parámetros, esterilidad, endotoxinas, bioburden y tiempo de almacenamiento deben completarse.

5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

5.1 Herramientas matemáticas

Las herramientas matemáticas utilizadas para el análisis de los datos se definen en el protocolo Q_0134899.

5.2 Datos estudiados

Se produjeron 1750 lotes en la campaña HS05_HN09. Los lotes que son objeto del presente estudio se muestran a la vez en el tiempo de almacenamiento y en los parámetros bacteriológicos estudiados (esterilidad, endotoxinas y bioburden).

La etapa 14 no se estudia en HS02_HN05 porque en este período, el almacenamiento se realizaba en la etapa 15.

5.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre la esterilidad del Monovalente

Para el estudio de la esterilidad se analizan 1638 lotes. Todos los lotes son conformes en esterilidad, cualquiera sea el tiempo del almacenamiento (Cifra 0 para las no conformidades).

La herramienta estadística khi2 no puede entonces aplicarse dado que las condiciones de su utilización no se cumplen. (Cf. § 8.1.2 del protocolo Q_0134899/2.0).

Por consiguiente, no es posible utilizar un test estadístico para evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento sobre el Monovalente Gripe usando el parámetro bacteriológico de esterilidad.

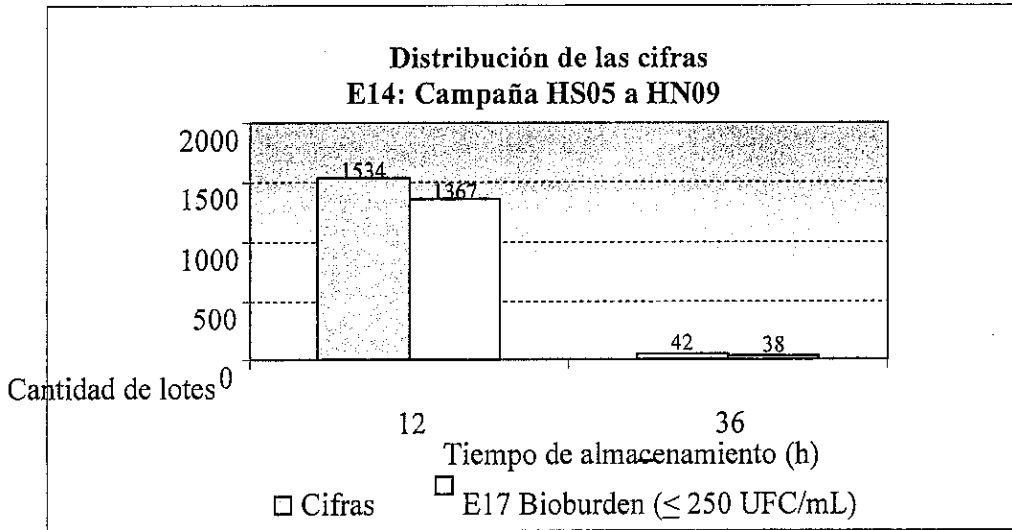
Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten llegar a la conclusión de que no hay impacto, ya que el 100% de los lotes son conformes.

5.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre el bioburden

Para el estudio relacionado con el bioburden, 1576 lotes presentan datos en bioburden.

El siguiente histograma representa la distribución de las cifras en función del tiempo de almacenamiento y de los valores del bioburden analizados en la etapa 17.





Sobre un conjunto total de 1534 lotes que han sido almacenados durante 12h, 1367 lotes presentan valores de bioburden \leq a 250 UFC/mL y 167 lotes tienen valores de bioburden $>$ a 250UFC/mL.

Sobre un conjunto de 42 lotes almacenados durante 36h, 38 presentan valores de bioburden \leq a 250 UFC/mL y 4 tienen valores de bioburden $>$ a 250 UFC/mL.

Observación: 250UFC/mL es el umbral de alerta de bioburden, definido en la guía Q_0127945/1.0.

Cuadro 1: Valor de bioburden en función del tiempo de almacenamiento del Monovalente Gripe

| Tiempo de almacenamiento E14 (Horas) | Cifra E14 (Cantidad de lotes) | E17 Bioburden (≤ 250 UFC/mL) | Frecuencias (cantidad de lotes $<$ en el umbral de 250 UFC/mL) (%) |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--|
| 12 | 1534 | 1367 | 89.11 |
| 36 | 42 | 38 | 90.46 |

Luego de la distribución de las cifras la utilización del Khi 2 es posible comparando los lotes con valores de bioburden a 250UFC/mL a los lotes con valores de bioburden $>$ a los lotes con valores de bioburden $>$ a 250UFC/mL.

En base a las convenciones de escritura definidas en el protocolo Q_0134899, párrafo 8.1, el siguiente cuadro presenta la cantidad de monovalentes conformes (criterio de bioburden \leq a 250UFC/mL y no conforme (criterio bioburden $>$ a 250UFC/mL) en los diferentes tiempos de almacenamiento.





| X \ Y | C | NC | Total |
|-------|------|-----|-------|
| T=12h | 1367 | 167 | 1534 |
| T=36h | 38 | 4 | 42 |
| Total | 1405 | 171 | 1576 |

El siguiente cuadro presenta los resultados del test khi2 sobre datos cualitativos surgidos del programa *Jump*.

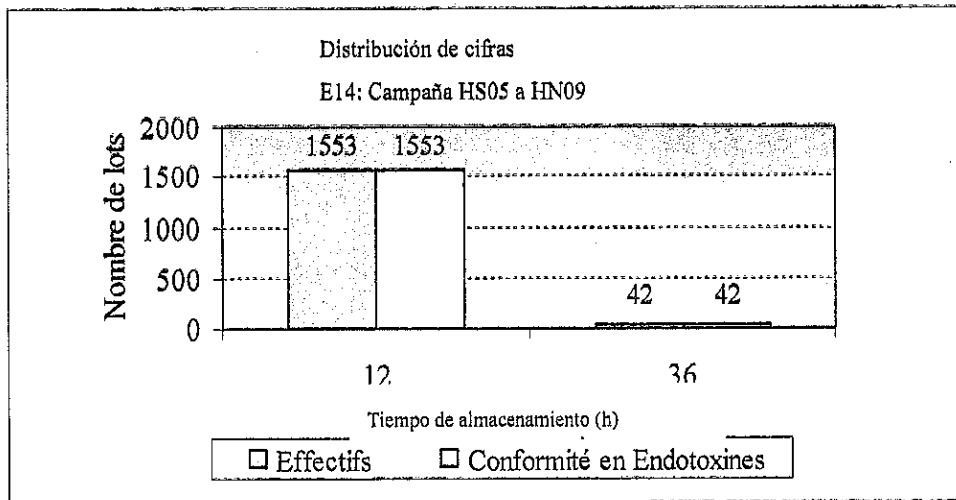
| Test | Khi2 | Prob>Khi2 |
|---------|-------|-----------|
| Pearson | 0,078 | 0,7794 |

Como la p-value es cercana a 0,8, la probabilidad obtenida es alta con respecto al riesgo α de 0,05.

El parámetro bacteriológico bioburden permite concluir que, estadísticamente, el tiempo de almacenamiento no tiene impacto sobre el valor del bioburden, dado que la p-value es superior a 0,05.

5.5 Impacto del tiempo de almacenamiento del PZ2 sobre la conformidad en endotoxinas del Monovalente

El siguiente histograma representa la distribución de las cifras en función del tiempo de almacenamiento y de la conformidad en endotoxinas. 1595 lotes se informan en endotoxinas.



Para los dos tiempos de almacenamiento estudiados, no se clasificó ningún lote no conforme. El parámetro endotoxina no permite realizar un análisis estadístico, dado las condiciones de utilización del khi2.

Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que hay ausencia de impacto, ya que el 100% de los lotes es conforme.





6 CONCLUSIÓN

Para el análisis del impacto del tiempo de almacenamiento en la etapa 14 sobre la conformidad del producto, se tomaron en cuenta tres parámetros: el recuento de los gérmenes (bioburden) en la etapa 17, la esterilidad del Monovalente en la etapa 21 y la conformidad en endotoxinas del Monovalente en la etapa 21.

En este estudio ningún lote presenta no conformidad de esterilidad ni de endotoxinas. El tiempo de almacenamiento en la etapa 14 no se puede correlacionar entonces estadísticamente con estos dos parámetros.

El parámetro bioburden permite, gracias al test khi2, concluir estadísticamente que hay ausencia de impacto del tiempo de almacenamiento en la etapa 14 en el producto.

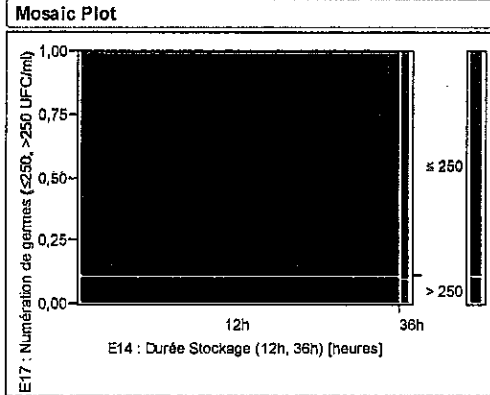
Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que hay ausencia de impacto dado que, en un historial de más de 1500 lotes, el 100% de los lotes es conforme en esterilidad y el 100% de los lotes es conforme en endotoxinas.

En conclusión, el almacenamiento del pool PZ2 en la etapa 14 es válido hasta 36 horas.



Anexo 1: Test Khi2: Recuento de gérmenes en función de los tiempos de almacenamiento (1 página)

Contingency Analysis of E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml) By E14 : Durée Stockage (12h, 36h) [heures]



Contingency Table

E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml)

| | | Count | > 250 | ≤ 250 | Total |
|--|-----|-------|-------|--------|-------|
| E14 : Durée Stockage (12h, 36h) [heures] | 12h | 187 | 1387 | 1534 | |
| | 36h | 4 | 38 | 42 | |
| Total | | 191 | 1425 | 1616 | |
| Total % | | 11,82 | 88,18 | 100,00 | |

Tests

| N | DF | -LogLike | RSquare (U) |
|------|----|------------|-------------|
| 1576 | 1 | 0,04070138 | 0,0001 |

| Test | ChiSquare | Prob>ChiSq |
|------------------|-----------|------------|
| Likelihood Ratio | 0,081 | 0,7754 |
| Pearson | 0,078 | 0,7784 |

Fisher's

| Exact Test | Prob | Alternative Hypothesis |
|------------|--------|---|
| Left | 0,6855 | Prob(E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml)≤s 250) is greater for E14 : Durée Stockage (12h, 36h) [heures]=12h than 36h |
| Right | 0,5141 | Prob(E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml)≤s 250) is greater for E14 : Durée Stockage (12h, 36h) [heures]=36h than 12h |
| 2-Tail | 1,0000 | Prob(E17 : Numération de germes (≤250, >250 UFC/ml)≤s 250) is different across E14 : Durée Stockage (12h, 36h) [heures] |

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

