



En conclusión, el intervalo de temperatura de  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  en el cambi6n y del FP se mantiene durante todo el transporte. El transporte del FP por camión con temperatura controlada ( $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) desde la planta de Le Trait hasta la de VDR se considera verificado.

#### 4 Sistema de cierre del envase

El sistema de cierre del envase utilizado para el llenado de 0,5 mL en jeringas de QIV consiste en:

- una jeringa de vidrio monodosis con aguja acoplada protegida por un protector de aguja y cerrada con un tap6n-6mbolo;
- o una jeringa de vidrio monodosis sin aguja cerrada con un tap6n-6mbolo y un capuch6n.

Estos sistemas de cierre del envase, est6riles y listos para usar, son los mismos que se utilizan para la TIV (el nuevo tap6n-6mbolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II est6 en proceso de validaci6n para la TIV).

La compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase con el producto se examina en la secci6n 4.3.

##### 4.1 Componentes del sistema de cierre del envase en contacto directo con el producto farmac6utico

###### 4.1.1 Jeringa con o sin aguja acoplada

La jeringa de vidrio de tipo I con aguja acoplada de acero inoxidable de  $25\text{G} \times 5/8$  cumple con la Ph. Eur., edici6n actual, con la norma ISO 10993 "Biological evaluation of medical devices" [evaluaci6n biol6gica de productos sanitarios] para residuos de la esterilizaci6n con 6xido de etileno, y con la "Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products" [nota guía sobre las limitaciones del uso de 6xido de etileno en la elaboraci6n de productos medicinales] CPMP/QWP/159/01.

Asimismo, el vidrio de tipo I se acepta generalmente como el material m6s adecuado para estar en contacto con preparados para uso parenteral.

###### 4.1.2 Tapones-6mbolo de elast6mero y capuch6n

Los tapones-6mbolo de elast6mero y el capuch6n no contienen l6tex. La especificaci6n del elast6mero cumple con el m6todo 3.2.9 "Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administraci6n parenteral, a polvos y a polvos liofilizados" de la Ph. Eur., edici6n actual, que define las especificaciones para los cierres de goma que se utilizar6n en envases de preparaciones acuosas de uso parenteral.





## 4.2 Componentes del sistema de cierre del envase que no están en contacto directo con el producto farmacéutico

### 4.2.1 Protector de la aguja

El protector de aguja utilizado no contiene látex. Está hecho de un elastómero (poliisopreno sintético). La especificación cumple con el método 3.2.9 (cierres de tipo II) "Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas de administración parenteral, a polvos y a polvos liofilizados" de la Ph. Eur., edición actual, y con la USP para el estudio de citotoxicidad *in-vitro*.

### 4.2.2 Protector rígido de la aguja

El protector de la aguja está resguardado por un capuchón de seguridad rígido de polipropileno traslúcido para reducir la posibilidad de pincharse al utilizar las jeringas.

## 4.3 Compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase que están en contacto directo con el producto farmacéutico

La compatibilidad de los diferentes componentes del cierre que están en contacto con el producto farmacéutico (DP) se analiza a continuación.

### 4.3.1 Jeringa con o sin aguja acoplada

Las jeringas están fabricadas de vidrio de tipo I, que es el material de uso común para los envases de las vacunas de Sanofi Pasteur.

### 4.3.2 Tapón-émbolo

Sanofi Pasteur propone suministrar las jeringas con y sin aguja acoplada y con tapones-émbolo. Están fabricadas de clorobutilo o de bromobutilo suministrados por dos proveedores diferentes (proveedor I y proveedor II). Los tapones-émbolo no contienen látex y son compatibles con la esterilización por radiación.

#### 4.3.2.1 Tapón-émbolo de clorobutilo

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el tapón-émbolo de clorobutilo:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación. Con respecto al estudio de citotoxicidad de la USP, el tapón-émbolo de clorobutilo cumplió los requisitos de las pruebas *in vitro*.
- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de este elastómero. Luego se realizó una evaluación de toxicología de los compuestos extraíbles identificados. En la evaluación de toxicología realizada a los compuestos extraíbles identificados para el tapón-





émbolo de clorobutilo se tomaron en cuenta las guías regulatorias, los datos disponibles de toxicidad y los principios del umbral de preocupación toxicológica (TTC<sup>a</sup>) (cuando no se dispone de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Se demostró que es poco probable que los niveles de dosis de compuestos extraíbles identificados supongan un riesgo para la seguridad humana.

Existen limitados datos de toxicología con relación al negro de humo después de la administración por vía parenteral. En cuanto a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), que son sustancias conocidas preocupantes para la seguridad humana, se ha demostrado que el riesgo potencial de lixiviado de PAH fuera del tapón es insignificante. Por lo tanto, se considera improbable que el negro de humo presente en el tapón-émbolo de clorobutilo, incluido el posible PAH asociado, pueda suponer un riesgo para la seguridad humana.

- Los resultados del control de calidad de los tres lotes S4456, S4457 y S4458 elaborados con el tapón-émbolo de clorobutilo se presentan en la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.
- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad. Se llevó a cabo un estudio de estabilidad (presentado en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad) con tres lotes de vacuna en jeringas prellenadas (PFS) con aguja acoplada, utilizando un tapón-émbolo de clorobutilo. Este estudio se llevó a cabo para garantizar que:
  - Los componentes del preparado que están en contacto con el cierre no se adsorben a la superficie del cierre y no emigran al cierre ni a través del mismo en cantidad suficiente para afectar adversamente al preparado.
  - Los cierres son compatibles con el preparado para el que se utilizan durante toda su vida útil.

Este estudio se realizó con tres lotes, S4456, S4457 y S4458, en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 12 meses) y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante 30 días). Los datos de estabilidad se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad. Los parámetros fisicoquímicos y biológicos estudiados después de 12 meses de almacenamiento a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  y de 30 días de almacenamiento a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , cumplen con los criterios de aceptación/límites de acción definidos.

<sup>a</sup> El TTC es un instrumento pragmático de evaluación del riesgo desarrollado por la industria farmacéutica para establecer un umbral para el criterio de aceptación de impurezas genotóxicas en los medicamentos tomando en consideración una exposición a lo largo de toda la vida.





#### 4.3.2.2 Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor I

El tapón-émbolo alternativo fabricado de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, contiene menos cinc que el tapón-émbolo fabricado de clorobutilo.

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo suministrado por el proveedor I:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación. Con respecto al estudio de citotoxicidad de la USP, el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, cumplió los requisitos de las pruebas *in vitro*.
- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de este elastómero. Luego se realizó una evaluación toxicológica de los elementos identificados. En la evaluación toxicológica realizada en todos los compuestos extraíbles identificados para el tapón de bromobutilo alternativo suministrado por el proveedor I, se tuvieron en cuenta los datos de toxicidad disponibles y los principios del TTC (cuando no se dispuso de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Todos los resultados obtenidos demostraron que es poco probable que los niveles de dosis de los compuestos extraíbles identificados supongan un riesgo para la seguridad humana.
- Los resultados del control de calidad de los dos lotes FDNC1575 y FDNC1576, elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo del proveedor I, se presentan en la sección 3.2.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase.
- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad. Se llevó a cabo un estudio de estabilidad (presentado en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad) con dos lotes de vacuna elaborada con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor I. Este estudio se llevó a cabo para asegurar que:
  - Los componentes del preparado que están en contacto con el cierre no se adsorben a la superficie del cierre y no emigran al cierre ni a través del mismo en cantidad suficiente para afectar adversamente al preparado.
  - Los cierres son compatibles con el preparado para el que se utilizan durante toda su vida útil.

Este estudio se haya realizado con los dos lotes presentados en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase: FDNC1575 y FDNC1576, en condiciones de tiempo real/temperatura real (es decir  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12 meses) y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir,  $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 días). Los datos de estabilidad se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad. Los parámetros fisicoquímicos y biológicos estudiados después de 12 meses de almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después de 30 días de almacenamiento a  $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , cumplen con los criterios de aceptación/límites de acción definidos.





#### 4.3.2.3 Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor II

El tapón-émbolo alternativo fabricado de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, contiene menos cinc que el tapón-émbolo fabricado de clorobutilo.

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo suministrado por el proveedor II:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación. Con respecto al estudio de citotoxicidad de la USP, el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, cumplió los requisitos de las pruebas *in vitro*.
- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de este elastómero. Luego se realizó una evaluación toxicológica de los elementos identificados. En la evaluación de toxicología realizada con la sal de bromuro se tuvieron en cuenta las pautas regulatorias, los datos de toxicidad disponibles y la exposición diaria permitida (PDE) de la sal de bromuro. Se demuestra que es poco probable que los niveles por dosis de compuestos extraíbles identificados supongan un riesgo para la seguridad humana.
- Los resultados del control de calidad de los tres lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo del proveedor II, se presentan en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase.
- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad. Se llevó a cabo un estudio de estabilidad (presentado en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad) con tres lotes de vacuna en jeringas prellenadas (PFS) con aguja acoplada, utilizando un tapón-émbolo alternativo de bromobutilo suministrado por el proveedor II. Este estudio se llevó a cabo para garantizar que:
  - Los componentes del preparado que están en contacto con el cierre no se adsorben a la superficie del cierre y no emigran al cierre ni a través del mismo en cantidad suficiente para afectar adversamente al preparado.
  - Los cierres son compatibles con el preparado para el que se utilizan durante toda su vida útil.

Este estudio se realizó con tres lotes, FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (es decir, a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 12 meses) y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir, a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante 30 días). Los datos de estabilidad se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad. Los parámetros fisicoquímicos y biológicos estudiados después de 9 meses de almacenamiento a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  y de 30 días de almacenamiento a  $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ , cumplen con los criterios de aceptación/límites de acción definidos.





#### 4.3.2.4 Conclusión

Todos los resultados presentados anteriormente (pruebas fisicoquímicas y biológicas, estudios de compuestos extraíbles, resultados de control de calidad y estudios de estabilidad disponibles) demuestran la compatibilidad entre la QIV y el sistema de cierre del envase elegido.

#### 4.3.3 Capuchón

Sanofi Pasteur propone suministrar jeringas sin aguja acoplada, es decir, con capuchón de isoprenobromobutilo sintético. Este capuchón es compatible con la esterilización con óxido de etileno; su forma se diseñó para ajustarse a la tecnología del aislador.

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el capuchón de isoprenobromobutilo sintético con los siguientes resultados:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación. Con respecto al estudio de citotoxicidad de la USP, el capuchón de isoprenobromobutilo sintético cumplió los requisitos de las pruebas *in vitro*.
- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de esta formulación. Luego se realizó una evaluación toxicológica de los elementos detectados. En la evaluación toxicológica realizada en todos los compuestos extraíbles identificados para el capuchón de isoprenobromobutilo sintético se tuvieron en cuenta los datos de toxicidad disponibles y los principios del TTC (cuando no se dispuso de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Se demostró que es poco probable que los niveles de dosis de los compuestos extraíbles identificados supongan un riesgo para la seguridad humana.
- Sanofi Pasteur se compromete a realizar un estudio de estabilidad con las PFS sin aguja acoplada en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real ( $a +5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) durante 12 meses, y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir,  $a +25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 días) (vea la sección 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad).

#### Conclusión

Los resultados que se presentan en los párrafos anteriores demuestran que se cumplen las recomendaciones de la farmacopea y la ausencia de efecto toxicológico del sistema de cierre del envase elegido. La compatibilidad quedará demostrada mediante los controles de calidad y los resultados del estudio de estabilidad de los lotes que se produzcan.

## 5 Atributos microbiológicos

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) es un producto estéril y sin conservantes. La esterilidad del producto y la integridad del cierre del envase se comprueban con el FP durante los estudios de estabilidad (frecuencia de prueba T0 y T12 meses).



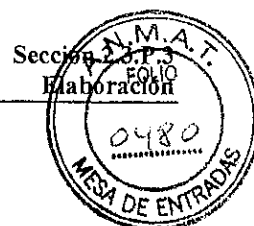


Los estudios de estabilidad realizados con el FP de la QIV se detallan en la sección 2.3.P.8 Estabilidad.

## 6 Compatibilidad

La QIV es una formulación lista para usar; por lo tanto, no existe reconstitución ni dilución del FP.



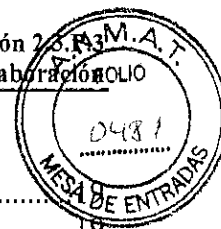


## Sección 2.3.P.3 Elaboración

### Índice

Lista de tablas .....	3
Lista de figuras .....	4
<b>1 Fabricantes.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Fórmula de los lotes y tamaño de los lotes .....</b>	<b>6</b>
2.1 Fórmula del lote .....	6
2.2 Tamaño del lote.....	8
2.2.1 Producto final a granel.....	8
2.2.2 Producto llenado .....	8
<b>3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso.....</b>	<b>8</b>
3.1 Elaboración del producto final a granel de la vacuna antigripal tetravalente .....	8
3.1.1 Diagrama de flujo del proceso de elaboración .....	8
3.1.2 Descripción del proceso de elaboración .....	9
3.1.2.1 Preparación de la solución salina tamponada con fosfato.....	9
3.1.2.2 Descripción del proceso del PFAG.....	10
3.1.3 Pruebas de control durante el proceso .....	10
3.1.4 Controles de calidad .....	11
3.2 Elaboración del producto llenado de la vacuna antigripal tetravalente .....	11
3.2.1 Diagrama de flujo del proceso de elaboración .....	11
3.2.2 Descripción del proceso de elaboración .....	14
3.2.3 Pruebas de control durante el proceso .....	14
3.2.4 Inspección .....	15
3.2.5 Controles de calidad .....	15
3.3 Almacenamiento .....	15
<b>4 Controles de los pasos críticos e intermedios.....</b>	<b>16</b>
4.1 Pasos críticos y controles .....	16
4.2 Producto intermedio.....	17
<b>5 Validación y/o evaluación del proceso.....</b>	<b>17</b>
5.1 Validación del proceso del PFAG.....	19





5.1.1	Validación de la agitación .....	
5.1.2	Reproducibilidad del proceso de mezcla .....	19
5.2	Validación del proceso de elaboración del producto llenado en la planta de Le Trait.....	20
5.2.1	Validación de las condiciones asépticas .....	20
5.2.2	Validación de la filtración esterilizante terminal en línea .....	21
5.3	Validación del proceso de elaboración del producto llenado en la planta de VDR.....	22
5.3.1	Validación de las condiciones asépticas .....	22
5.3.2	Validación de la filtración esterilizante terminal en línea .....	23
5.3.2.1	Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala de laboratorio .....	24
5.3.2.2	Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial .....	24
5.4	Conclusión general.....	26





## Lista de tablas

Tabla 1: Operaciones y responsabilidades de los fabricantes .....	6
Tabla 2: Ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un PFAG de 400 L de QIV (lote FDV02328).....	7
Tabla 3: Fórmula del lote de solución PBS.....	7
Tabla 4: IPC realizados durante la elaboración del PFAG.....	11
Tabla 5: Pruebas IPC realizadas durante la elaboración del FP .....	14
Tabla 6: Prueba de IPC realizada durante la inspección .....	15
Tabla 7: Pasos críticos y controles .....	16
Tabla 8: Descripción del proceso de validación y/o de los estudios de evaluación .....	18
Tabla 9: Descripción del proceso de validación y/o de los estudios de evaluación .....	18
Tabla 10: Características del PFAG incluido en el estudio de validación .....	20
Tabla 11: Resultados de la prueba inicial de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de Le Trait.....	21
Tabla 12: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en el estudio de validación.....	22
Tabla 13: Resultados de la prueba inicial de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de VRD.....	23
Tabla 14: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en los estudios de validación .....	25



### Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de elaboración del PFAG de QIV.....9  
Figure 2: Diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada.....12  
Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja.....13





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

## 1 Fabricantes

El producto farmacéutico (DP) se elabora y se controla de conformidad con las buenas prácticas de manufactura (BPM) en las siguientes instalaciones.

- Dirección **SANOFI PASTEUR – MARCY L'ETOILE (MLE)**  
1541, avenue Marcel Mérieux  
69280 MARCY L'ETOILE  
Francia
- Dirección **SANOFI PASTEUR – VAL DE REUIL (VDR)**  
Parc Industriel d'Incarville  
27100 VAL DE REUIL  
Francia
- Dirección **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - LE TRAIT**  
1051 Boulevard industriel  
Zone Industrielle  
76580 LE TRAIT  
Francia
- Dirección **N.V. CRNA**  
Z.I. Heppignies Ouest  
Avenue d'Heppignies  
B-6220 FLEURUS  
Bélgica
- Dirección **SANOFI AVENTIS ZRT**  
1225 BUDAPEST  
Campona u.1 (Harbor Park)  
Hungría





Las responsabilidades de cada una de ellas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Operaciones y responsabilidades de los fabricantes

Operación	Responsabilidad
Elaboración del producto final a granel (PFAG)	Sanofi Pasteur Planta de VDR
Llenado	-Sanofi Pasteur Planta de VDR -Planta Sanofi Winthrop Industrie, Le Trait
Acondicionamiento secundario	-Sanofi Pasteur Planta de VDR y planta de MLE -Planta Sanofi Winthrop Industrie, Le Trait -N.V. Planta del CRNA (Bélgica) -Planta Sanofi Aventis Zrt (Hungría)*
Controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado (FP)	-Sanofi Pasteur Planta de VDR y planta de MLE
Liberación del producto final	-Sanofi Pasteur Planta de VDR y planta de MLE -Planta Sanofi Aventis Zrt (Hungría)

\* Para la planta Sanofi Aventis Zrt (Hungría), el acondicionamiento secundario no incluye actividades de etiquetado.

## 2 Fórmula de los lotes y tamaño de los lotes

### 2.1 Fórmula del lote

En este documento se describe la fórmula para preparar el producto final a granel a partir de los principios activos (DS) de la cepa A/H1N1 del virus de la gripe, de la cepa A/H3N2 del virus de la gripe, de la cepa B/del linaje Victoria del virus de la gripe, de la cepa B/del linaje Yamagata del virus de la gripe, y los excipientes. La cantidad mezclada de los componentes de la fórmula varía según el título de antígeno hemaglutinina (HA) de los lotes de DS.

La Tabla 2 muestra un ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un lote de 400 L de PFAG.

La fórmula del lote para un litro de solución salina tamponada con fosfato (PBS) se presenta en la Tabla 3.





Tabla 2: Ejemplo de fórmula de elaboración de lotes para un PFAG de 400 L de QIV (FDV02328)

Ingrediente	Referencia a las normas de calidad	Índice	Cantidad (mL) *
4 DS de la vacuna antigripal que contienen: A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) FA516286	Ph. Eur. 0158 "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivado)".	235 µg/mL de antígeno HA †	56 150
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) FA495333		183 µg/mL de antígeno HA †	69 950
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) FA495977		199 µg/mL de antígeno HA †	68 350
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) FA492930		156 µg/mL de antígeno HA †	89 750
Excipiente: PBS 1 x C	Estándar interno	N/A‡	c.s.p. 400 000

- \* Volumen definido para obtener una cantidad teórica de 15 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) para cada cepa, comprendiendo la cantidad de excedente (es decir, del 7 al 23 % para las cepas A y B) (vea la sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico). El excedente para cada cepa se define a continuación:
- Para la cepa A/ California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), se define el volumen de 56 150 mL para obtener 16,5 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 10 % de excedente.
  - Para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), se define el volumen de 69 950 mL para obtener 16 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL), es decir, el 7 % de excedente.
  - Para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), se define el volumen de 68 350 mL para obtener 17 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 13 % de excedente.
  - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), se define el volumen de 89 750 mL para obtener 17,5 µg de antígeno HA por dosis (0,5 mL) es decir, el 17 % de excedente.

† Los títulos de antígeno HA utilizados para esta formulación se obtienen de repetir las pruebas de contenido de antígeno HA antes de la formulación.

‡ N/A: No es aplicable.

Tabla 3: Fórmula del lote de solución PBS

Componente	Solución PBS 1 x C Cantidad por litro	Referencia a las normas de calidad
Cloruro de sodio	8,00 g	Ph. Eur. 0193, edición actual
Cloruro de potasio	0,20 g	Ph. Eur. 0185, edición actual
Hidrogenofosfato disódico dihidrato	1,15 g	Ph. Eur. 0602, edición actual
Dihidrogenofosfato de potasio	0,20 g	Ph. Eur. 0920, edición actual
Agua para inyectables	c.s.p. 1004 g*	Ph. Eur. 0169, edición actual

\* La densidad de masa de la PBS es de 1,004 g/cm<sup>3</sup> a +20 °C.





## 2.2 Tamaño del lote

### 2.2.1 Producto final a granel

Los tamaños de lote del PFAG son de 400 L y 1000 L.

### 2.2.2 Producto llenado

Los lotes de PFAG, cuyo tamaño de lote es de 400 L o 1000 L, se pueden llenar en uno o varios lotes de FP de tamaño variable.

El tamaño teórico máximo de los lotes de producto llenado (FP) es de 1 000 000 unidades en la planta de VDR y 800 000 unidades en la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie.

## 3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

El proceso de elaboración del DP consta de los siguientes pasos sucesivos:

- Elaboración del PFAG:
  - Mezcla de los componentes.
  - Filtración esterilizante de la mezcla (0,22  $\mu$ m).
- Elaboración del FP:
  - Filtración esterilizante terminal en línea (0,22  $\mu$ m).
  - Llenado aséptico y colocación de tapones.

En las siguientes secciones se ofrece una breve descripción de cada paso.

### 3.1 Elaboración del producto final a granel de la vacuna antigripal tetravalente

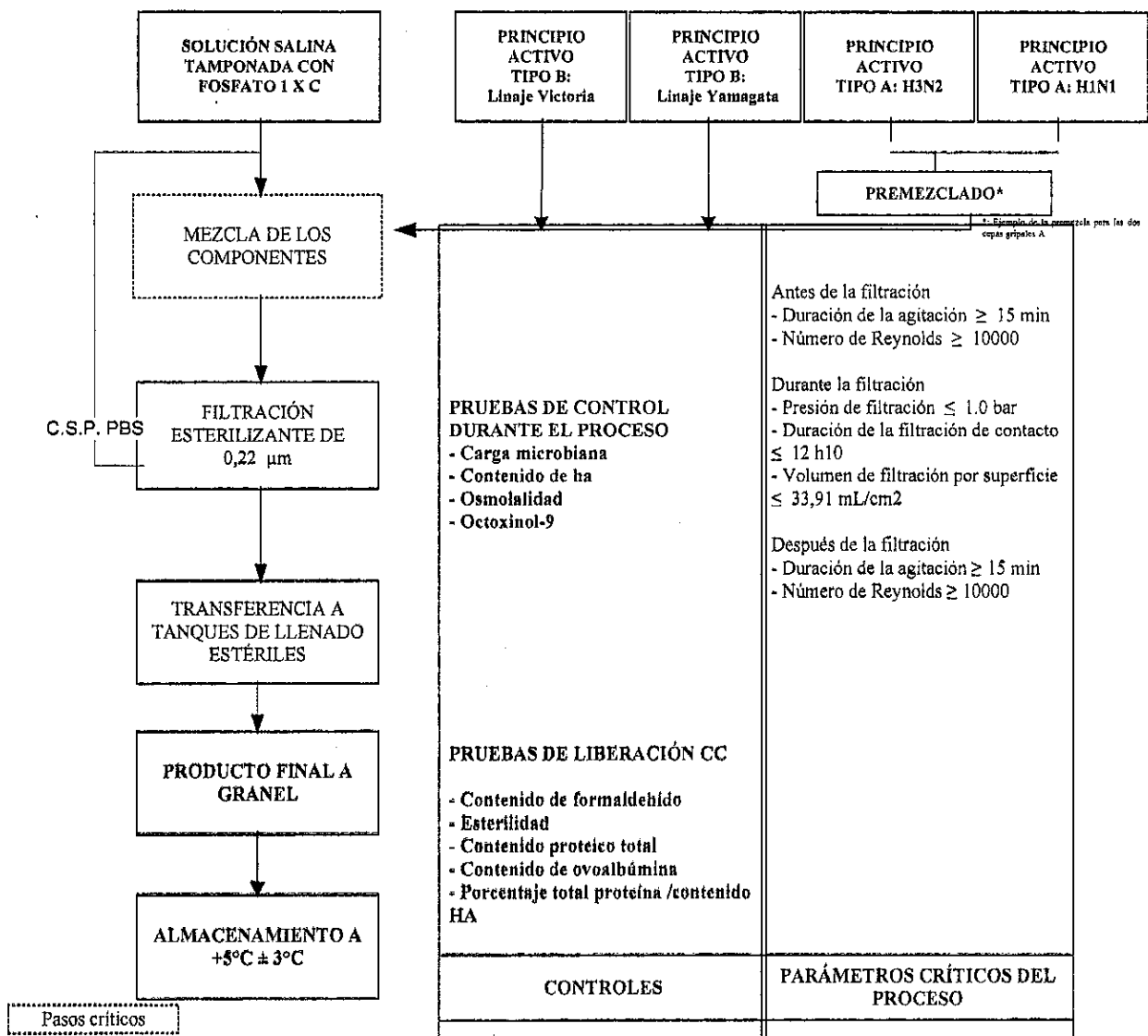
#### 3.1.1 Diagrama de flujo del proceso de elaboración

En el diagrama de flujo que se presenta en la Figura 1 se resumen los pasos del proceso de elaboración del PFAG de la vacuna antigripal tetravalente (QIV).





Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de elaboración del PFAG de QIV



### 3.1.2 Descripción del proceso de elaboración

#### 3.1.2.1 Preparación de la solución salina tamponada con fosfato

Para la preparación de la solución PBS se utiliza equipo de elaboración estéril. Esta solución se prepara tal como se describe a continuación:

- Pesaje de los ingredientes.
- Disolución de los ingredientes.





- Filtración (0,22  $\mu\text{m}$ ) de la solución al momento de trasvasarla a recipientes estériles apropiados.

#### Controles de la solución PBS 1 $\times$ C:

- Carga microbiana antes de la filtración
- Osmolalidad
- pH.

#### 3.1.2.2 Descripción del proceso del PFAG

El equipo de elaboración se prepara debidamente y se esteriliza con vapor con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar  $F_0 > 15$  y alcanzar un nivel SAL (garantía de esterilidad) de  $10^{-6}$ .

Se realizan las siguientes operaciones:

- Adición de solución PBS 1  $\times$  C al envase.
- Adición de lotes de DS. Cada lote de DS se almacena a  $+5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ . La adición de lotes de DS consiste en la premezcla de dos de los cuatro lotes de DS, debido a las limitaciones del equipo. Los dos lotes de DS utilizados para la premezcla se definen al principio de la temporada. Esta premezcla se prepara y utiliza para un lote de PFAG y se puede almacenar antes de la formulación si es necesario durante 14 días a  $+5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ . Los datos de estabilidad (14 días a  $+5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$ ) se presentan en las secciones 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.
- Homogeneización de la mezcla durante al menos 15 minutos con un número de Reynolds no inferior a 10 000, que se garantiza mediante el control de la velocidad durante la agitación;
- Se somete la mezcla a filtración estéril (0,22  $\mu\text{m}$ ) con una membrana de PVDF para obtener el PFAG que se trasvasa a continuación a los tanques de llenado estéril. Se comprueba la integridad del filtro de 0,22  $\mu\text{m}$ . La presión máxima durante la filtración debe ser menor o igual que 1,0 bar. La duración máxima de contacto durante la filtración, que corresponde a la duración máxima de contacto entre el producto y el filtro, debe ser menor o igual que 12 h 10 min. El volumen máximo de filtración por superficie es de 33,91 mL/cm<sup>2</sup>;
- Bajo agitación durante al menos 15 minutos con un número de Reynolds no menor que 10 000, que se garantiza por el control de la velocidad durante la agitación, la introducción de la solución PBS 1  $\times$  C restante a través de la filtración esterilizante.

El PFAG se almacena a continuación a  $+5\text{ }^\circ\text{C} \pm 3\text{ }^\circ\text{C}$  en tanques de llenado estériles.

#### 3.1.3 Pruebas de control durante el proceso

Los IPC realizados durante la elaboración del PFAG se presentan en la Tabla 4.





Tabla 4: IPC realizados durante la elaboración del PFAG

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Antes de la filtración de la mezcla	Carga microbiana antes de la filtración esterilizante (0,22 µm)	Ph. Eur., 2.6.12, edición actual	≤10 UFC/100 mL
Después de la filtración de la mezcla	Osmolalidad	Ph. Eur., 2.2.35, edición actual	≥200 mOsmol/kg
Después de la filtración de la mezcla	Contenido de antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Objetivo: 15 µg/dosis por cepa en la etapa de FP El límite inferior de confianza (P = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.
Después de la filtración de la mezcla	Contenido de oetoxinol-9	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa Método interno	≤445 µg/mL

\* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.

### 3.1.4 Controles de calidad

Los QC realizados con el FP se describen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

## 3.2 Elaboración del producto llenado de la vacuna antigripal tetravalente

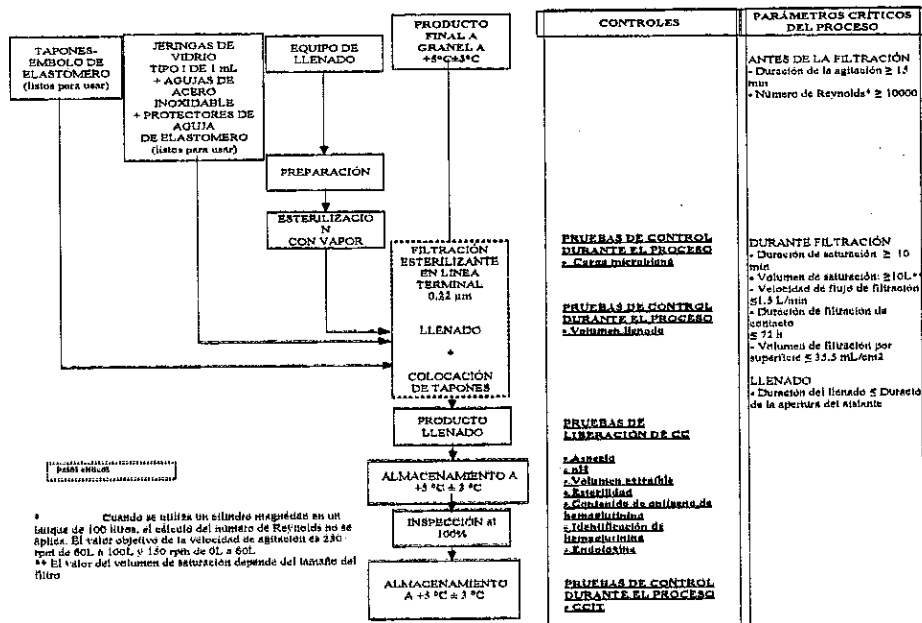
### 3.2.1 Diagrama de flujo del proceso de elaboración

- El diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada se presenta en la Figure 2.
- El diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja se presenta en la Figura 3.





Figure 2: Diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTOR TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.



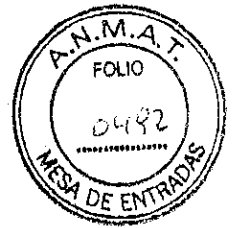
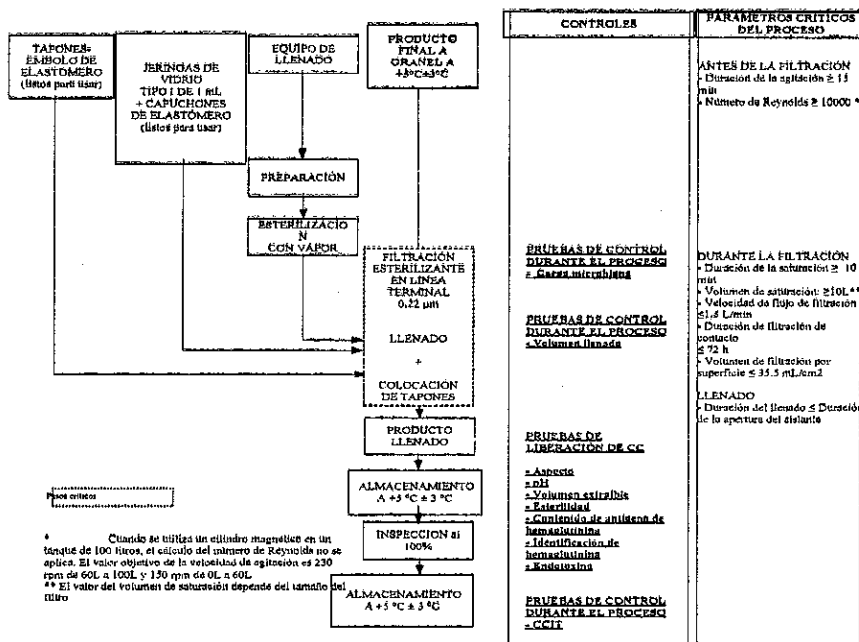
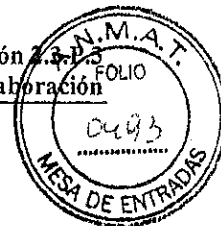


Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.2.2 Descripción del proceso de elaboración

El PFAG se conserva a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un tanque de llenado estéril que se somete a agitación continua antes del inicio de la filtración esterilizante terminal en línea durante al menos 15 minutos con un número de Reynolds<sup>1</sup> no inferior a 10 000. El tanque está conectado a la máquina de llenado en la que se cargan los componentes esterilizados del acondicionamiento primario (jeringas, tapones-émbolo).

El proceso de llenado se divide en las siguientes etapas:

- Llenado de cada jeringa (incluida la filtración esterilizante terminal en línea). Se verifica a integridad del filtro de  $0,22\text{ }\mu\text{m}$  con una membrana de PVDF. La duración de la saturación no debe ser inferior a 10 minutos y el volumen de saturación del filtro debe ser mayor o igual que 10 litros. El volumen de saturación está directamente relacionado con la velocidad de flujo de la bomba que se utiliza durante la filtración. La velocidad de flujo es uniforme durante la filtración y no debe ser mayor que  $1,5\text{ L/min}$ . La duración máxima de contacto durante la filtración, que corresponde a la duración máxima de contacto entre el producto y el filtro, no debe ser mayor que 72 horas. El volumen máximo de filtración por superficie es de  $35,5\text{ mL/cm}^2$ . La duración del llenado no debe ser mayor que la duración de la apertura del aislante (en función de la tecnología de llenado utilizada).
- Colocación del tapón-émbolo.
- Almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta la entrega.

### 3.2.3 Pruebas de control durante el proceso

Los IPC realizados durante la elaboración del FP se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Pruebas IPC realizadas durante la elaboración del FP

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Filtración esterilizante terminal en línea	Carga microbiana antes de la filtración ( $0,22\text{ }\mu\text{m}$ )	Ph. Eur., 2.6.12, edición actual	$\leq 10\text{ UFC}/100\text{ mL}$
Llenado	Control del volumen llenado	Método interno: El volumen llenado se controla para cada bomba de llenado, pesando el volumen que se retira de la jeringa o pesando el volumen llenado en la jeringa.	El volumen de llenado deseado es el que permite la extracción de una dosis de $0,5\text{ mL}$ . Volumen de llenado deseado desde $\pm 3\%$ hasta $\pm 5\%$ *

\* El rango alrededor del valor objetivo depende del equipo y de la presentación.

<sup>1</sup> El número de Reynolds se garantiza mediante el control de la velocidad durante la agitación





### 3.2.4 Inspección

Se realiza una inspección del 100 % en cada lote de FP.

Los IPC realizados con el FP inspeccionado se presentan en la Tabla 6:

Tabla 6: Prueba de IPC realizada durante la inspección

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Inspección del 100 %	CCIT	Método interno: método de tinción	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.

### 3.2.5 Controles de calidad

Los QC realizados con el FP se describen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

### 3.3 Almacenamiento

El PFAG se almacena a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta 2 meses.

El producto llenado e inspeccionado se almacena, en envases sellados y etiquetados, a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 12 meses.

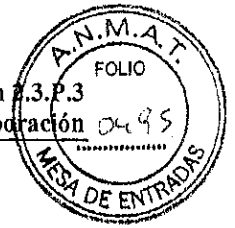
El transporte del producto farmacéutico (DP) entre las plantas del fabricante (MLE, VDR y las plantas de los subcontratistas) se realiza en camión a temperatura monitoreada.

Durante todo el transcurso del transporte, las condiciones de transporte cumplen las condiciones de almacenamiento del producto farmacéutico (es decir, temperatura y sellado).

Los criterios de aceptación establecidos para garantizar el cumplimiento del envío son los siguientes:

- Sellado de los contenedores de transporte;
- La temperatura registrada debe cumplir con las condiciones de almacenamiento del DP. La temperatura se registra con un registrador de temperatura.





## 4 Controles de los pasos críticos e intermedios

### 4.1 Pasos críticos y controles

Los siguientes pasos son críticos en el proceso de elaboración del DP (se detalla en la sección 3):

- Para el PFAG:
  - Mezcla de los cuatro principios activos con solución PBS, que es esencial para la homogeneidad de la vacuna (uniformidad del contenido de las jeringas llenadas).
- Para el FP
  - Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG lo más cerca posible del punto de llenado;
  - llenado aséptico del PFAG.

En la Tabla 7 se presenta un resumen de los controles establecidos para revisar estos pasos críticos.

Tabla 7: Pasos críticos y controles

Pasos	Controles	Criterio de aceptación	Referencia al método	Justificación
Mezcla del PFAG	Contenido de antígeno HA (IPC en la etapa de PFAG).	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa (1 dosis = 0,5 mL).	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Garantizar la homogeneidad del producto.
	Contenido de antígeno HA (control de calidad [QC] del FP)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido de antígeno HA estimado no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	

\* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.





Pasos		Controles	Criterio de aceptación	Referencia al método	Justificación
Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG		Carga microbiana antes de la filtración esterilizante en línea del PFAG (IPC).	≤10 UFC/100 mL	Ph. Eur. 2.6.12, edición actual	Determinar la contaminación biológica antes de la filtración esterilizante.
		Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica (QC del FP).	Sin multiplicación microbiana	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Controlar la eficacia de la filtración esterilizante Confirmar la esterilidad del producto.
Llenado aséptico del PFAG	Condiciones asépticas	Integridad del FP en las jeringas, prueba de integridad del cierre del envase (CCIT) (IPC)	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Método interno: método de tinción	Para confirmar la esterilidad e integridad del producto.
		Volumen llenado (control durante el proceso).	El volumen de llenado deseado es el que permite la extracción de 1 dosis de 0,5 mL. Volumen de llenado deseado ± 3 % hasta volumen de llenado deseado ± 5 %†	No es aplicable	Garantizar que cada unidad contenga el volumen apropiado.
	Precisión y exactitud del llenado	Volumen extraíble (QC del producto llenado).	≥ volumen nominal (0,5 mL)	Ph. Eur., 2.9.17, edición actual	Garantizar la homogeneidad del producto en el envase final (jeringa)
	Contenido de antígeno HA (control de calidad [QC] del FP)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido de antígeno HA estimado no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*		

\* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.

† El rango alrededor del valor objetivo depende del equipo y de la presentación.

## 4.2 Producto intermedio

No existe ningún producto intermedio en el proceso de elaboración del DP.

## 5 Validación y/o evaluación del proceso

El proceso de validación que cubre los pasos de elaboración y los parámetros del proceso estudiados para la QIV se enumeran en la Tabla 8.





**Tabla 8: Descripción del proceso de validación y/o de los estudios de evaluación**

Proceso	Paso del proceso	Parámetros del estudio y pruebas
Mezcla del PFAG	Proceso de mezcla	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Homogeneidad: agitación con medios de simulación</li> <li>- Cumplimiento con las especificaciones de PFAG de la QIV y reproducibilidad del proceso: análisis de lotes</li> </ul>
Proceso aséptico Planta de Le Trait	Llenado	Condiciones asépticas: prueba de simulación con medios nutrientes
	Filtración esterilizante terminal en línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios preliminares a escala de laboratorio: retención bacteriana, evaluación de la presencia de compuestos extraíbles del filtro; evaluación de la compatibilidad química del producto final con el filtro utilizado.</li> <li>- Validación a escala industrial en condiciones de rutina: cumplimiento del FP con los criterios de aceptación, integridad del filtro, capacidad del proceso de llenado, homogeneidad del producto.</li> </ul>
Proceso aséptico Planta de VDR	Llenado	Condiciones asépticas: prueba de simulación con medios nutrientes
	Filtración esterilizante terminal en línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios preliminares a escala de laboratorio: retención bacteriana, evaluación de la presencia de compuestos extraíbles del filtro; evaluación de la compatibilidad química del producto final con el filtro utilizado.</li> <li>- Validación a escala industrial en condiciones de rutina: cumplimiento del FP con los criterios de aceptación, integridad del filtro, capacidad del proceso de llenado, homogeneidad del producto.</li> </ul>

La validación general del proceso de elaboración de QIV consiste en la validación de los pasos críticos del proceso de elaboración del PFAG (paso de mezcla) y del FP (llenado aséptico: en la planta de Le Trait y en la planta de VDR), para garantizar el control de calidad adecuado del DP.

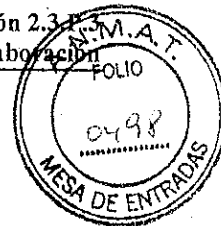
Los estudios del proceso de validación para cada paso crítico se presentan en las secciones siguientes.

Los datos de validación detallados se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 9: Descripción del proceso de validación y/o de los estudios de evaluación**

Paso de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Ubicación en el DTC
Formulación	400 L 1 000 L	Sanofi Pasteur Val de Reuil	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de formulación en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur
Llenado aséptico	Hasta 800 000 unidades	Sanofi Winthrop Industrie Le Trait	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Le Trait de Sanofi Winthrop Industrie
	Hasta 1 000 000 de unidades	Sanofi Pasteur Val de Reuil	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur





## 5.1 Validación del proceso del PFAG

El PFAG se formula en la planta de VDR. Los tamaños de los lotes de PFAG son 400 L y 1 000 L.

La validación del proceso de mezcla se basa en:

- La validación de la agitación del PFAG con un medio de simulación.
- El cumplimiento de las especificaciones de PFAG de QIV y la reproducibilidad del proceso verificada en tres lotes de tamaño industrial producidos en condiciones operativas de rutina:
  - Para el tamaño de lote de 400 L, se produjeron tres lotes en 2014, los resultados se presentan a continuación.
  - Para el tamaño de lote de 1000 L, se produjeron dos lotes de 1000 L en 2014. El tercer lote se elaboró en 2015 para completar la validación del proceso de formulación. Los resultados de estos lotes se presentan a continuación.

### 5.1.1 Validación de la agitación

La homogeneidad a lo largo del proceso se demuestra mediante la preparación de un medio de simulación que cubra las propiedades de la QIV. El medio de simulación utilizado está compuesto por sacarosa y agua.

La homogeneidad se controla a lo largo del proceso usando la medición mediante refractometría como marcador (grados Brix).

La robustez y la reproducibilidad de la homogeneidad se validaron mediante la cualificación del desempeño (PQ).

Los resultados obtenidos demuestran que las velocidades de agitación y las duraciones definidas como parámetros de validación permiten obtener una solución homogénea en un tanque de mezcla de PFAG (desde 300 L hasta 1100 L). El proceso de agitación se cualifica para los pasos de homogeneización.

Dado que el medio de simulación es representativo de la vacuna, la homogeneidad con el paso de mezcla del PFAG queda demostrada para el volumen de 400 L y 1 000 L para la QIV.

### 5.1.2 Reproducibilidad del proceso de mezcla

En la Tabla 10, se presentan los lotes de validación que se utilizaron.





Tabla 10: Características del PFAG incluido en el estudio de validación

Producto final a granel (PFAG)			
Planta de elaboración	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)
VDR	FDV02328	04 JUN 2014	405,174
	FDV02329	05 JUN 2014	401,691
	FDV02330	19 JUN 2014	401,492
	FDV02380	03 DIC 2014	991,741
	FDV02381	18 DIC 2014	1 000,199
	FDV02421	02 OCT 2015	950,249*

\* 950 L es representativo del proceso de elaboración del tamaño de lote de 1 000 L (diferencia de 50 L con respecto a 1 000 L).

Los resultados de las pruebas de liberación de los lotes y la determinación del contenido de antígeno HA mediante IPC, realizadas en los tres lotes de 400 L y los tres lotes de 1000 L cumplen con los criterios de aceptación.

El proceso de mezcla de la QIV queda validado para los tamaños de lote de 400 L y 1 000 L.

## 5.2 Validación del proceso de elaboración del producto llenado en la planta de Le Trait

El proceso de llenado se validó en dos pasos:

- La validación del proceso aséptico mediante una prueba de simulación del proceso con medio nutriente (medio digerido de caseína de soja).
- La validación de la filtración esterilizante terminal en línea.

### 5.2.1 Validación de las condiciones asépticas

Los resultados de la validación inicial de las condiciones asépticas aplicables a la QIV se presentan en la Tabla 11.





Tabla 11: Resultados de la prueba inicial de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de Le Trait

Línea de llenado	Fecha de llenado	N.º de jeringas incubadas	Tiempo máximo de retención del sistema aislante	N.º de jeringas contaminadas	Índice de contaminación (%)	Resultado
R6	10-14 ENE 2011	15 534	28 días	0	0	Cumple
	14-18 ENE 2011	15 823		0	0	Cumple
	20-24 ENE 2011	15 460		0	0	Cumple

Para mantener la validación de las condiciones asépticas, se realizan dos pruebas de simulación con medio nutriente por año. Los resultados de las pruebas de llenado de medios, obtenidos desde la validación inicial realizada en 2011, han cumplido con los criterios de aceptación.

### 5.2.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea

El PFAG se filtra lo más cerca posible del punto de llenado.

Se realizaron dos estudios para validar la filtración esterilizante terminal en línea:

- Estudios preliminares (retención bacteriana, evaluación de la presencia de compuestos extraíbles del filtro, evaluación de la compatibilidad química del producto final con el filtro utilizado) para demostrar que la duración de la filtración no afecta las características del producto (tales como la esterilidad). Esos estudios realizados en las condiciones más desfavorables de filtración (en cuanto a duración máxima de la filtración y desafío bacteriano) se presentan en la sección 5.3.2.1, dado que estos estudios son comunes para el tipo de filtro utilizado en la planta de Le Trait y en la planta de VDR.
- Validación a escala industrial realizada en condiciones operativas de rutina para confirmar la reproducibilidad del proceso en el tamaño industrial de 400 L.

La validación del proceso de filtración pretende demostrar que este paso genera de manera uniforme un producto estéril, sin afectar la calidad del producto.

El estudio se realizó con tres lotes en condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso en el tamaño de lote industrial de 400 L. Se estudiaron los siguientes aspectos:

- el cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP;
- la integridad del filtro antes y después de su utilización;
- la capacidad del proceso de llenado;
- la homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado.





La información sobre la derivación de los lotes utilizados en los estudios de validación se proporciona en la Tabla 12.

**Tabla 12: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en el estudio de validación**

FP				PFAG correspondiente elaborado en la planta de VDR		
Planta de elaboración	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)
Sanofi Winthrop Industrie, Planta de Le Trait	S4456	03 JUL 2014	737 662	FDV02328	04 JUN 2014	405,174
	S4457	06 JUL 2014	729 301	FDV02329	05 JUN 2014	401,691
	S4458	15 JUL 2014	729 312	FDV02330	19 JUN 2014	401,492

Con base en los resultados obtenidos se puede llegar a la conclusión de que se han validado los siguientes aspectos:

- el cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP;
- la integridad del filtro antes y después de su utilización;
- la capacidad del proceso de llenado;
- la homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado.

El cumplimiento y la reproducibilidad de las condiciones operativas del proceso de llenado aséptico han quedado demostradas.

En la planta de Le Trait, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 800 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 400 L.

### 5.3 Validación del proceso de elaboración del producto llenado en la planta de VDR

El proceso de llenado se validó en dos pasos:

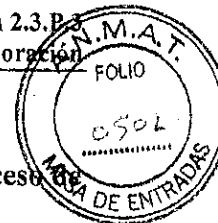
- La validación del proceso aséptico mediante una prueba de simulación del proceso con medio nutriente (medio digerido de caseína de soja).
- La validación de la filtración esterilizante terminal en línea.

#### 5.3.1 Validación de las condiciones asépticas

La validación del proceso aséptico incluye una prueba de simulación del proceso con medio nutriente (medio digerido de caseína de soja). La prueba se realiza de conformidad con las BPM.

Los resultados de la validación de las condiciones asépticas aplicables a la QIV con un tiempo mínimo de retención del aislador de 14 días se presentan en la Tabla 13.





**Tabla 13: Resultados de la prueba inicial de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de VRD**

Línea de llenado	Fecha de llenado	N.º de jeringas incubadas	Tiempo máximo de retención del sistema aislante	N.º de jeringas contaminadas	Índice de contaminación (%)	Resultado
Línea 1*	21-22 MAR 2013	22 363	14 días 12 horas y 49 minutos	0	0	Cumple
	11-12 ABR 2013	22 496	14 días 4 horas y 20 minutos	0	0	Cumple
	29-30 MAY 2013	21 551	15 días y 39 minutos	0	0	Cumple
Línea 2	21-22 MAR 2013	22 670	14 días 9 horas y 53 minutos	0	0	Cumple
	09-10 ABR 2013	21 735	15 días 9 horas y 24 minutos	0	0	Cumple
	27-28 MAY 2013	21 777	14 días 13 horas y 4 minutos	0	0	Cumple

\* El proceso de llenado de QIV es equivalente entre la línea de llenado 1 y la línea de llenado 2 en cuanto al equipo (diseño idéntico para las dos líneas de llenado), a las mismas condiciones de operación y a los mismos parámetros del proceso.

Para mantener la validación de las condiciones asépticas, se realizan dos pruebas de simulación con medio nutriente por año. Los resultados de las pruebas de llenado de medios, obtenidos desde la validación realizada en 2013, cumplieron con los criterios de aceptación.

### 5.3.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea

El PFAG se filtra lo más cerca posible del punto de llenado.

Se realizaron dos estudios para validar la filtración esterilizante terminal en línea:

- Estudios preliminares (retención bacteriana, evaluación de la presencia de compuestos extraíbles del filtro, evaluación de la compatibilidad química del producto final con el filtro utilizado) para demostrar que la filtración no afecta las características del producto (tales como la esterilidad). Esos estudios realizados en las condiciones más desfavorables de filtración (en cuanto a duración máxima de la filtración y desafío bacteriano) se presentan a continuación;
- Validación a escala industrial realizada en condiciones operativas de rutina para confirmar la reproducibilidad del proceso en el tamaño industrial de 500 L.

La validación del proceso de filtración pretende demostrar que este paso genera de manera uniforme un producto estéril, sin afectar la calidad del producto.





Estudios preliminares a escala de laboratorio: retención bacteriana, compatibilidad química, estudio de excreción de partículas, estudio de compuestos extraíbles.

### 5.3.2.1 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala de laboratorio

Se realizaron dos pruebas preliminares antes de la validación de la retención bacteriana:

- Se llevó a cabo una evaluación preliminar de la viabilidad de *Brevundimonas diminuta* en contacto con el PFAG durante un período de 72 horas. El estudio demostró que el organismo *Brevundimonas diminuta* no es viable en el PFAG durante todo el proceso; por lo tanto, se utilizó un método adaptado para la retención bacteriana, el cual se describe a continuación.
- Se realizó una verificación positiva con un filtro con un tamaño de poro que debería permitir que lo atravesara la pequeña bacteria *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146). Según lo esperado, la prueba fue positiva dado que el número de colonias presentes en la membrana del filtro analítico (filtro de recolección, en un punto posterior a la membrana con mayor tamaño de poro) era demasiado grande para contarlos, lo cual demuestra que las bacterias podían atravesar el filtro con poros de tamaño grande.

El estudio de retención bacteriana se realizó para probar la capacidad uniforme de retención bacteriana del filtro de membrana con grado de esterilización (0,22  $\mu\text{m}$ ) y para comprobar que el paso de filtración estéril puede proporcionar un producto estéril en las condiciones de desafío (tales como duración máxima de contacto de 72 horas, la proporción máxima de velocidad de flujo por superficie de 1,09 mL/min/cm<sup>2</sup> y la proporción máxima de volumen por superficie de 35,5 mL/cm<sup>2</sup>).

Se cumplen todos los criterios de aceptación del estudio; por lo tanto, la filtración final de 0,22  $\mu\text{m}$  se valida a escala de laboratorio como filtración esterilizante con una duración de 72 h.

El proveedor evaluó la compatibilidad química con base en la composición del producto, los parámetros de filtración y los datos bibliográficos. Por lo tanto, la conclusión del estudio es que el filtro es apto para usarse en la elaboración de rutina del FP de QIV.

El estudio de excreción de partículas se realizó con una solución de simulación compuesta de tampón PBS y octoxinol 9 (560  $\mu\text{g/mL}$ ). Los resultados cumplieron con los criterios de aceptación.

El estudio de compuestos extraíbles del filtro consiste en simular el proceso de filtración con un disolvente modelo en las condiciones más desfavorables y se analizan los residuos. Además, se analizó la evaluación química teórica de los productos filtrados y datos bibliográficos. Se demostró que los residuos recuperados de la extracción con agua consistían solamente en componentes normales del filtro y aditivos del filtro. No presentan toxicidad conforme a la prueba biológica clase VI de plásticos de la USP y la prueba de seguridad en ratones de la USP.

La conclusión general de la validación a escala de laboratorio es que el filtro es apto para usarse en la elaboración de rutina del FP de QIV.

### 5.3.2.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial

La información sobre la derivación de los lotes utilizados en los estudios de validación se proporciona en la Tabla 14.

