



Tabla 38: Cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria), validación de la inactivación, contenido proteico expresado en nitrógeno total

Lote	ΔDO	Contenido proteico expresado en nitrógeno total (μg/mL)
FA371849	2,5	133
FA371850	2,5	131
FA371851	2,4	118

Los resultados que se presentan en la Tabla 35, en la Tabla 36 y en la Tabla 37 muestran que, para los tres lotes de la cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria), la acción consecutiva del octoxinol 9 (0,5 % v/v) y la concentración final de formaldehído (0,005 % p/v) utilizada en una suspensión viral purificada estandarizada en términos de contenido proteico; esto produce muy rápidamente una activación viral total. Los tres lotes consecutivos de cumplimiento validan el proceso de inactivación industrial: 25 h a entre 15 °C-25 °C seguidas por 24 h a +5 °C ± 3 °C.

Al igual que para el fraccionamiento, la validación de la inactivación para B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) se llevó a cabo con DS del lote de WSL FA347108 (vea el párrafo 3.1).

El estudio de biocomparabilidad, presentado en la validación del fraccionamiento, permite concluir que los dos WSL (lotes FA347108 y FA413887) y los lotes correspondientes de DS son biocomparables. Por lo tanto, la validación de la inactivación realizada con DS del lote FA347108 se aplica a los del lote FA413887. Este método se utilizó en el contexto de la TIV. Para la QIV, el proceso de inactivación se validará para cada cepa gripal con tres lotes consecutivos de DS para cada WSL nuevo utilizado.

4.5 Resultados: Cepa B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata)

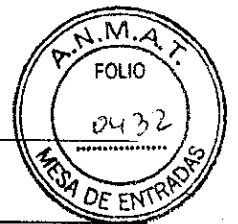
La evaluación de la inactivación de la vacuna antigripal se realizó en los lotes de producción FA492911, FA492912 y FA492913. Los resultados se detallan en la Tabla 39, en la Tabla 40 y en la Tabla 41. Los resultados del contenido proteico expresado en nitrógeno total se presentan en la Tabla 42.



Tabla 39: Cepa B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata), validación de la inactivación; lote FA492911

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,00	/	/	/	/	/	/
T0	1,40	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	5/5 1/5 0/4 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	5/5 1/5 0/4 0/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 6	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/5 0/4 0/5	48,8	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/4 0/5 0/4 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/4 0/5 0/4 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/4 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	48,7	<1,6
T0 + 25h + 24h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/5	47,9	<1,6

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/5		



Tabla 40: Cepa B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata), validación de la inactivación; lote FA492912

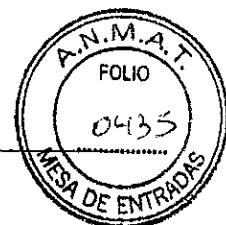
Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,40	/	/	/	/	/	/
T0	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	0/5 0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 8	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/4 0/5	49,0	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/4 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/4 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	/	/
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	49,3	<1,6
T0 + 25h + 24h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/4	48,8	<1,6



Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/5		

Tabla 41: Cepa B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata), validación de la inactivación; lote FA492913

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,80	/	/	/	/	/	/
T0	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	0/5 0/5 0/4 0/4 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/4 0/4 0/5	/	/
T0 + ε	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	0/5 0/5 0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/4 0/5 0/5 0/5 0/5	48,5	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/



Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
		10 ⁻³	0/5	10 ⁻³	0/5		
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir	0/5	Sin diluir	0/5	/	/
		10 ⁻¹	0/5	10 ⁻¹	0/5		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/4		
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir	0/5	Sin diluir	0/5	48,5	<1,6
		10 ⁻¹	0/5	10 ⁻¹	0/4		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/5		
T0 + 25h + 24h	<0,20	Sin diluir	0/5	Sin diluir	0/5	49,2	<1,6
		10 ⁻¹	0/4	10 ⁻¹	0/4		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/5		



Tabla 42: Cepa B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata), validación de la inactivación; contenido de nitrógeno

Lote	Δ DO	Contenido de nitrógeno ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
FA492911	2,5	131
FA492912	2,5	119
FA492913	2,5	120

Los resultados que se presentan en la Tabla 39, en la Tabla 40 y en la Tabla 41 muestran que, para los tres lotes de la cepa B/Massachusetts/2/2012, la acción consecutiva del octoxinol 9 (0,5 % v/v) y la concentración final de formaldehído (0,005 % p/v) utilizada en una suspensión viral purificada estandarizada en términos de contenido proteico; produce muy rápidamente una activación viral total. Los tres lotes consecutivos de cumplimiento validan el proceso de inactivación industrial: 25 h a entre 15 °C-25 °C seguidas por 24 h a +5 °C \pm 3 °C

4.6 Conclusiones

Durante el proceso de elaboración del DS de las cepas gripales A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata), el virus en suspensión se fracciona primero con octoxinol 9 (etapa 16) y luego se inactiva con formaldehído (etapa 19).

Los resultados obtenidos con todos los lotes de las cuatro cepas gripales mostraron que el virus siempre estaba completamente inactivado al final del proceso de inactivación, es decir, en T_{25+24H}. Por consiguiente, se comprobó que el proceso de fraccionamiento e inactivación era eficaz para la inactivación completa de las cuatro cepas gripales.



ELABORACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico

Índice

Lista de tablas	3
1 Componentes del producto farmacéutico	4
1.1 Principio activo	4
1.2 Excipiente	4
2 Producto farmacéutico.....	5
2.1 Desarrollo de la formulación	5
2.2 Excedentes	9
2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas	9
2.3.1 Antígeno HA	9
2.3.2 Excipiente	9
3 Desarrollo del proceso de elaboración.....	9
3.1 Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado.....	9
3.1.1 Panorama	9
3.1.1.1 Panorama del registro inicial de la vacuna antigripal tetravalente.....	9
3.1.1.2 Panorama del aumento de escala de tamaño de los lotes del producto llenado en la planta de VDR y de la extensión de las tolerancias máximas validadas para los parámetros de filtración en la etapa de producto llenado	17
3.1.2 Resultados de los lotes utilizados en los estudios clínicos GQM02 y GQM09	19
3.1.2.1 Análisis de lotes	19
3.1.2.2 Datos de estabilidad	22
3.2 Atributos críticos de calidad y estrategia de control del producto farmacéutico	25
3.2.1 Definiciones.....	25
3.2.2 Metodología.....	25
3.3 Desarrollo del método para justificar el desarrollo del proceso de elaboración	26
3.3.1 Contexto del contenido de antígeno HA e identificación por SRID	26
3.3.2 Resumen del procedimiento analítico para la identificación y el contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11	26



3.3.3	Validación del resumen del procedimiento analítico para la identificación y el contenido de antígeno HA utilizado para los lotes clínicos y de validación de GQM11	27
3.4	Verificación de las condiciones del transporte	34
3.4.1	Consideraciones sobre las buenas prácticas de manufactura.....	34
3.4.2	Condiciones de transporte	34
3.4.3	Transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait	35
3.4.4	Transporte del FP	35
3.4.4.1	Cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE.....	36
3.4.4.2	Verificación del transporte entre la planta de Le Trait y la planta de VDR.....	37
4	Sistema de cierre del envase	38
4.1	Componentes del sistema de cierre del envase en contacto directo con el producto farmacéutico.....	38
4.1.1	Jeringa con o sin aguja acoplada	38
4.1.2	Tapones-émbolo de elastómero y capuchón.....	38
4.2	Componentes del sistema de cierre del envase que no están en contacto directo con el producto farmacéutico.....	39
4.2.1	Protector de la aguja	39
4.2.2	Protector rígido de la aguja.....	39
4.3	Compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase que están en contacto directo con el producto farmacéutico	39
4.3.1	Jeringa con o sin aguja acoplada	39
4.3.2	Tapón-émbolo.....	39
4.3.2.1	Tapón-émbolo de clorobutilo	39
4.3.2.2	Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor I	41
4.3.2.3	Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor II	42
4.3.2.4	Conclusión.....	43
4.3.3	Capuchón.....	43
5	Atributos microbiológicos.....	43
6	Compatibilidad	44



Lista de tablas

Tabla 1: Comparación de los componentes de la formulación clínica y de la formulación final de la QIV	7
Tabla 2: Panorama del uso de los lotes de PFAG y de FP	11
Tabla 3: Derivación de los lotes de QIV	15
Tabla 4: Derivación de los lotes de QIV para los lotes de FP utilizados en la validación del aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR	18
Tabla 5: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	20
Tabla 6: Contenido de antígeno HA en µg/dosis (resultados de IPC), lote de PFAG FDV02238 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	20
Tabla 7: Resultados de las pruebas de liberación del lote de PFAG S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09	21
Tabla 8: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del PFAG	22
Tabla 9: Condiciones de almacenamiento y frecuencia de las pruebas del estudio de estabilidad del FP	22
Tabla 10: Métodos y criterios de aceptación	23
Tabla 11: Resumen de los resultados de la validación, método de SRID	28

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

1 Componentes del producto farmacéutico

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) es una suspensión inyectable que se presenta una jeringa precargada (PFS). Cada jeringa contiene una dosis de 0,5 mL.

La QIV es una suspensión estéril de una mezcla de dos cepas del virus de la gripe tipo A (subtipo H1N1 y subtipo H3N2) y dos cepas del virus de la gripe tipo B (linajes Yamagata y Victoria) formulada con solución salina tamponada con fosfato (PBS), que es el excipiente actual de Sanofi Pasteur para su vacuna antigripal trivalente estacional, para uso intramuscular (TIV). Los cuatro principios activos (DS) y el excipiente se presentan en la sección 3.2.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico

1.1 Principio activo

El producto farmacéutico (DP) consiste en la asociación de cuatro DS y el excipiente. Los cuatro DS son virus de la gripe fraccionados e inactivados correspondientes a las cuatro diferentes cepas de viriones de la gripe definidas cada temporada según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cada siembra viral se cultiva en huevos de gallina embrionados, se fracciona con octoxinol 9 y se inactiva con solución de formaldehído para obtener el DS.

El proceso para obtener los cuatro DS se describe en la sección 2.3.S.2 Elaboración.

Las cepas que componen las vacunas antigripales se modifican periódicamente para tener en cuenta los cambios de los virus prevalentes que causan la gripe (vea la sección 3.2.S.2.3 Control de los materiales, Fuente, historia y generación de las cepas virales vacunales). La OMS recomienda las cepas cada año y los fabricantes deben solicitar autorizaciones anuales para ajustarse a los cambios de cepas. El contenido antigénico (hemaglutinina [HA]) objetivo de cada cepa del virus de la gripe en el producto vacunal final es de 15 µg/dosis.

1.2 Excipiente

El excipiente es una solución PBS que contiene cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato disódico dihidrato, dihidrogenofosfato de potasio y agua para inyectables (WFI).

La elección del excipiente se basa en las propiedades de su tampón, que le dan estabilidad al pH del producto farmacéutico. Además, la solución PBS es una solución salina inocua e isotónica que se puede inyectar sin ningún efecto secundario adverso.

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto farmacéutico se verifican mediante las pruebas de liberación, que pueden ser indicadoras de cualquier incompatibilidad entre los cuatro DS y el excipiente. Además, entre estos indicadores también se hace un seguimiento de varias propiedades, como el pH y el aspecto, durante los estudios de estabilidad.



2 Producto farmacéutico

2.1 Desarrollo de la formulación

La QIV está formulada como suspensión estéril para su administración por vía intramuscular (IM). El objetivo del programa de desarrollo farmacéutico para esta vacuna antigripal fue crear una vacuna antigripal tetravalente de viriones fraccionados e inactivados segura e inmunógena, que mantenga su calidad durante todo su período de validez y en una forma de fácil administración y adecuada para el proceso de elaboración.

La sección destaca la evolución entre la formulación clínica y la formulación industrial del producto farmacéutico (DP).

La dosis de QIV es de 15 µg de antígeno hemaglutinina (HA) para cada cepa por dosis del producto. Se presenta en una jeringa monodosis que contiene una dosis de 0,5 mL.

La elección de esta forma farmacéutica se basa en la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual, sobre la vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivado) y en la experiencia obtenida por Sanofi Pasteur con su vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional para administración intramuscular.

La QIV es una mezcla de dos cepas del virus de la gripe de tipo A (H1N1 y H3N2) y dos cepas del virus de la gripe de tipo B (linaje Victoria y linaje Yamagata) formulada con solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Las cepas que se utilizarán para la formulación de la QIV estacional serán las recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), lo cual permitirá prever una compatibilidad exacta entre la composición de la vacuna y las cepas circulantes.

La decisión de utilizar solución PBS como excipiente se basa en la experiencia obtenida por Sanofi Pasteur, Francia, con su TIV.

Debido a las variaciones antigénicas de la gripe estacional, que se reflejan cada año en las recomendaciones de la OMS/EMA para la selección de las cepas de gripe, se utilizaron diferentes cepas del virus de la gripe durante el desarrollo del producto. Para los estudios clínicos GQM01, GQM04 y el estudio no clínico DART (Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo), se utilizaron las cepas A/H1N1, A/H3N2 y el linaje B/Victoria, de conformidad con la composición de las vacunas antigripales recomendada por la OMS para la temporada de gripe 2011-2012 en el hemisferio norte (HN). Puesto que no hubo recomendación de la OMS para la formulación de QIV en 2011-2012, la elección de la cepa B alternativa, derivada del linaje Yamagata, se basó en la última cepa circulante de este linaje. Esta cepa fue recomendada por la OMS para su uso durante la temporada de gripe 2008-2009 en el hemisferio norte (NH) y para la temporada 2009 en el hemisferio sur (SH).

Las cepas utilizadas para la formulación de los lotes utilizados en los estudios clínicos GQM01 y GQM04 y en el estudio no clínico de seguridad (DART) son las siguientes:

- cepa A/H1N1, A/California/7/2009 (NYMC X-179A);
- cepa A/H3N2, A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187);



- cepa B/linaje Victoria, B/Brisbane/60/2008;
- cepa B/linaje Yamagata, B/Florida/4/2006.

Para los estudios clínicos GQM02, GQM09 los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria, las cepas utilizadas cumplían con las recomendaciones de la OMS para la formulación de la QIV al momento de la realización de cada estudio clínico:

Las cepas utilizadas para la formulación del lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09 corresponden a las cepas utilizadas para la formulación de los lotes utilizados en el estudio clínico GQM11 y el estudio de toxicidad de dosis repetidas, toxicidad cardiovascular y seguridad respiratoria; los lotes de farmacología corresponden a la temporada 2014-2015. Las recomendaciones de la OMS permanecen sin cambios; las cepas virales que se recomendaron y que se utilizaron para la formulación de los lotes clínicos correspondientes son las siguientes:

- cepa A/H1N1, A/California/7/2009 (NYMC X-179A);
- cepa A/H3N2, A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A);
- cepa B/linaje Yamagata, B/Massachusetts/2/2012;
- cepa B/linaje Victoria, B/Brisbane/60/2008.

Los lotes utilizados en los estudios clínicos y no clínicos, así como las diferencias entre los lotes, se describen en la Tabla 1.



Tabla 1: Comparación de los componentes de la formulación clínica y de la formulación final de la QIV

Número de lote	Escala de elaboración	Uso del lote	Escala del lote	Composición de la formulación	Dosificación
S4361 S4362 S4363	Industrial	Estudios clínicos de fase III GQM01 y GQM04	100 L	Cepa del virus de la gripe tipo A/H1N1, virión fraccionado, inactivado: A/California/7/2009 (NYMC X-179A)* Cepa del virus de la gripe tipo A/H3N2, virión fraccionado, inactivado: A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187)* Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivado: B/Brisbane/60/2008* Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivado: B/Florida/4/2006* Solución PBS	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa
S4443	Industrial	Estudios clínicos de fase III GQM02 y GQM09	400 L	Cepa del virus de la gripe tipo A/H1N1, virión fraccionado, inactivado: A/California/7/2009 (NYMC X-179A)† Cepa del virus de la gripe tipo A/H3N2, virión fraccionado, inactivado: A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A)† Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivado: B/Brisbane/60/2008† Cepa del virus de la gripe tipo B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivado: B/Massachusetts/2/2012† Solución PBS	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa
FDNC1059	Industrial	Estudio no clínico de seguridad (DART)	400 L	Las mismas cepas que las utilizadas para los estudios clínicos de fase III GQM01 y GQM04 † Solución PBS	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa



Número de lote	Escala de elaboración	Uso del lote	Escala del lote	Composición de la formulación	Dosificación
S4456 S4457 S4458	Industrial	Estudio clínico de fase III GQM11 Estudios no clínicos: <ul style="list-style-type: none"> Estudio de farmacología en ratones Estudio de toxicidad de dosis repetidas Estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria Estudios de validación del proceso	400 L	Las mismas cepas que las utilizadas para los estudios clínicos de fase III, GQM02 y GQM09 † Solución PBS	15 µg de antígeno HA/dosis por cada cepa

* El principio activo (DS) se elaboró con el proceso de elaboración inicial del DS, con un factor de dilución establecido en 1.7 (vea la sección 2.3.S.2 Elaboración)

† El DS se elaboró con el proceso de elaboración final del DS, con un factor de dilución establecido en 1,2 (vea la sección 2.3.S.2 Elaboración)

Como se muestra en la Tabla 1, los lotes clínicos y no clínicos tienen la misma dosis que la formulación industrial que se describe en la sección 2.3.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.

Inicialmente, los lotes de QIV se formularon con DS elaborado según el proceso inicial. Para obtener el contenido de HA deseado de 15 µg de cada cepa gripal por dosis, se seleccionaron los lotes de DS basándose en su elevado contenido de antígeno HA. Los lotes correspondientes de QIV se utilizaron para los estudios clínicos de inmunogenicidad y seguridad en adultos y adultos mayores (GQM01 y GQM04); estos estudios no se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV, aunque se toman en cuenta para la evaluación de la seguridad de la QIV.

Luego, solo se utilizaron los lotes de DS elaborados según del proceso final para los lotes de QIV que participaron en los estudios clínicos de seguridad e inmunogenicidad en niños (GQM02 y GQM09) y el nuevo estudio clínico de seguridad e inmunogenicidad en adultos y adultos mayores (GQM11); estos estudios se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en niños, adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad. Este proceso final de DS se utilizará también para la formulación de los futuros lotes comerciales de QIV.

Estos lotes se presentaron en la jeringa prellenada con aguja acoplada que se describe en la sección 2.3.P.1 Descripción y composición del producto farmacéutico.



2.2 Excedentes

Los lotes se formulan para obtener el contenido de antígeno HA objetivo esperado en la vacuna al final de la vida útil. Para el lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09, los objetivos de formulación se basaron en los objetivos comerciales de la TIV, debido a los resultados de estabilidad limitados obtenidos con los lotes de QIV producidos con el proceso final del DS. Para los lotes utilizados en el estudio clínico GQM11 y las validaciones del proceso de DP, se analizaron los datos de estabilidad observados para el lote utilizado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09 (ya que no se produjo ningún cambio de cepa) y se disminuyeron ligeramente los objetivos de formulación. Para los lotes comerciales, los objetivos de formulación se determinarán dentro del excedente al comienzo de cada temporada.

El excedente para QIV se establece entre 7 % y 23 % para las cepas A y B: el excedente mínimo del 7 % (correspondiente a 16 µg/dosis) es el excedente más bajo aplicado en el estudio clínico GQM11, y el excedente máximo del 23 % (correspondiente a 18,5 µg/dosis) es el excedente más alto aplicado en los estudios clínicos GQM02 y GQM09.

2.3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

2.3.1 Antígeno HA

La potencia de la vacuna se evalúa por medio de la medición del contenido de antígeno HA que se origina a partir de las cepas gripales. Según la monografía 0158 de la Ph. Eur., edición actual, el contenido antigénico del antígeno HA (de cada una de las cuatro cepas) se determina por inmunodifusión radial simple (SRID) utilizando un antisuero policlonal dirigido contra el antígeno (para obtener más información, vea la sección 2.3.P.5 Control del producto farmacéutico).

2.3.2 Excipiente

La solución PBS utilizada como excipiente permite estabilizar el pH del producto farmacéutico. Además, la PBS es una solución salina inocua e isotónica que se puede inyectar sin ningún efecto secundario adverso.

3 Desarrollo del proceso de elaboración

3.1 Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado

3.1.1 Panorama

3.1.1.1 Panorama del registro inicial de la vacuna antigripal tetravalente

El proceso de elaboración de la QIV se desarrolló con base en el proceso de elaboración de la TIV. Como la elaboración de la QIV requería la adición de una cuarta cepa, el desarrollo del proceso de elaboración se centró, por lo tanto, en los pasos de formulación y llenado.



PFAG

El PFAG se formula en la planta de Val de Reuil (VDR).

La escala de producción del PFAG se modificó a lo largo del desarrollo de la vacuna: las primeras producciones de PFAG tuvieron una escala de producción de 100 L de PFAG, realizadas en 2011. Luego, la escala de producción del PFAG se aumentó hasta 400 L (lotes de PFAG producidos en 2012 y 2013).

El tamaño de los lotes de PFAG para la futura producción comercial de rutina es de 400 L y 1 000 L.

Para la escala de 400 L, se elaboraron tres nuevos lotes de PFAG en 2014 y se demostró nuevamente la uniformidad farmacéutica con estos lotes producidos en 2014. Estos lotes de PFAG se utilizaron para:

- La validación del proceso de elaboración del PFAG y los estudios de estabilidad del PFAG a una escala de 400 L.
- El nuevo estudio clínico de fase III GQM11, un estudio que se considera fundamental para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad.

Para la escala de 1 000 L, se elaboraron dos lotes en 2014. El tercer lote se elaboró en 2015 para completar la validación del proceso de elaboración del PFAG y los estudios de estabilidad del PFAG a una escala de 1 000 L.

FP

El FP se elabora en la planta de VDR y en la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie. Los tamaños máximos teóricos de los lotes son de 700 000 jeringas para la planta de VDR y 800 000 jeringas para la planta de Le Trait; vea la sección 2.3.P.3 Elaboración.

En la Tabla 2 se presenta un panorama de todos los lotes de producto final a granel (PFAG) y producto llenado (FP) elaborados para el desarrollo farmacéutico y la validación del proceso de elaboración, con indicación de la etapa del proceso, incluso datos del tamaño y los estudios o ensayos clínicos en los que se utilizaron.

La derivación de los lotes de PFAG y FP de QIV producidos en el marco del desarrollo de la QIV se presenta en la Tabla 3.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.2
Desarrollo farmacéutico

Tabla 2: Panorama del uso de los lotes de PFAG y de FP

FORMULACIÓN				LLENADO ASEPTICO					Uso del lote	Ubicación del análisis de los lotes y los datos de estabilidad en el DTC
N.º de lote de PFAG	Fecha de elaboración	Escala del lote	Lugar	Número de lote de FP correspondiente	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Tipo de tapón-embolo	Lugar		
FDV01928	03 AGO 2011	100 L	VDR	S4361	10 AGO 2011	172 056	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM01 y GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV01929	04 AGO 2011	100 L	VDR	S4362	11 AGO 2011	173 787	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV01930	08 AGO 2011	100 L	VDR	S4363	16 AGO 2011	171 611	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM04*	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV02002	05 ABR 2012	400 L	VDR	FDNC1059	10 ABR 2012	654 911	Clorobutilo	VDR	Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART)	Datos no presentados en el módulo 3 del DTC
FDV02238	04 JUL 2013	400 L	VDR	S4443	10 JUL 2013	177 965	Clorobutilo	VDR	Estudios clínicos GQM02, GQM09†	3.2.P.2.3
				FDNC1575	11 JUL 2013	13 416	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC1576	11 JUL 2013	13 892	Bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

RA_0928175

Información confidencial/propietaria
Página 11 de 44

Version 3.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
S. FI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.2
Desarrollo farmacéutico

FORMULACIÓN				LLENADO ASEPTICO					Uso del lote	Ubicación del análisis de los lotes y los datos de estabilidad en el DTC
N.º de lote de PFAG	Fecha de elaboración	Escala del lote	Lugar	Número de lote de FP correspondiente	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Tipo de tapón-embolo	Lugar		
FDV02328	04 JUN 2014	400 L	VDR	S4456	3 JUL 2014	737 662	Clorobutilo	Le Trait	Estudio clínico GQM11‡ Estudios no clínicos: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad	3.2.P.3.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02329	05 JUN 2014	400 L	VDR	S4457	6 JUL 2014	729 301	Clorobutilo	Le Trait	Estudio clínico GQM11‡ Estudios no clínicos§ Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Validación del proceso del PFAG y del FP Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02330	19 JUN 2014	400 L	VDR	S4458	15 JUL 2014	729 312	Clorobutilo	Le Trait	Estudio clínico GQM11‡ Estudio no clínico: Estudio de farmacología en ratones Validación del proceso de PFAG y FP Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de clorobutilo y la QIV Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

RA_0928175

Información confidencial/proprietaria
Página 12 de 44

Version 3.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.2
Desarrollo farmacéutico

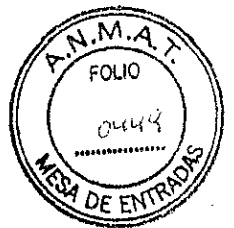
FORMULACIÓN				LLENADO ASÉPTICO					Uso del lote	Ubicación del análisis de los lotes y los datos de estabilidad en el DTC
N.º de lote de PFAG	Fecha de elaboración	Escala del lote	Lugar	Número de lote de FP correspondiente	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Tipo de tapón-embolo	Lugar		
FDV02380	03 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2174	07 ENE 2015	591 092**	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG y FP Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2173	12 ENE 2015	914 159**	Clorobutilo	VDR		
FDV02381	18 DIC 2014	1 000 L	VDR	FDNC2199	28 de enero de 2015	911 478**	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG y FP Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
FDV02390	17 FEB 2015	400 L	VDR	FDNC2231	20 FEB 2015	5 718	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2232	20 FEB 2015	5 524	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2233	20 FEB 2015	5 312	Bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	VDR	Estudio de compatibilidad entre el tapón-embolo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, y la QIV	3.2.P.2.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3

RA_0928175

Información confidencial/propietaria
Página 13 de 44

Version 3.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.P.2
Desarrollo farmacéutico

FORMULACIÓN				LLENADO ASEPTICO					Uso del lote	Ubicación del análisis de los lotes y los datos de estabilidad en el DTC
N.º de lote de PFAG	Fecha de elaboración	Escala del lote	Lugar	Número de lote de FP correspondiente	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Tipo de tapón-embolo	Lugar		
FDV02421	02 OCT 2015	1 000 L	VDR	FDNC2478	12 OCT 2015	966 847	Clorobutilo	VDR	Validación del proceso de PFAG Estudios de estabilidad	3.2.P.5.4 3.2.P.8.1 3.2.P.8.3
				FDNC2479	19 OCT 2015	834 409	Clorobutilo	VDR		

- * Estudios que no se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV, aunque se toman en cuenta para la evaluación de la seguridad de la QIV
- † Estudios que se consideran fundamentales para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en niños, así como para la evaluación de su seguridad.
- ‡ Estudio considerado fundamental para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en adultos y adultos mayores, así como para la evaluación de su seguridad.
- § Estudio de farmacología en ratones, estudio de toxicidad de dosis repetidas, estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria.
- ** El proceso de llenado en la planta de VDR queda validado para un tamaño máximo teórico de lote de 700 000 unidades, dado que el tamaño del lote industrial de 325 L \pm 10 % es el volumen mínimo del PFAG utilizado en uno de los tres lotes de validación del FP. Los otros dos lotes de validación de FP tienen un tamaño de lote en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido (vea la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso: proceso de llenado en la planta Val de Reuil de Sanofi Pasteur).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Tabla 3: Derivación de los lotes de QIV

N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV01928	FA414706	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4361
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA422094	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430510	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV01929	FA414706	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4362
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA422094	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430510	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV01930	FA415422	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Inicial*	S4363
	FA414706			
	FA427584	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA430513	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV02002	FA432424	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC1059
	FA427591-	A/Victoria/210/2009 (NYMC X-187) (H3N2)		
	FA430215-	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA430515	B/Florida/4/2006 (linaje Yamagata)		
FDV02238	FA491837	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4443 FDNC1575 FDNC1576
	FA495333	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495974	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492931	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02328	FA516286	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4456
	FA495333	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495977	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492930	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02329	FA521583	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4457
	FA493954	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA518528	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525566	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02330	FA528519	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	S4458
	FA523944	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA518527	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525570	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		



N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV02380	FA521582 FA528537 FA528538	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2174 FDNC2173
	FA493954 FA532726	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA495974 FA518526 FA518528 FA535027 FA495977	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA525567 FA525570 FA534084	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02381	FA516285 FA516286 FA528536 FA528539	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2199
	FA523944 FA532727	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA535027 FA535029	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA492931 FA534082 FA534084	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
FDV02390	FA545090 FA545092	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2231 FDNC2232 FDNC2233
	FA549498 FA549499	A/South Australia/55/2014 (IVR 175) (H3N2)		
	FA535028 FA535029	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA548065 FA548066	B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)		



N.º de lote de PFAG	Número de lote del principio activo (DS) correspondiente	Tipo de cepa	Proceso de elaboración del DS	Número de lote de FP correspondiente
FDV02421	FA542355	A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	Final†	FDNC2478 FDNC2479
	FA542356			
	FA542357			
	FA513975	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		
	FA513976			
	FA518525	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		
	FA518527			
	FA534081	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		
	FA534083			
FA534084				

* Factor de dilución establecido en 1,7 (vea la sección 2.3.S.2 Elaboración)

* Factor de dilución establecido en 1,2 (vea la sección 2.3.S.2 Elaboración)

3.1.1.2 Panorama del aumento de escala de tamaño de los lotes del producto llenado en la planta de VDR y de la extensión de las tolerancias máximas validadas para los parámetros de filtración en la etapa de producto llenado

El propósito de los cambios se refiere a:

- el aumento de escala del tamaño máximo teórico del lote de FP;
- el aumento de la velocidad de flujo de filtración y aumento del volumen de filtración por superficie durante el proceso de elaboración del FP.

El tamaño máximo teórico del lote de FP era, inicialmente, de 700 000 unidades para la planta de VDR. Para el FP elaborado en la planta de VDR, el tamaño máximo teórico de lote de FP se incrementa de 700 000 unidades, a 1 000 000 de jeringas (vea la sección 2.3.P.3 Elaboración).

El tamaño de lote de FP de 700 000 unidades para la planta de VDR se definió con base en los tres lotes de validación inicial de FP (FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199). Durante este ejercicio de validación del proceso de llenado, los últimos lotes de validación del FP (FDNC2173 y FDNC2199), que son consecutivos, resultó ser un tamaño de lote de FP en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido. Para aumentar la capacidad de llenado el ejercicio de validación del proceso de llenado en la planta de VDR se completó con un nuevo lote de validación de FP (FDNC2478). Este lote de validación de FP se elaboró con las mismas condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso en el tamaño de lote industrial de 500 L de PFAG consumido (vea la sección 2.3.P.3 Elaboración). Posteriormente, el lote FDNC2478 se consideró como el tercer lote de validación consecutivo de FP con un tamaño del lote de FP en jeringas correspondiente a aproximadamente 500 L de PFAG consumido.

La derivación de los lotes de FP utilizados en la validación del aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR se presenta en la Tabla 4 .

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

