

Tabla 34: Exactitud, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
16,500	106%
21,367	109%
27,248	107%
33,000	108%
46,830	108%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 35.

Tabla 35: Exactitud, cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
108%	[105 %-110 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1).

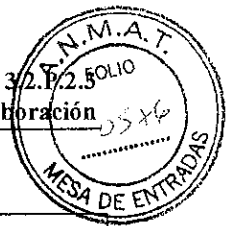
4.3.3.4.2 Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)

Los cálculos para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) se presentan en la Table 36.

Tabla 36: Exactitud, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
16,000	113%
20,719	114%
26,422	112%

Roxana Montemilone
 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
32,000	111%
45,844	108%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 37.

Tabla 37: Exactitud, cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
112%	[110 %-114 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2).

4.3.3.4.3 Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (referencia bivalente): antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134

Los cálculos para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) se presentan en la Table 38.



Tabla 38: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
15,377	110%
19,935	109%
25,394	111%
34,000	109%
42,910	105%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 39.

Tabla 39: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
109%	[106 %-112 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134).

4.3.3.4.4 Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (referencia bivalente): antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134

Los cálculos para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) se presentan en la Table 40.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

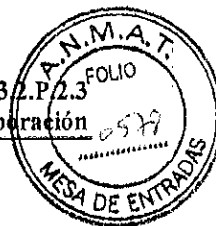


Tabla 40: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
15,377	110%
19,935	111%
25,394	113%
34,000	108%
43,324	106%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 41.

Tabla 41: Exactitud, cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
110%	[108%-112 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).

4.3.3.4.5 Cepa B/Massachusetts/2/2012 (referencia bivalente): Antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134

Los cálculos para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) se presentan en la Table 42.



Tabla 42: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
15,829	90%
20,521	92%
26,141	90%
35,000	96%
45,090	89%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 43.

Tabla 43: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
91%	[87 %-96 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134).

4.3.3.4.6 Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (referencia bivalente): antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134

Los cálculos para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) se presentan en la Table 44.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

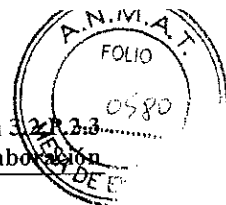


Tabla 44: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual media por concentración

Cálculo de recuperaciones (%)	
Nivel de concentración teórica (µg/mL)	Media
15,829	85%
20,521	89%
26,141	85%
35,000	89%
45,090	85%

Se llevó a cabo un análisis estadístico:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de los títulos teóricos previstos son homogéneas.
- El análisis de la varianzas permite llegar a la conclusión de que las medias interniveles son iguales.

Los resultados se presentan en la Table 45.

Tabla 45: Exactitud, cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134): Recuperación porcentual promedio y límites de confianza del 95 %

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
86%	[82 %-91 %]

Debido a que la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 80 % y el 120 %, el método es exacto para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).

4.3.4 Conclusión

A continuación, se resumen las conclusiones de la validación del método.

4.3.4.1 Cuantificación de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)

El método es específico.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- $\times/\pm 1,1$ para 1 corrida con 1 medición (liberación);
- $\times/\pm 1,1$ para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);



- Con una media general de 34,0 µg/mL.

El método es lineal en el rango: [16,5-46,8] µg/mL, en una escala log-log.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 108%.

4.3.4.2 Cuantificación de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) H3N2

El método es específico.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- $\times/\div 1,2$ para 1 corrida con 1 medición (liberación);
- $\times/\div 1,1$ para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);
- Con una media general de 34,6 µg/mL.

El método es lineal en el rango: [16,0 – 45,8] µg/mL, en una escala log-log.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 112%.

4.3.4.3 Cuantificación de la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134)

El método es específico.

Para 1 corrida con 1 medición que se realiza de la manera habitual, no se verifica la precisión del método con un intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia de $\times/\div 1,28$. Es necesario aumentar la cantidad de corridas de rutina para alcanzar el criterio de aceptación de precisión y para mejorar la precisión del resultado final.

Para obtener una precisión satisfactoria en el resultado final y mantener la homogeneidad entre las cepas, para todas las cepas B, es necesario realizar de forma rutinaria 2 corridas con 1 medición en el momento de la liberación. El valor final que se debe informar es la media geométrica ponderada de las 2 corridas con 1 medición.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- $\times/\div 1,2$ para 2 corridas con 1 medición (liberación);
- $\times/\div 1,2$ para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);
- Con una media general de 36,8 µg/mL.

El método es lineal en el rango: [15,4-42,9] µg/mL, en una escala log-log.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 109%.

4.3.4.4 Cuantificación de la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134)

El método es específico.

Para que exista homogeneidad entre las cepas, para todas las cepas B (bivalente), es necesario realizar de forma rutinaria 2 corridas con 1 medición en el momento de la liberación. El valor final que se debe informar es la media geométrica ponderada de las 2 corridas con 1 medición.



El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- \times/\pm 1,1 para 2 corridas con 1 medición (liberación);
- \times/\pm 1,1 para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);
- Con una media general de 37,5 $\mu\text{g/mL}$.

El método es lineal en el rango: [15,4-43,3] $\mu\text{g/mL}$, en una escala log-log.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 110%.

4.3.4.5 Cuantificación de la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134)

El método es específico.

Para que exista homogeneidad entre las cepas, para todas las cepas B (bivalente), es necesario realizar de forma rutinaria 2 corridas con 1 medición en el momento de la liberación. El valor final que se debe informar es la media geométrica ponderada de las 2 corridas con 1 medición.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- \times/\pm 1,2 para 2 corridas con 1 medición (liberación);
- \times/\pm 1,1 para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);
- Con una media general de 32,9 $\mu\text{g/mL}$.

El método es lineal en el rango: [15,8-45,1] $\mu\text{g/mL}$, en una escala log-log.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 91%.

4.3.4.6 Cuantificación de la cepa B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134)

El método es específico.

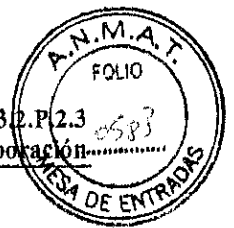
Para 1 corrida con 1 medición que se realiza de la manera habitual, no se verifica la precisión del método con un intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia de \times/\pm 1,36. Es necesario aumentar la cantidad de corridas de rutina para alcanzar el criterio de aceptación de precisión y para mejorar la precisión del resultado final.

Para obtener una precisión satisfactoria en el resultado final y mantener la homogeneidad entre las cepas, para todas las cepas B (bivalente), es necesario realizar de forma rutinaria 2 corridas con 1 medición en el momento de la liberación. El valor final que se debe informar es la media geométrica ponderada de las 2 corridas con 1 medición.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es:

- \times/\pm 1,2 para 2 corridas con 1 medición (liberación);
- \times/\pm 1,2 para 3 corridas con 1 medición (estabilidad);
- Con una media general de 34,2 $\mu\text{g/mL}$.

El método es lineal en el rango: [15,845,1] $\mu\text{g/mL}$, en una escala log-log.



Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación promedio del 86%.

4.3.4.7 Conclusión general

El método es específico, lineal, exacto y preciso con $k = 1$ corrida y $n = 1$ medición realizada de la manera habitual en el momento de la liberación para las cepas:

- A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1);
- A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2).

Para obtener una precisión satisfactoria en el resultado final y mantener la homogeneidad entre las cepas, es necesario realizar de forma rutinaria 2 corridas con 1 medición en el momento de la liberación para todas las cepas B (bivalente). El valor final que se debe informar es la media geométrica ponderada de las 2 corridas con 1 medición. En este caso, el método es específico, lineal, exacto y preciso con $k=2$ corridas y $n = 1$ medición realizada en el momento de la liberación para las cepas B (bivalente):

- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134);
- B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- y B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).

Para los estudios de estabilidad, independientemente de las cepas (A o B [bivalente]), se realizan de forma rutinaria 3 corridas con 1 medición para la liberación.

Se puede concluir que el método de SRID es válido, para los estudios de estabilidad y liberación en las etapas de PFAG y FP, para identificar y cuantificar el antígeno HA en la QIV para las cepas:

- A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1);
- A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134);
- B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2011/89B + NIBSC 13/134);
- y B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) (bivalente) (antígeno TGA 2014/101B + NIBSC 13/134).



5 Verificación de las condiciones del transporte

5.1 Consideraciones sobre las buenas prácticas de manufactura

Con base en la sección 6 del anexo 15 de las "Guías europeas para las buenas prácticas de manufactura para productos medicinales de uso humano y veterinario", se consideraron los siguientes puntos para la verificación del transporte del producto farmacéutico (DP):

- El producto farmacéutico se transporta desde las plantas de elaboración de acuerdo con las condiciones definidas en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso, que se recuerdan a continuación en la sección 5.2;
- Las rutas de transporte están claramente definidas como lo indican los diferentes fabricantes de DP en la sección 3.2.P.3.1 Fabricantes y se detallan a continuación en las secciones 5.3 (para el transporte del PFAG) y 5.4 (para el transporte del FP);
- El PCA identificó la integridad de los tanques de llenado estériles como un CPP durante el almacenamiento del PFAG y la temperatura como un CPP para el almacenamiento del PFAG y del FP, como se puede observar en la Table 14. Estos dos parámetros se controlan durante el transporte como se explica en la sección 5.3 (para el transporte del PFAG) y en la 5.4 (para el transporte del FP). Además, los estudios de estabilidad realizados con el FP en condiciones aceleradas de almacenamiento están disponibles en el caso de una desviación de la temperatura durante el transporte. En las secciones 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad se presentan los estudios de estabilidad y los datos de estabilidad para el FP;
- El monitoreo y el registro continuo de la temperatura durante el transporte del DP está bajo control, como se muestra en el estudio de la cualificación presentado en la sección 5.4.

5.2 Condiciones de transporte

Según se describe en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso y según se especifica en la EMA "Quality of Medicines Questions and Answers" [Calidad de los medicamentos, preguntas y respuestas] sobre la información necesaria con respecto al transporte del DP entre las distintas plantas, los acuerdos para el transporte del DP se resumen a continuación.

El transporte del DP entre las plantas del fabricante (las plantas de Marcy l'Etoile (MLE), Val de Reuil (VDR) y de los subcontratistas) se realiza en camiones con temperatura controlada, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, correspondiente a las condiciones de almacenamiento a temperatura real del PFAG y del FP.

Durante todo el transporte, las condiciones de transporte cumplen las condiciones de almacenamiento del DP (es decir, temperatura e integridad de los sellos).

Además, antes de que se realice transporte del DP con una compañía de transporte, se firma un acuerdo técnico entre Sanofi Pasteur y la compañía de transporte.



5.3 Transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait

5.3.1 Consideraciones generales

Como se especifica en la EMA "*Quality of Medicines Questions and Answers*" [calidad de los medicamentos, preguntas y respuestas] sobre la información necesaria con respecto al transporte de productos a granel entre diferentes plantas, los acuerdos para el transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait se resumen a continuación. El PFAG se transporta a la planta de Le Trait para llenar las jeringas. Ya se ha realizado la verificación para el transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait. El resultado de esta verificación se presenta en las secciones siguientes.

Para la verificación del transporte, se transportó el PFAG en el tanque de llenado estéril de acero inoxidable con capacidad de 400 L en camiones con la temperatura monitoreada a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, bajo presión. La duración del transporte de menos de 24 horas.

Cabe señalar que se ha validado una vida útil de dos meses para el PFAG cuando se almacena a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en un tanque de acero inoxidable de llenado estéril. Consulte las secciones 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad. Los estudios de estabilidad realizados en tres lotes de 400 L y tres lotes de 1 000 L demostraron que el PFAG es estable hasta 2 meses, cuando se almacena en un tanque de acero inoxidable de llenado estéril a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Cabe destacar que este estudio también abordó la pureza microbiana del PFAG durante el almacenamiento, ya que la prueba de esterilidad se realizó en cada momento de medición.

5.3.2 Protocolo

El transporte del PFAG se verificó en tres días diferentes, en tres lotes de PFAG diferentes (FDV02328, FDV02329 y FDV02330). La temperatura se registró durante todo el transporte y la presión se verificó en el momento de la salida (planta de VDR) y de la llegada (planta de Le Trait). Los datos de temperatura y presión se presentan a continuación. Además, los tres lotes de PFAG transportados se analizaron en comparación con las especificaciones de liberación de rutina que aparecen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

5.3.3 Resultado

- Registro de la presión

La presión registrada en el tanque de llenado estéril de acero inoxidable en la planta de salida (VDR) y en la planta de la llegada (Le Trait) se muestra en la Table 46.



Tabla 46: Datos de presión registrados durante el transporte del PFAG entre la planta de VDR y la planta de Le Trait

Datos	Especificaciones	Lote FDV02328	Lote FDV02329	Lote FDV02330
Presión a la salida (planta de VDR)	> 0,1 bar	0,35 bar	0,4 bar	0,3 bar
Presión a la llegada (planta de Le Trait)	> 0,1 bar	0,4 bar	0,3 bar	0,3 bar

- Registro de la temperatura

La temperatura se monitoreó mediante dos registradores colocados en una bolsa de plástico acoplada al tanque de llenado estéril de acero inoxidable. Las temperaturas mínima y máxima registradas durante el transporte se muestran en la Table 47.

Tabla 47: Temperatura registrada durante el transporte del PFAG entre la planta de VDR y la planta de Le Trait

Datos	FDV02328		FDV02329		FDV02330	
	Registrador 1	Registrador 2	Registrador 1	Registrador 2	Registrador 1	Registrador 2
Temperatura a mínima	4,7°C.	4,8°C.	4,9°C.	5°C.	4,9°C.	4,9°C.
Temperatura a máxima	7,2°C.	7,3°C.	6,6°C.	7,1°C.	6,9°C.	6,9°C.
Temperatura a promedio	5,4°C.	5,4°C.	5,6°C.	5,7°C.	5,4°C.	5,4°C.

- Datos de liberación de lotes

Los resultados de los tres lotes de PFAG transportados se encuentran en la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.

5.3.4 Conclusión

Los datos de presión, temperaturas y liberación del PFAG cumplen con las especificaciones. El transporte del PFAG desde la planta de VDR hasta la planta de Le Trait se considera verificado.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



5.4 Transporte del FP

5.4.1 Consideraciones generales

El FP se transporta desde la planta de VDR hasta las plantas de acondicionamiento secundario (planta de MLE, planta del CRNA de Bélgica, planta de Le Trait y planta de Sanofi Aventis Zrt de Budapest) en camiones con temperatura monitoreada ($+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Se llevaron a cabo las siguientes verificaciones del transporte:

- Cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE
- Verificación del transporte de FP entre la planta de Le Trait y la planta de VDR.

Con respecto a las vías de transporte en Francia, la ruta de transporte entre la planta de VDR y la de MLE es representativa en cuanto a la frecuencia (transporte diario de productos de SP todo el año), a la variabilidad de cargas transportadas debido a la actividad de vacunas y en cuanto a las condiciones de almacenamiento (es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$).

El resultado de estas dos verificaciones de transporte se presenta en los párrafos siguientes.

5.4.2 Cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE

Protocolo de cualificación del transporte

La cualificación se realiza para demostrar que los camiones con temperatura monitoreada mantienen satisfactoriamente la temperatura del transporte en el intervalo de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La cualificación también permite verificar que se tiene en cuenta el control del diseño de las instalaciones que se indica en el acuerdo técnico por parte de la compañía de transporte, y aborda el control de la distribución de la temperatura del remolque vacío; la calibración de la sonda de temperatura; el control de la capacidad de refrigeración de la unidad de enfriamiento; el control de la capacidad de aislamiento del remolque y el concepto de mantenimiento periódico.

Esta cualificación se realiza según el protocolo siguiente.

Pruebas

Monitoreo de la temperatura para determinar el mapeo de temperaturas en el remolque en las condiciones más desfavorables.

Condiciones de la cualificación

El mapeo de temperaturas se realizó en las siguientes condiciones:

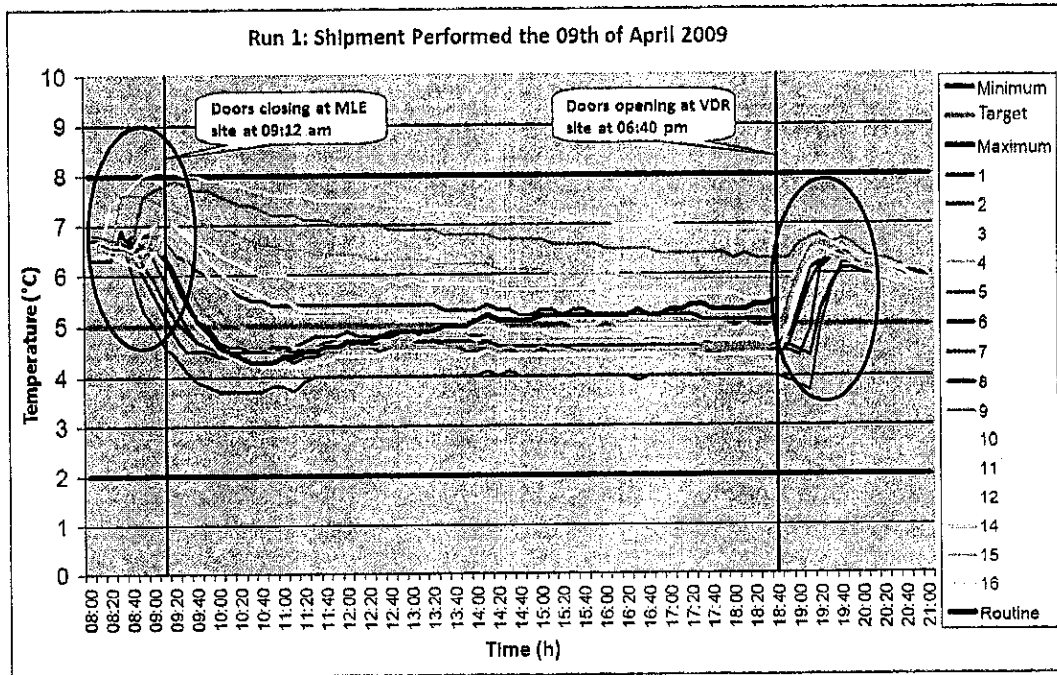
- Se enviaron tres cargas en las condiciones más desfavorables entre la planta de VDR y la planta de MLE; la carga total es la carga más desfavorable porque crea un efecto máximo de barrera a la circulación del flujo de aire en el remolque.
- Se colocaron dieciséis registradores de temperatura en cada uno de los 3 camiones, además del registrador que se utiliza en condiciones de rutina y de los dos registradores del remolque.

Resultados de la cualificación del transporte entre la planta de VDR y la planta de MLE



A continuación se presentan los resultados del registro de temperaturas para los tres envíos.

Figura 7: Temperatura durante el envío 1

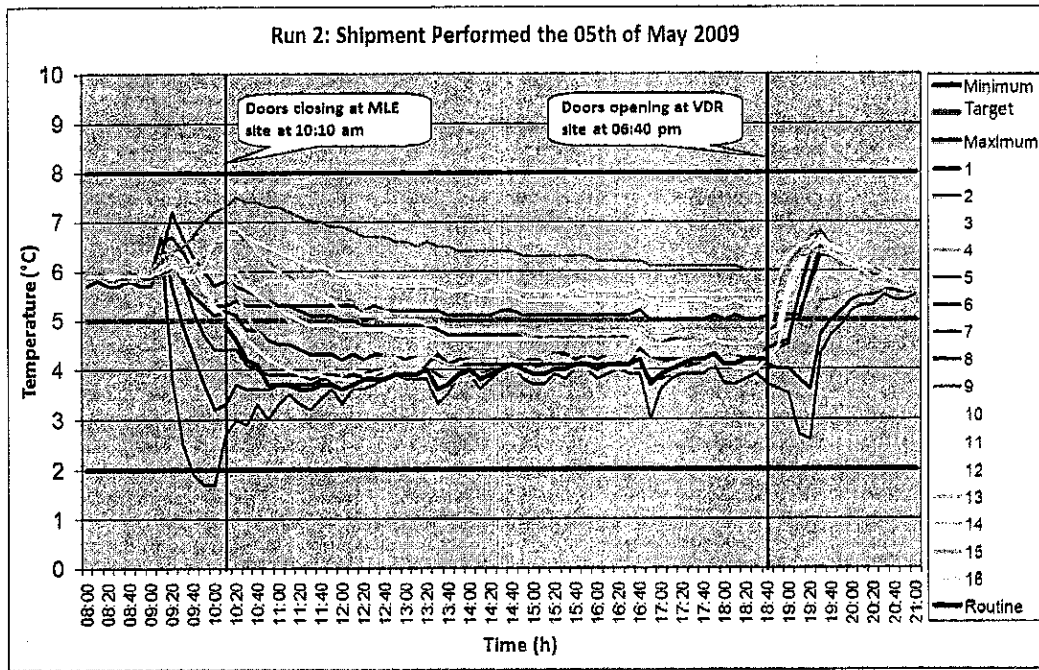


Se observó un ligero aumento de la temperatura durante la carga y la descarga debido a los movimientos de los productos y del personal.

Todos los resultados cumplen con la especificación, excepto los del registrador 3. Con este registrador, se midió una temperatura de 8,1 °C durante 30 minutos en el momento de la carga (20 minutos después de cerrar la puerta del camión). El manejo del tiempo de refrigeración autoriza esta desviación de la temperatura



Figura 8: Temperatura durante el envío 2



Se observó un ligero aumento de la temperatura durante la carga y la descarga debido a los movimientos de los productos y del personal.

Todos los resultados cumplen con la especificación, excepto los del registrador 2. Con este registrador, la temperatura fue inferior a +2 °C durante 30 minutos (+1,90 °C durante 10 minutos y +1,70 °C durante 20 minutos). Antes de realizar la carga, se ajustó la temperatura del camión para que se mantuviera entre 2 °C y 8 °C: el pallet que correspondía al registro 2 se encontraba cerca de la unidad de refrigeración y se cargó antes del final del ajuste de la temperatura. La temperatura fue inferior a +2 °C pero se mantuvo siempre por encima de 0 °C, por lo que el riesgo de congelación del producto está bajo control.

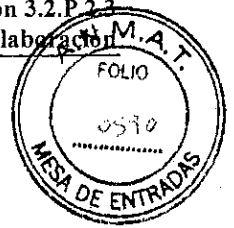
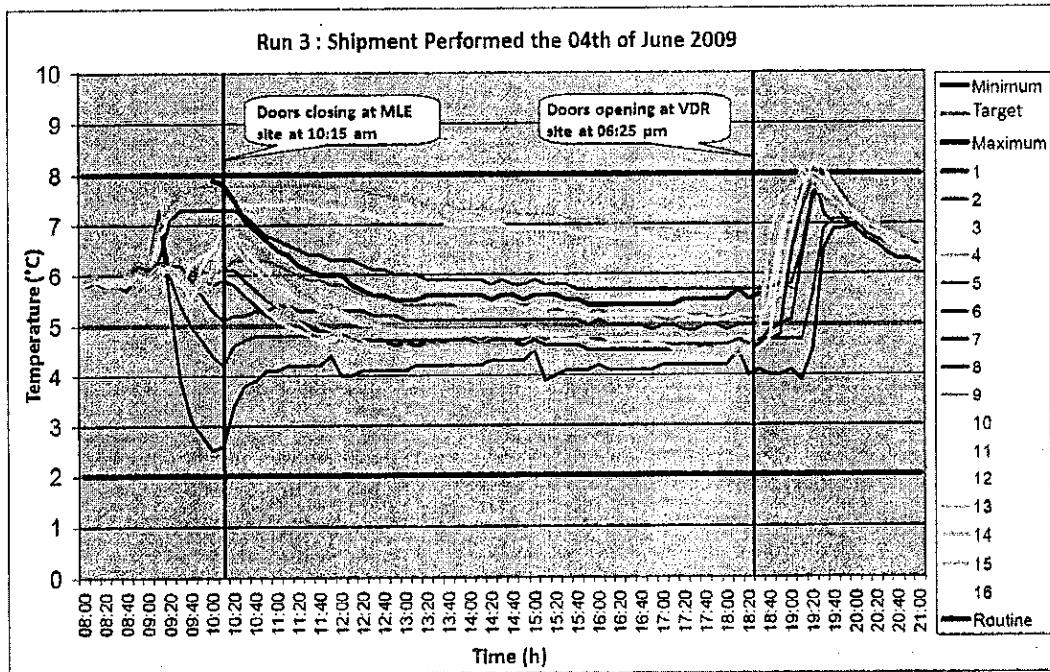


Figura 9: Temperatura durante el envío 3



Se observó un ligero aumento de la temperatura durante la carga y la descarga debido a los movimientos de los productos y del personal.

Todos los resultados cumplen con la especificación, excepto los de los registradores 7, 9, 10 y 11. Se midió una temperatura máxima de 8,20 °C durante 20 minutos en el momento de la descarga. El manejo del tiempo de refrigeración durante esta operación autoriza una desviación de la temperatura entre 8 °C y 25 °C durante una hora.

Conclusión

El análisis de mapeo de temperaturas demostró que:

- se mantiene el intervalo de temperaturas de +5 °C ± 3 °C en el camión;
- se define la posición del registrador de temperatura utilizado en condiciones de rutina, y es representativo de la temperatura en el camión;
- se identifica el punto frío y está bajo control mediante uno de los dos registradores del remolque.

En conclusión, el transporte en camión con temperatura monitoreada (+5 °C ± 3 °C) queda cualificado.

Se llevó a cabo la cualificación de la vía representativa del transporte en Francia, es decir, el transporte entre la planta de VDR y MLE.



5.4.3 Verificación del transporte entre la planta de Le Trait y la planta de VDR

Protocolo de verificación del transporte

La verificación se realiza con la vacuna antigripal estacional trivalente de Sanofi Pasteur para uso intramuscular (TIV), en jeringas llenadas en la planta de Le Trait.

La verificación se realiza principalmente para demostrar que los camiones de temperatura controlada mantienen satisfactoriamente la temperatura de transporte del FP en el intervalo de $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante el envío de la planta de Le Trait a la de VDR.

Esta verificación se realiza según el protocolo siguiente.

Condiciones de la verificación

El transporte del FP se ha verificado en tres transportes distintos, con dos lotes de FP transportados en cada camión. Se transportaron seis lotes de FP de TIV en camiones de temperatura controlada a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$: IND04017 e IND04045 para el envío 1, IND04016 e IND04044 para el envío 2, IND04015 e IND04043 para el envío 3. La duración del transporte se estableció en menos de 24 horas. El FP se empacó en cajas, las cajas se colocaron en plataformas que luego se colocaron sobre plataformas de expedición. Las muestras de FP de la TIV para análisis que se tomaron de los seis lotes también se empacaron en cajas y se colocaron en la parte superior de las cajas de FP sobre las plataformas. Los detalles de los tres envíos se presentan en la Table 48 siguiente.

Tabla 48: Descripción de los envíos de lotes de FP de TIV transportados en camiones monitoreados a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ desde la planta de Le Trait hasta la de VDR

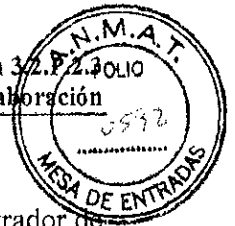
Transporte	Número de lote de PF	Número de jeringas	Número de tarimas transportadas por camión
Envío 1	IND04017	82877	2
	IND04045	79436	2
Envío 2	IND04016	37004	1
	IND04044	4953	1
Envío 3	IND04015	38101	1
	IND04043	4549	1

Pruebas

Monitoreo de la temperatura:

La temperatura se ha monitoreado con registradores de temperatura a lo largo de los tres transportes d la planta de Le Trait a la planta de VDR. El registro de la temperatura debe encontrarse dentro del intervalo de $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

El monitoreo de la temperatura se realizó en las siguientes condiciones:

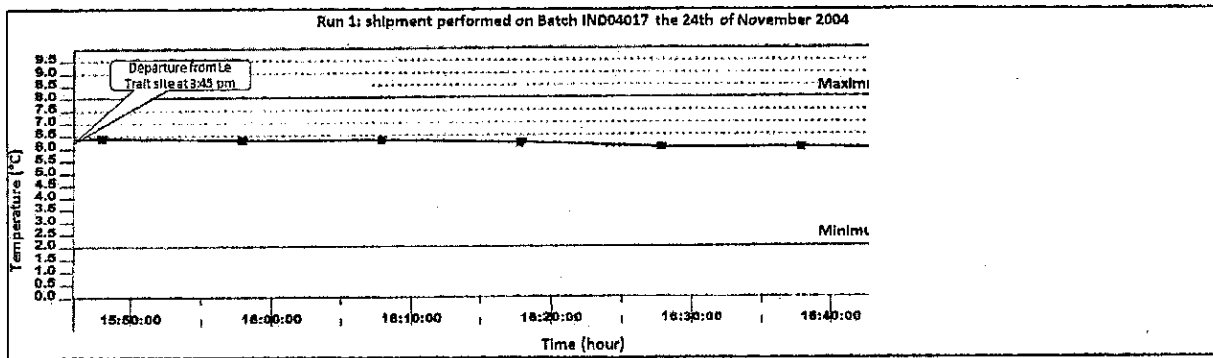


- Se transportaron dos lotes de FP en cada uno de los tres camiones y se utilizó un registrador de temperatura para cada lote de FP además del registrador que se utiliza en condiciones de rutina;
- El registrador de temperatura se colocó directamente sobre las cajas.

Resultados de la verificación del transporte entre la planta de Le Trait y la planta de VDR

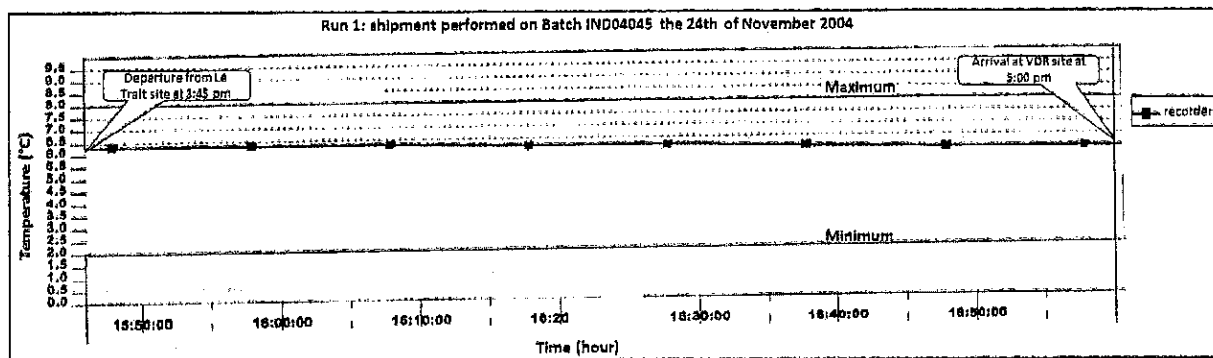
Monitoreo de la temperatura: En las siguientes figuras se presentan los resultados del registro de temperaturas para los tres envíos.

Figura 10: Temperatura durante el envío 1 (lote IND04017)



Los registros de temperatura del lote IND04017 durante el envío 1 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

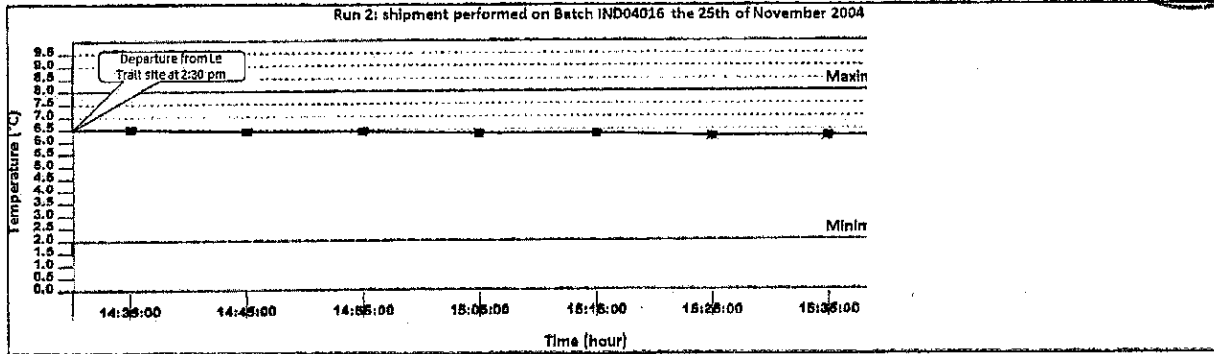
Figura 11: Temperatura durante el envío 1 (lote IND04045)



Los registros de temperatura del lote IND04045 durante el envío 1 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

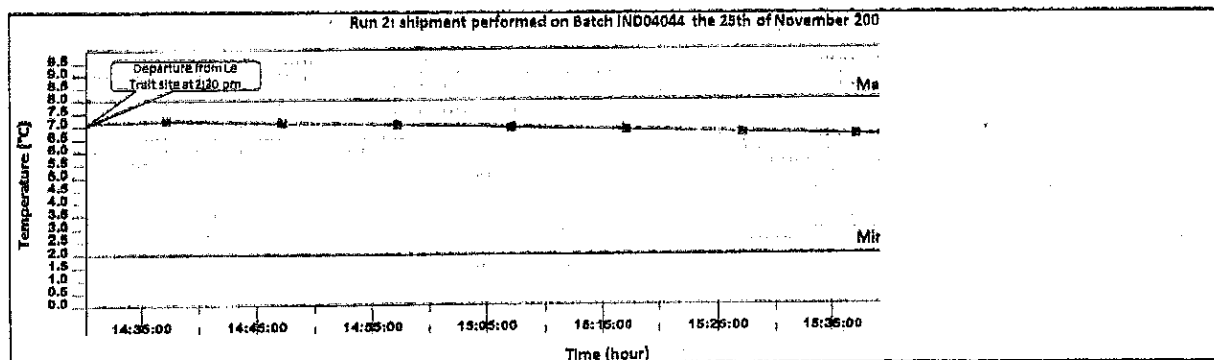


Figura 12: Temperatura durante el envío 2 (lote IND04016)



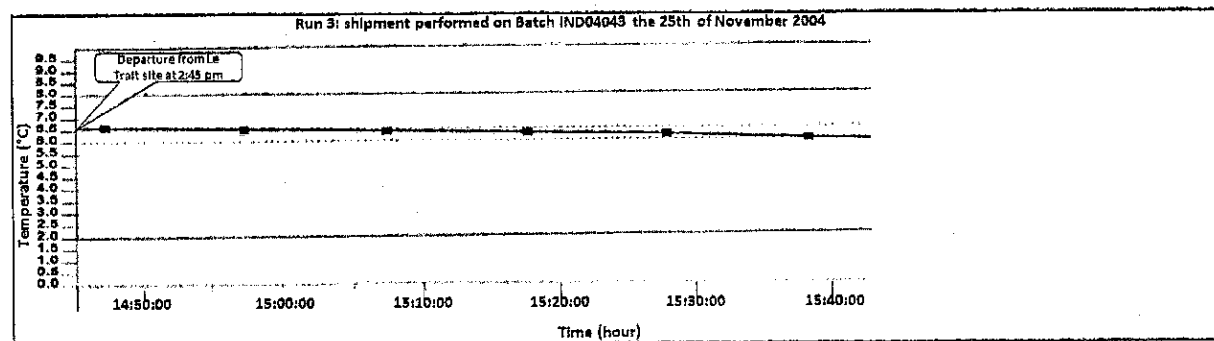
Los registros de temperatura del lote IND04016 durante el envío 2 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Figura 13: Temperatura durante el envío 2 (lote IND04044)



Los registros de temperatura del lote IND04044 durante el envío 2 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Figura 14: Temperatura durante el envío 3 (lote IND04043)



Los registros de temperatura del lote IND04043 durante el envío 3 cumplieron con la especificación de $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Durante el envío 3, el registrador de temperatura del lote IND04015 no se activó; no hay registros de temperatura disponibles del lote IND04015. No obstante, durante el envío 3, el registrador de temperatura de rutina del camión registró temperaturas que cumplieran con la especificación de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Las temperaturas registradas en el camión están disponibles en la Table 49 a continuación.

Tabla 49: Registro de temperatura del camión durante el envío 3 (partida de la planta de Le Trait a las 02:45 pm y llegada a la planta de VDR a las 04:00 pm del 25 de noviembre de 2004)

Hora (h)	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)
02:38 pm	3,5
02:53 pm	3,6
03:08 pm	3,6
03:23 pm	3,6
03:38 pm	3,5
03:53 pm	3,5
04:08 pm	3,7

Además, el lote IND04015 fue transportado en el mismo camión que el lote IND04043. Como se mostró anteriormente, el registro de temperatura del lote IND04043 cumplió con la especificación de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Por lo tanto, el lote IND04015 se envió en un camión con una temperatura controlada de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ y también se mantuvo su temperatura.

Los cinco registradores de temperatura de los tres envíos desde la planta de Le Trait hasta la de VDR cumplieron con la especificación de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, sin desvíos de temperatura. El intervalo de temperatura de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en el camión y del FP se mantiene durante todo el transporte. El transporte del FP desde la planta de Le Trait hasta la de VDR se considera verificado.

Conclusión

La verificación del transporte demostró que los lotes de FP se mantuvieron con éxito a una temperatura de $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante todo el transporte desde la planta de Le Trait hasta la de VDR.

El transporte del FP por camión con temperatura controlada ($+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) desde la planta de Le Trait hasta la de VDR se considera verificado.



Sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso

Índice

Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
1 Panorama del proceso de elaboración	4
2 Producto final a granel	4
2.1 Diagrama de flujo del proceso del PFAG	4
2.2 Preparación de la solución salina tamponada con fosfato	5
2.3 Descripción del proceso del PFAG	6
2.3.1 Pruebas de control durante el proceso	8
2.3.2 Controles de calidad	8
3 Producto llenado	8
3.1 Diagrama de flujo del FP	8
3.2 Descripción de la elaboración del FP	11
3.2.1 Preparación de la esterilización del equipo de llenado	11
3.2.2 Preparación y esterilización de los componentes del acondicionamiento primario	11
3.2.2.1 Preparación y esterilización de los materiales de acondicionamiento primario listos para usar	11
3.3 Descripción del proceso de llenado aséptico y colocación de tapones	12
3.3.1 Operaciones	12
3.3.2 Pruebas de control durante el proceso realizadas en la elaboración del FP	14
3.3.3 Inspección	14
3.3.4 Controles de calidad	14
4 Almacenamiento	15



Lista de tablas

Tabla 1: CPP durante la etapa de PFAG	7
Tabla 2: IPC realizados durante la elaboración del PFAG.....	8
Tabla 3: CPP durante la etapa de FP	13
Tabla 4: Pruebas IPC realizadas durante la elaboración del FP	14
Tabla 5: IPC realizados durante la inspección	14



Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de elaboración del PFAG de QIV.....5
Figura 2: Diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada.....9
Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja.....10

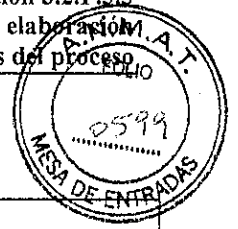
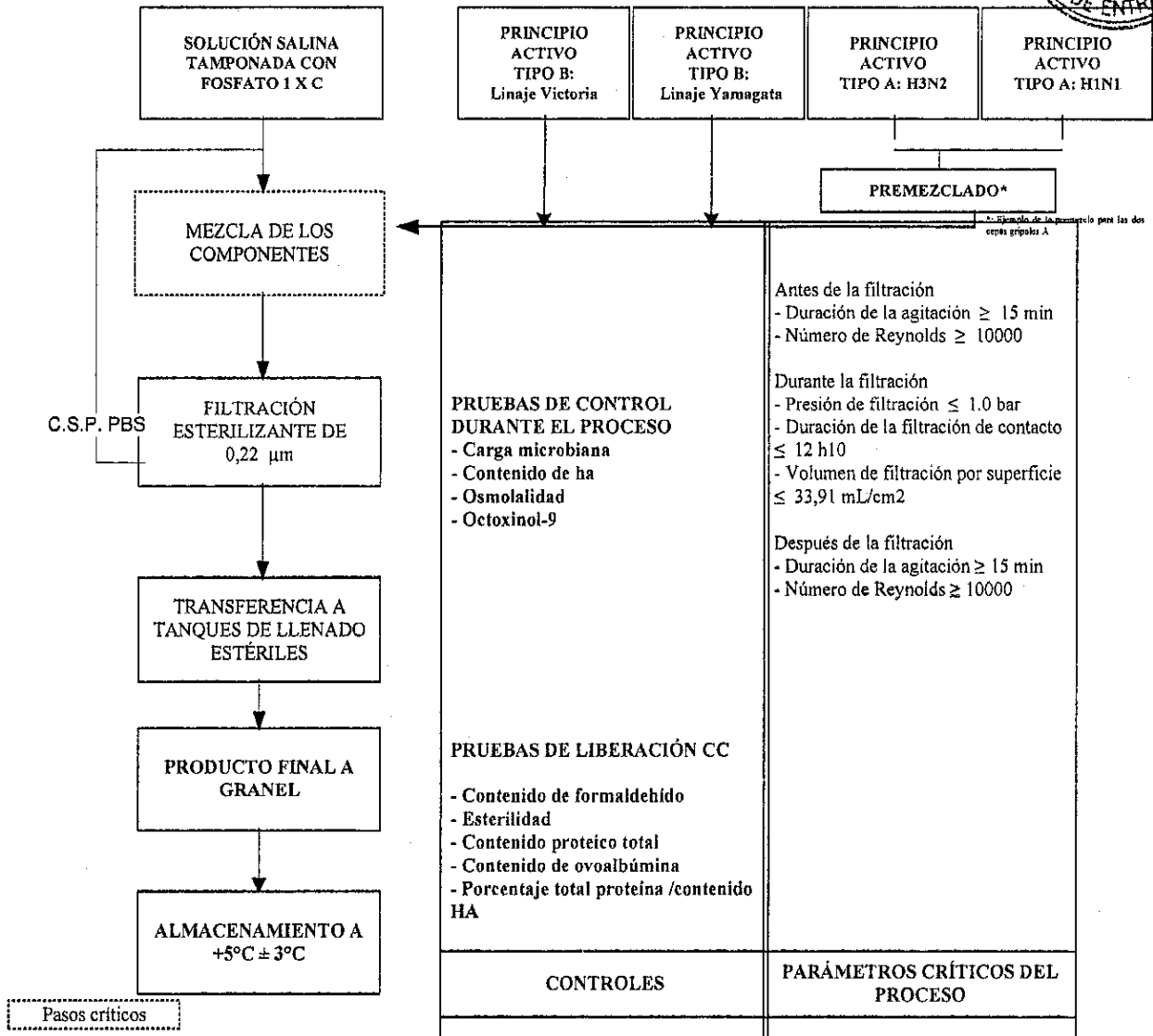


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de elaboración del PFAG de QIV



2.2 Preparación de la solución salina tamponada con fosfato

Para la preparación de la solución salina tamponada con fosfato (PBS) se utiliza un 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 μm) de la solución al momento de trasvasarla a recipientes estériles apropiados.



Controles de la solución PBS 1 × C:

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

2.3 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 × C al envase.
- Adición de lotes del principio activo (DS). Cada lote de DS se almacena a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$. 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 durante 14 días a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$. Los datos de estabilidad (14 días a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$) 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 por el control de la velocidad durante la agitación.
- Se somete la mezcla a filtración estéril (0,22 μm) 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 μm . 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/cm².
- 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 × C restante a través de la filtración esterilizante.
- El PFAG se almacena a continuación a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en tanques de llenado estériles.

Los parámetros críticos del proceso (CPP) se han definido después del análisis de proceso crítico (PCA) con el fin de controlar la etapa de PFAG. Estos parámetros se describen en la Tabla 1.

