



Tabla 6: Resultados de la PQ de la homogeneidad para 300 L

	Solución de referencia/Puntos de toma de muestras	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3
Después de la homogeneización (solución de sacarosa a razón de 20 g/L)	Parte superior del tanque	1,95	1,97	1,97
	Parte media del tanque	1,95	1,97	1,97
	Punto de toma de muestras del tanque para CC	1,95	1,97	1,97
Valor medio calculado		1,950	1,970	1,970
Intervalo de variabilidad		[1,912-1,998]	[1,932-2,008]	[1,932-2,008]
Conclusión		Cumple	Cumple	Cumple

**Conclusión**

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 1 100 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. Las condiciones operativas de rutina para el paso de disolución/homogeneización se describen en la Tabla 7.

Tabla 7: Condiciones operativas de rutina para la homogeneidad

Tamaño del tanque (volumen de trabajo)	Volumen del producto	Velocidad de agitación para producción			Duración de la agitación para producción
		Velocidad óptima	Velocidad mínima	Velocidad máxima	
1 100 L	300 L ≤ V ≤ 400 L	130 rpm	110 rpm	150 rpm	≥ 15 min.
	> 400 L a 1 100 L	150 rpm	130 rpm	170 rpm	≥ 15 min.

**1.2 Lotes de validación**

En la Tabla 8, se presentan los lotes de validación que se utilizaron.

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.



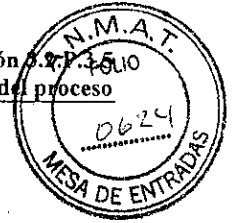


Tabla 8: Características del PFAG incluido en el estudio de validación

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 son representativos del proceso de elaboración del tamaño de lote de 1 000 L (diferencia de 50 L respecto de 1 000 L).

### 1.3 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla

Los resultados de las pruebas de liberación de lotes y la determinación del contenido de antígeno hemaglutinina (HA) como prueba de control durante el proceso (IPC) realizadas con el PFAG se presentan a continuación para demostrar el cumplimiento de los lotes de validación y la reproducibilidad del proceso de mezcla.

#### 1.3.1 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla, tamaño de lote de 400 L

Los resultados de las pruebas de liberación de lotes y la determinación del contenido de antígeno HA como IPC realizados con lotes de PFAG de 400 L, se presentan en la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.

##### *Conclusión*

Los resultados para los lotes de 400 L satisfacen los criterios de aceptación. Queda demostrada la reproducibilidad del proceso de mezcla de lotes de 400 L.

#### 1.3.2 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla, tamaño de lote de 1 000 L

Los resultados de las pruebas de liberación de lotes y la determinación del contenido de antígeno HA como IPC realizados con lotes de PFAG de 1 000 litros, se presentan en la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.

##### *Conclusión*

Los resultados para los lotes de 1 000 L satisfacen los criterios de aceptación. Queda demostrada la reproducibilidad del proceso de mezcla de lotes de 1 000 L.

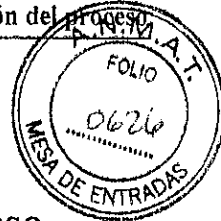




## 2 Conclusión

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





## 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

### Índice

Lista de tablas .....	2
Lista de figuras .....	3
1 Validación del proceso de llenado.....	4
1.1 Validación de las condiciones asépticas .....	4
1.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea .....	5
1.2.1 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala de laboratorio .....	5
1.2.1.1 Estudio de retención bacteriana .....	5
1.2.1.2 Compatibilidad química .....	8
1.2.1.3 Estudio de excreción de partículas .....	8
1.2.1.4 Estudio de compuestos extraíbles .....	9
1.2.1.5 Conclusión general .....	10
1.2.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial en la planta de VDR .....	10
1.2.2.1 Lotes de validación .....	10
1.2.2.2 Cumplimiento de los lotes de validación y del proceso de llenado .....	12
1.3 Conclusión .....	28





## Lista de tablas

Tabla 1: Resultados de la prueba de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de VRD .....	4
Tabla 2: Resultados del estudio de desafío microbiano .....	8
Tabla 3: Resultados del recuento de partículas .....	9
Tabla 4: Resultados del estudio de compuestos extraíbles.....	10
Tabla 5: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en los estudios de validación .....	11
Tabla 6: Análisis de los lotes de FP.....	13
Tabla 7: Resultados de las pruebas de capacidad en los lotes de validación .....	15
Tabla 8: Plan de muestreo para la medición del contenido de antígeno HA en el lote FDNC217417	
Tabla 9: Plan de muestreo para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2173 .....	17
Tabla 10: Plan de toma de muestras para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2199 .....	18
Tabla 11: Plan de muestreo para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2478 .....	18
Tabla 12: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2174.....	21
Tabla 13: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2173.....	22
Tabla 14: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2199.....	24
Tabla 15: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2478.....	26

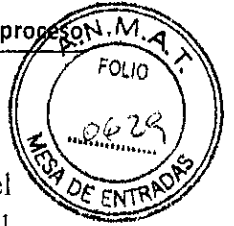




## Lista de figuras

Figura 1: Pasos del estudio de retención bacteriana.....7





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

A continuación, se presenta la validación de los pasos críticos del proceso de elaboración del producto llenado (FP) de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) en la planta de Val de Reuil (VDR).

## 1 Validación del proceso de llenado

### 1.1 Validación de las condiciones asépticas

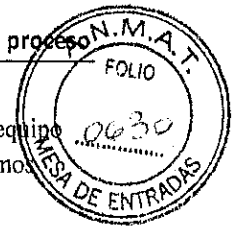
La validación del proceso aséptico incluye una prueba de simulación del proceso con medio nutriente (medio digerido de caseína de soja). La prueba se realiza de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas de manufactura (BPM).

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 1.

**Tabla 1: Resultados de la prueba 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.

## 1.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea

El producto final a granel (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 en la sección 1.2.1;
- 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.

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

La validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala de laboratorio se describe a continuación.

#### 1.2.1.1 Estudio de retención bacteriana

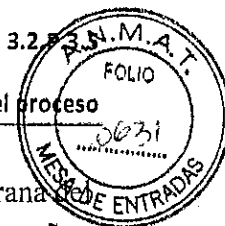
##### *Descripción*

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

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





esperado, la prueba fue positiva dado que el número de colonias presentes en la membrana filtro analítico (filtro de recolección, en un punto posterior a la membrana con mayor tamaño de poro) era demasiado grande para contarlo, 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>).

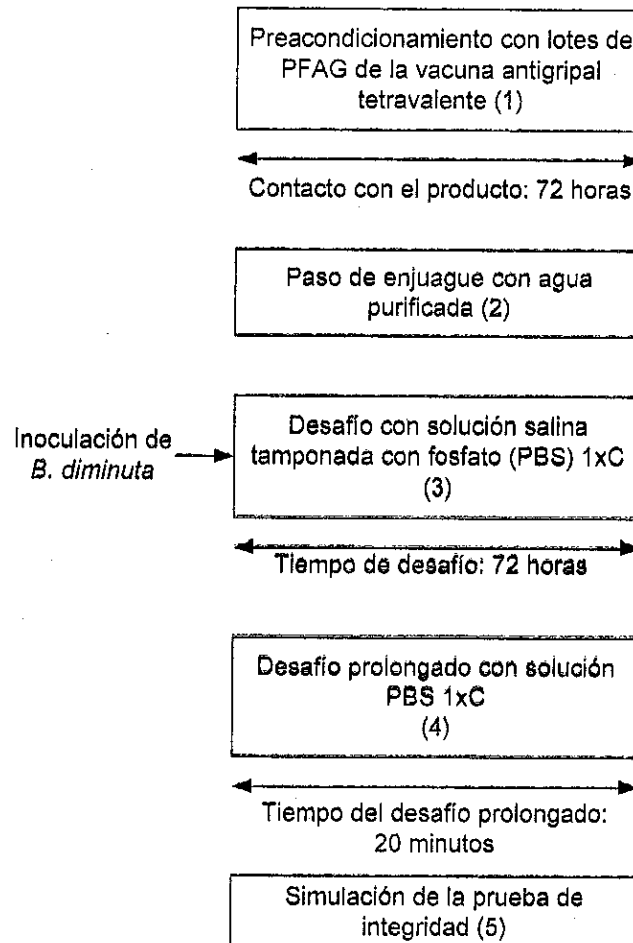
Con este fin, se utilizaron las condiciones más desfavorables de producción en el protocolo. El procedimiento de prueba se definió en cumplimiento de los requisitos regulatorios; es decir, condiciones de procesamiento a escala reducida. Los fundamentos del análisis se aplican según se describe en la guía de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sobre "*Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*" [guía de productos farmacéuticos estériles elaborados mediante procesamiento aséptico] y en el informe técnico n.º 26 de la Asociación de Fármacos Parenterales (PDA) "*Sterilizing filtration of liquids*" [Filtración esterilizante de líquidos].

Dado que *Brevundimonas diminuta* no es viable en el PFAG a lo largo de todo el proceso, el estudio de retención se realizó en diferentes pasos como se presenta en la Figura 1: acondicionamiento previo del filtro con el producto (1), paso de enjuague con agua purificada (2), desafío de *Brevundimonas diminuta* con solución salina tamponada con fosfato (PBS) 1xC (3), desafío prolongado con solución PBS 1xC (4), simulación de la prueba de integridad (5). La finalidad de estos pasos era asegurar que el contacto del producto con el filtro dure un mínimo de 72 h, que el contacto de *Brevundimonas diminuta* con el filtro dure un mínimo de 72 h (con producto y luego con tampón) y que el desafío microbiano de *Brevundimonas diminuta* fuera como mínimo de 10<sup>7</sup> UFC/cm<sup>2</sup>. El desafío prolongado se realiza con el fin de imitar el paso de recirculación previo a la humectación. La solución PBS es representativa de la composición del producto y no tiene efectos bacteriostáticos ni bactericidas.





Figura 1: Pasos del estudio de retención bacteriana



La capacidad de retención bacteriana de los filtros empleados durante la filtración esterilizante del PFAG de la QIV se validó en tres filtros de membrana de 0,22  $\mu\text{m}$ . El desafío microbiano (*Brevundimonas diminuta*) al filtro se realizó en una concentración de al menos  $10^7$  microorganismos por  $\text{cm}^2$  de membrana de filtración. El filtrado debía ser estéril.

La integridad de los filtros se probó antes y después del desafío mediante el método del punto de burbuja o la prueba de difusión. Se debía demostrar la integridad de cada filtro.

### Resultados y conclusión

Se suspendió el organismo de desafío en solución PBS 1 x C. Después de la filtración a través de cada uno de los filtros de membrana de 0,22  $\mu\text{m}$ , se verificó la esterilidad de los filtrados. Los resultados del estudio de desafío microbiano se presentan en la Tabla 2.





Tabla 2: Resultados del estudio de desafío microbiano

Cárter del filtro	Desafío microbiano al filtro (UFC/cm <sup>2</sup> )	Prueba de integridad antes y después de la filtración	Esterilidad del filtrado	Desafío prolongado
Filtro de prueba 1	$4,5 \times 10^7$	Cumple	Estéril	Estéril
Filtro de prueba 2	$4,8 \times 10^7$	Cumple	Estéril	Estéril
Filtro de prueba 3	$6,0 \times 10^7$	Cumple	Estéril	Estéril

Como se indica en la Tabla 2, el desafío microbiano (*Brevundimonas diminuta*) filtrado se hallaba a una concentración de al menos  $10^7$  microorganismos por cm<sup>2</sup>.

Todas las bacterias quedaron retenidas en los filtros de prueba.

Se estudió la integridad de cada filtro antes y después del desafío bacteriano y los resultados cumplen con los criterios de aceptación. Se demuestra la integridad del filtro.

### Conclusión

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

#### 1.2.1.2 Compatibilidad química

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.

#### 1.2.1.3 Estudio de excreción de partículas

El estudio se realizó con una solución de simulación compuesta de tampón PBS y octoxinol 9 (560 µg/mL).

Se obtuvo el número máximo de partículas para el dispositivo de filtración de 30" en comparación con los dispositivos de 10" y 20". Por consiguiente, en la Tabla 3 solo se presentan los resultados del dispositivo de 30".





Tabla 3: Resultados del recuento de partículas

	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Partículas $\geq 25 \mu\text{m}$
Número de partículas/mL para un dispositivo de 30"	84 partículas/mL	6 partículas/mL
Partículas en el sistema de cierre del envase final de 0,5 mL	42 partículas/envase	3 partículas/envase
Criterios de aceptación * (para sistemas de cierre del envase $\leq 100 \text{ mL}$ )	$\leq 6000$ partículas/envase	$\leq 600$ partículas/envase

\* Definido por la Farmacopea Europea.

Los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

#### 1.2.1.4 Estudio de compuestos extraíbles

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.

La evaluación de los materiales extraíbles se determina con un disolvente modelo (agua) en las condiciones más desfavorables de duración del contacto y temperatura (40 °C durante 144 horas) tras las condiciones de esterilización más desfavorables (126 °C, 60 minutos, tres veces).

Después de la extracción, se midió la cantidad de residuos no volátiles (NVR) mediante un análisis gravimétrico y la naturaleza de los compuestos extraíbles no volátiles se determinó en el residuo mediante espectroscopía infrarroja. Los componentes orgánicos presentes en las soluciones de extracción se sometieron al análisis de carbono orgánico total (TOC).

#### *Criterios de aceptación*

Los resultados del estudio se consideraban aceptables si:

- Todos los materiales extraíbles eran componentes normales del filtro o aditivos/agentes de procesamiento empleados durante su elaboración.
- Ninguno de los compuestos extraíbles presentaba toxicidad conocida a las concentraciones observadas.

#### *Resultados y conclusión*

Los resultados obtenidos para el estudio realizado en la planta del proveedor se presentan en la Tabla 4.



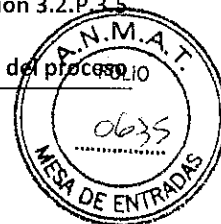


Tabla 4: Resultados del estudio de compuestos extraíbles

Filtro	Disolvente modelo: Agua		Disolvente modelo: Agua		Disolvente modelo: Agua	
	NVR (mg/dispositivo de 10")	TOC (mg C/dispositivo de 10")	NVR aumentado (mg/dispositivo de 20")	TOC aumentado (mg C/dispositivo de 20")	NVR aumentado (mg/dispositivo de 30")	TOC aumentado (mg C/dispositivo de 30")
A	31,0	16,0	62,0	32,0	93,0	48,0
B	32,0	11,8	64,0	23,6	96,0	35,4
C	29,3	10,6	58,6	21,2	87,9	31,8
Promedio	30,8	12,8	61,5	25,6	92,3	38,4

### Conclusión

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.

#### 1.2.1.5 Conclusión general

Por lo tanto, el filtro es apto para su uso en la elaboración de rutina del FP de la QIV.

#### 1.2.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial en la planta de VDR

##### 1.2.2.1 Lotes de validación

La información sobre la derivación de los lotes utilizados en los estudios de validación se proporciona en la Tabla 5.





Sanofi Pasteur

Sección 3.2.P.3.3

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Validación y/o evaluación del proceso

Tabla 5: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en los estudios de validación

FP					PFAG correspondiente elaborado en la planta de VDR		
Planta de elaboración	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (jeringas)	Estado del lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)
VDR	FDNC2172	06 ENE 2015	283 021 (≈ 160 L del PFAG consumido)	Invalidado*	FDV02380	03 DIC 2014	991,741
	FDNC2174	07 ENE 2015	591 092 (≈ 325 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2173	12 ENE 2015	914 159 (≈ 503 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2180	26 ENE 2015	653 258 (≈ 363 L del PFAG consumido)	Invalidado*	FDV02381	18 DIC 2014	1 000,199
	FDNC2199	28 de enero de 2015	911 478 (≈ 497 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
	FDNC2222	05 FEB 2015	245 653 (≈ 140 L del PFAG consumido)	Invalidado*			
	FDNC2478	12 OCT 2015	906 847 (≈ 496 L del PFAG consumido)	Lote de validación			
				FDV02421	02 OCT 2015	950,249	

\* Lote invalidado debido a la falta de representatividad de las condiciones de producción durante la validación del proceso de llenado aseptico.

RA\_1461792

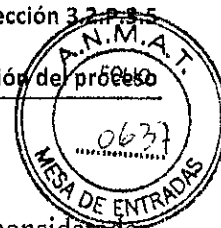
Información confidencial/propietaria

Página 11 de 28

Version 2.0

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





### 1.2.2.2 Cumplimiento de los lotes de validación y del proceso de llenado

El estudio se realizó inicialmente en los lotes FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199 considerados como lotes de validación FP en condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso con el tamaño de lote industrial de 325 L  $\pm$  10 % (volumen mínimo del PFAG para los lotes de validación del FP).

El tamaño de lote industrial de los dos lotes consecutivos de validación de FP (FDNC2173 y FDNC2199) corresponde, aproximadamente, a un volumen de 500 L de PFAG consumido (vea la sección Tabla 5).

El estudio de validación adicional se llevó a cabo en el lote de validación FDNC2478 en las mismas condiciones operativas industriales para confirmar la reproducibilidad del proceso con el tamaño industrial de 500 L. Por consiguiente, el lote de validación adicional del FP (FDNC2478) relacionado con ambos lotes de validación inicial de FP (FDNC2173 y FDNC2199) respalda el cambio de tamaño correspondiente de lote de FP, en la planta de VDR, de 500 L de PFAG utilizados para el llenado de los tres lotes de validación del FP.

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.

Los resultados de la validación se presentan a continuación.

#### 1.2.2.2.1 Cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP





Sanofi Pasteur

Sección 3.2.P.3.5

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Validación y/o evaluación del proceso

Tabla 6: Análisis de los lotes de FP

Prueba	Criterio de aceptación	FDNC2174	FDNC2173	FDNC2199	FDNC2478
<b>Pruebas de liberación</b>					
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8 - 7,6	7,3	7,3	7,3	7,3
Volumen extraíble	≥ volumen nominal	Cumple (0,51-0,50-0,52-0,52-0,51 mL)	Cumple (0,52-0,51-0,51-0,52-0,52 mL)	Cumple (0,52-0,50-0,50-0,52-0,51 mL)	Cumple (0,5-0,5-0,5-0,5-0,5 mL)
Identificación del antígeno hemaglutinina (HA)	Identificación positiva para las 4 cepas	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Contenido de antígeno HA por inmunodifusión radial simple (SRID, µg/dosis):	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				
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)		17 (14-20)	18 (17-20)	17 (16-19)	17 (15-19)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		17 (15-20)	17 (16-19)	17 (16-19)	18 (16-20)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		20 (19-21)	20 (17-22)	19 (18-21)	19 (17-21)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		18 (16-20)	16 (14-18)	16 (13-18)	20 (18-22)

RA\_1451792

Información confidencial/proprietaria

Página 13 de 28

Version 2.0

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur

Sección 3.2.P.3.5

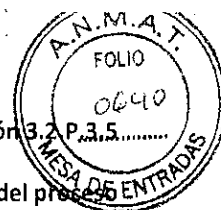
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Validación y/o evaluación del proceso

Prueba	Criterio de aceptación	FDNC2174	FDNC2173	FDNC2199	FDNC2478
Contenido de endotoxinas bacterianas	< 100 UI/dosis	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Toxicidad anormal	Ausencia de muertes o de signos de enfermedad en los 7 días siguientes a la inoculación.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
<b>Pruebas de control durante el proceso (IPC)</b>					
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Carga microbiana	≤10 UFC/100 mL	0	0	0	0

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 V. APDORADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





### Conclusión

Los resultados para los lotes de validación presentados en la Tabla 6 cumplen con los criterios de aceptación.

#### 1.2.2.2.2 Integridad del filtro antes y después de la filtración

La prueba de integridad del filtro cumple con la especificación antes y después de la filtración de cada lote.

#### 1.2.2.2.3 Capacidad del proceso de llenado

La capacidad del proceso para suministrar el volumen necesario se verifica en cada dispensador verificando el volumen llenado a intervalos regulares durante todo el llenado.

#### Criterios de aceptación

La capacidad de llenado se demuestra si el índice de capacidad del proceso (Cpk) es  $\geq 1,33$ .

#### Resultado

El estudio de capacidad se realizó con lotes de validación; el estudio mostró que los resultados del volumen llenado no siguen una distribución normal. Por lo tanto, la capacidad se calcula mediante un método no paramétrico. En la Tabla 7 se presenta un resumen de los resultados de este estudio de capacidad.

Tabla 7: Resultados de las pruebas de capacidad en los lotes de validación

	Lote FDNC2174	Lote FDNC2173	Lote FDNC2199	Lote FDNC2478
Cpk*	1,21	1,13	1,14	1,76
Criterio de aceptación	$\geq 1,33$	$\geq 1,33$	$\geq 1,33$	$\geq 1,33$

\* Cpk = índice de capacidad del proceso, calculado mediante el método no paramétrico

El resultado cumple con el criterio de aceptación para el lote FDNC2478. Los resultados están por debajo del criterio de aceptación para los lotes FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199. No obstante, la capacidad del proceso es aceptable, teniendo en cuenta que el riesgo de tener un volumen llenado fuera de las especificaciones es de menos del 0,27 %.

### Conclusión

La capacidad del proceso de llenado es aceptable, teniendo en cuenta que el riesgo de tener un volumen llenado fuera de las especificaciones es de menos del 0,27 %.

ROXANA MONTEMLONR  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





#### 1.2.2.2.4 Homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado

##### 1.2.2.2.4.1 Cumplimiento de la filtración esterilizante terminal en línea, Estudio de adsorción del antígeno HA

El estudio de adsorción del antígeno HA se realiza con los lotes de validación. El estudio consiste en evaluar una variación significativa del contenido de antígeno HA antes y después de la filtración esterilizante terminal en línea de los lotes de validación. Este estudio de adsorción es un estudio preliminar para evaluar la homogeneidad y permite evaluar el control de la adsorción al comienzo del llenado.

Se analiza el contenido de antígeno HA en distintos momentos de muestreo. Estos momentos corresponden a los momentos de medición  $V = 0$  L,  $V \approx 2$  L y  $V \approx 6$  L realizados en el marco del estudio de homogeneidad (vea la Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10). Los momentos de medición  $V = 0$  L,  $V \approx 2$  L y  $V \approx 6$  L son representativos del contenido de antígeno HA de la QIV después del paso de saturación del filtro esterilizante.

El contenido de antígeno HA del PFAG se compara estadísticamente con la media de los valores del contenido de antígeno HA obtenidos para el FP en los momentos de muestreo descritos anteriormente.

El estudio mostró que los resultados cumplen con los criterios estadísticos de aceptación y que la adsorción del antígeno HA está bajo control.

##### 1.2.2.2.4.2 Homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado

La homogeneidad durante el llenado se verifica, para cada lote, midiendo el contenido de antígeno HA de las muestras tomadas después de la filtración esterilizante del producto llenado en diferentes intervalos del proceso de llenado. Los planes de muestreo se describen de la Tabla 8 a la Tabla 11.





Tabla 8: Plan de muestreo para la medición del contenido de antígeno HA en el lote FDNC2174

Intervalo de muestreo*	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V 0 L	T2†	Primeras jeringas llenadas del lote de FP
V ≈ 2 L		≈ jeringa n.º 4 800
V ≈ 6 L		≈ jeringa n.º 17 800
V ≈ 50 L	T3	≈ jeringa n.º 93 500
V ≈ 100 L	T4	≈ jeringa n.º 187 600
V ≈ 150 L	T5	≈ jeringa n.º 280 500
V ≈ 200 L	T6	≈ jeringa n.º 374 600
V ≈ 250 L	T7	≈ jeringa n.º 468 100
V ≈ 300 L	T8	≈ jeringa n.º 561 600
V ≈ 350 L	T9	Últimas jeringas llenadas del lote de FP

\* El plan de muestreo utilizado para el lote FDNC2174 corresponde al plan de muestreo de un lote de 500 L. Este plan de muestreo da lugar a 8 momentos de medición para el volumen llenado de 325 L, en lugar de 500 L. No obstante, se mantiene la proporción entre el número de puntos de muestreo y el volumen llenado. Por lo tanto, estas muestras se consideran representativas del lote FDNC2174.

† El estudio de adsorción basado en los resultados de los intervalos de muestreo V 0 L, V ≈ 2 L y V ≈ 6 L mostró que la adsorción está bajo control. Por lo tanto, la media de los resultados de estos intervalos de muestreo se calcula para el momento de medición T2.

Tabla 9: Plan de muestreo para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2173

Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V 0 L	T2*	Primeras jeringas llenadas del lote de FP
V ≈ 2 L		≈ jeringa n.º 5 900
V ≈ 6 L		≈ jeringa n.º 18 500
V ≈ 50 L	T3	≈ jeringa n.º 106 800
V ≈ 100 L	T4	≈ jeringa n.º 191 600
V ≈ 150 L	T5	≈ jeringa n.º 286 500
V ≈ 200 L	T6	≈ jeringa n.º 376 500
V ≈ 250 L	T7	≈ jeringa n.º 470 700
V ≈ 300 L	T8	≈ jeringa n.º 556 600
V ≈ 350 L	T9	≈ jeringa n.º 656 500
V ≈ 400 L	T10	≈ jeringa n.º 745 000





Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V ≈ 450 L	T11	≈ jeringa n.º 847 600
V final	T12	Últimas jeringas llenadas del lote de FP

\* El estudio de adsorción basado en los resultados de los intervalos de muestreo V 0 L, V ≈ 2 L y V ≈ 6 L mostró que la adsorción está bajo control. Por lo tanto, la media de los resultados de estos intervalos de muestreo se calcula para el momento de medición T2.

**Tabla 10: Plan de toma de muestras para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2199**

Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V 0 L	T2*	Primeras jeringas llenadas del lote de FP
V ≈ 2 L		≈ jeringa n.º 5 200
V ≈ 6 L		≈ jeringa n.º 12 500
V ≈ 50 L	T3	≈ jeringa n.º 98 000
V ≈ 100 L	T4	≈ jeringa n.º 190 400
V ≈ 150 L	T5	≈ jeringa n.º 285 000
V ≈ 200 L	T6	≈ jeringa n.º 379 200
V ≈ 250 L	T7	≈ jeringa n.º 473 600
V ≈ 300 L	T8	≈ jeringa n.º 568 000
V ≈ 350 L	T9	≈ jeringa n.º 662 400
V ≈ 400 L	T10	≈ jeringa n.º 756 800
V ≈ 450 L	T11	≈ jeringa n.º 851 200
V final	T12	Últimas jeringas llenadas del lote de FP

\* El estudio de adsorción basado en los resultados de los intervalos de muestreo V 0 L, V ≈ 2 L y V ≈ 6 L mostró que la adsorción está bajo control. Por lo tanto, la media de los resultados de estos intervalos de muestreo se calcula para el momento de medición T2.

**Tabla 11: Plan de muestreo para la medición del contenido de HA en el lote FDNC2478**

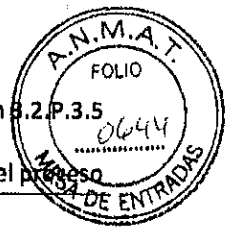
Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V 0 L	T2*	Primeras jeringas llenadas del lote de FP
V ≈ 2 L		≈ jeringa n.º 4 300
V ≈ 6 L		≈ jeringa n.º 11 800
V ≈ 50 L	T3	≈ jeringa n.º 94 000
V ≈ 100 L	T4	≈ jeringa n.º 187 400

RA\_1451792

Información confidencial/propietaria

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V ≈ 150 L	T5	≈ jeringa n.º 281 100
V ≈ 200 L	T6	≈ jeringa n.º 374 400
V ≈ 250 L	T7	≈ jeringa n.º 467 800
V ≈ 300 L	T8	≈ jeringa n.º 561 300
V ≈ 350 L	T9	≈ jeringa n.º 654 700
V ≈ 400 L	T10	≈ jeringa n.º 748 200
V ≈ 450 L	T11	≈ jeringa n.º 841 700
V final	T12	Últimas jeringas llenadas del lote de FP

\* El estudio de adsorción basado en los resultados de los intervalos de muestreo V 0 L, V ≈ 2 L y V ≈ 6 L mostró que la adsorción está bajo control para todas las cepas. Luego se calculó la media de los resultados de estos intervalos de muestreo para todas las cepas, excepto para la cepa A/H3N2, para el momento de medición T2. Para la cepa A/H3N2, con respecto a los resultados individuales para cada intervalo de muestreo (V 0 L, V ≈ 2 L, V ≈ 6 L), se consideró que era más robusto estadísticamente para el análisis de homogeneidad para tomar en cuenta cada resultado individual para cada intervalo de muestreo (V 0 L, V ≈ 2 L, V ≈ 6 L).

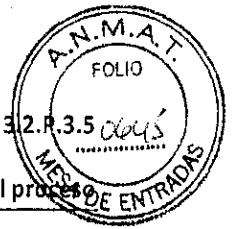
### ***Criterios de aceptación***

La homogeneidad del llenado se demuestra para cada lote y para cada cepa si:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo es homogénea.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no difieren de manera significativa.
- En caso de que las medias sean significativamente diferentes, la proporción crítica entre los títulos máximo y mínimo del antígeno HA obtenidos para los diferentes momentos de muestreo se calcula conforme la norma internacional ISO 5725-6<sup>a</sup>. Esta proporción crítica debe ser menor o igual que los criterios de aceptación definidos según ISO 5725-6, cuyo cálculo tiene en cuenta la variabilidad del método analítico SRID (vea la sección 3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos) para cada cepa y el número de momentos de muestreo.

<sup>a</sup> ISO 5725-6: "Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results" [exactitud (veracidad y precisión) de los métodos y resultados de medición].





**Resultado**

Los resultados se presentan de la Tabla 12 a la Tabla 15.


  
ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 12: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2174

Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T2	18,0356	1,2553	0,000802915	N/A*
	T3	17,1667	1,2346	0,000139559	
	T4	17,0700	1,2322	0,000020974	
	T5	16,3367	1,2132	0,000013926	
	T6	18,5467	1,2682	0,000105580	
	T7	17,3667	1,2394	0,000352327	
	T8	17,3133	1,2381	0,000368678	
	T9	17,7067	1,2481	0,000034899	
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T2	18,2156	1,2595	0,000912364	N/A*
	T3	17,0800	1,2322	0,000324257	
	T4	17,7000	1,2474	0,000732001	
	T5	16,5933	1,2199	0,000069666	
	T6	18,3700	1,2640	0,000115271	
	T7	17,2267	1,2360	0,000254465	
	T8	16,9100	1,2281	0,000037825	
	T9	17,3433	1,2388	0,000468611	
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T2	19,5600	1,2911	0,000292004	N/A*
	T3	18,7633	1,2732	0,000099062	
	T4	19,7400	1,2950	0,000445832	
	T5	19,3433	1,2862	0,000412865	
	T6	18,9167	1,2767	0,000205371	
	T7	18,7267	1,2720	0,000618303	
	T8	19,3933	1,2872	0,000602324	
	T9	19,0067	1,2789	0,000038402	
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).	T2	18,0944	1,2567	0,000882333	N/A*
	T3	17,9333	1,2535	0,000212385	
	T4	17,7967	1,2501	0,000316769	
	T5	18,0533	1,2561	0,000533552	
	T6	17,1867	1,2336	0,002066674	
	T7	17,4200	1,2405	0,000657898	
	T8	16,5100	1,2149	0,003838087	
	T9	17,3767	1,2394	0,000745522	

\* N/A: No se aplica

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





Para cada cepa del lote FDNC2174:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no son significativamente diferentes.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no difieren de manera significativa.

**Tabla 13: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2173**

Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T2	17,6056	1,2451	0,000581160	N/A*
	T3	17,6633	1,2471	0,000014743	
	T4	17,9467	1,2540	0,000022940	
	T5	17,5467	1,2440	0,000200569	
	T6	16,8600	1,2265	0,000405244	
	T7	16,8533	1,2262	0,000621013	
	T8	16,8833	1,2272	0,000389766	
	T9	16,7133	1,2229	0,000191925	
	T10	17,5033	1,2430	0,000153772	
	T11	16,6533	1,2214	0,000097690	
	T12	17,1733	1,2348	0,000015300	
	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T2	17,1900	1,2349	
T3		17,1433	1,2341	0,000019103	
T4		17,2767	1,2373	0,000180637	
T5		17,0167	1,2308	0,000121580	
T6		17,5967	1,2453	0,000217762	
T7		17,0767	1,2320	0,000484301	
T8		17,2933	1,2378	0,000143433	
T9		17,3833	1,2398	0,000460377	
T10		17,3233	1,2381	0,000685694	
T11		17,3700	1,2393	0,000604470	
T12		16,9300	1,2286	0,000112217	





Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T2	20,0611	1,30204	0,000311480	N/A*
	T3	19,9367	1,29902	0,000831342	
	T4	19,8333	1,29593	0,001942177	
	T5	19,6767	1,29276	0,001580399	
	T6	19,5867	1,29181	0,000199889	
	T7	19,5033	1,28988	0,000292879	
	T8	19,1167	1,28102	0,000516579	
	T9	19,4200	1,28806	0,000249731	
	T10	19,4333	1,28847	0,000100272	
	T11	19,6033	1,29227	0,000082491	
	T12	19,1033	1,28088	0,000295799	
	B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T2	18,6456	1,27042	
T3		19,2333	1,28280	0,001604133	
T4		19,1500	1,28087	0,001666010	
T5		18,4233	1,26453	0,001076025	
T6		18,1333	1,25646	0,002615363	
T7		18,4333	1,26346	0,002778910	
T8		17,9267	1,25118	0,003045072	
T9		18,2900	1,26112	0,001418829	
T10		18,2800	1,26092	0,001368582	
T11		17,8967	1,25200	0,001003100	
T12		17,8767	1,25155	0,000951437	

\* N/A: No se aplica

Para cada cepa del lote FDNC2173:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no son significativamente diferentes.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no difieren de manera significativa.





Tabla 14: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2199

Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T2	18,5300	1,2673	0,000515538	N/A*
	T3	18,1433	1,2587	0,000037258	
	T4	18,8133	1,2744	0,000094356	
	T5	18,0733	1,2568	0,000294954	
	T6	17,8667	1,2516	0,000605032	
	T7	18,8133	1,2743	0,000278039	
	T8	17,9033	1,2523	0,000787433	
	T9	17,3567	1,2393	0,000199497	
	T10	17,5233	1,2436	0,000014322	
	T11	17,0500	1,2316	0,000123745	
	T12	17,5367	1,2436	0,000470870	
	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T2	18,6433	1,2703	
T3		17,4900	1,2426	0,000192600	
T4		17,3800	1,2399	0,000198688	
T5		17,7167	1,2484	0,000040754	
T6		17,6333	1,2462	0,000154137	
T7		18,3000	1,2622	0,000275790	
T8		17,1967	1,2354	0,000053098	
T9		17,5967	1,2450	0,000616958	
T10		17,9133	1,2531	0,000068190	
T11		17,0067	1,2305	0,000193879	
T12		17,6733	1,2471	0,000333376	
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		T2	18,1322	1,2582	0,000295548
	T3	18,5667	1,2686	0,000151204	
	T4	18,6500	1,2707	0,000016678	
	T5	18,0600	1,2565	0,000326465	
	T6	18,2600	1,2611	0,000500437	
	T7	18,5433	1,2671	0,001394002	
	T8	18,5767	1,2684	0,000701668	
	T9	18,3500	1,2635	0,000187791	
	T10	18,5067	1,2673	0,000011579	
	T11	18,2667	1,2616	0,000043068	
	T12	18,4900	1,2667	0,000271035	





Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T2	17,4833	1,2418	0,000779670	N/A*
	T3	16,7933	1,2241	0,001277228	
	T4	16,7600	1,2230	0,001608202	
	T5	15,9133	1,1992	0,003242672	
	T6	18,2600	1,2612	0,000443511	
	T7	18,2167	1,2604	0,000125473	
	T8	18,0667	1,2565	0,000474572	
	T9	16,6667	1,2218	0,000086024	
	T10	16,2933	1,2117	0,000462377	
	T11	16,3200	1,2124	0,000476898	
	T12	17,0200	1,2302	0,001035187	

\* N/A: No se aplica

Para cada cepa del lote FDNC2199:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no son significativamente diferentes.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no son significativamente diferentes, a excepción de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2). Para esta cepa, se calcula la diferencia crítica entre los títulos máximos y mínimos de antígeno HA obtenidos para los diferentes momentos de muestreo; el resultado cumple el criterio de aceptación.



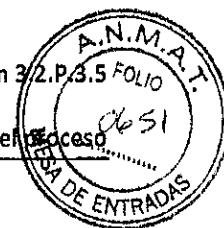
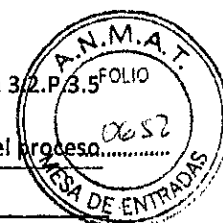


Tabla 15: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP FDNC2478

Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T2	18,4928	1,2670	0,000887449	N/A*
	T3	17,8956	1,2527	0,000968352	
	T4	18,3196	1,2629	0,000929009	
	T5	17,9804	1,2548	0,001230381	
	T6	16,7656	1,2244	0,000034525	
	T7	17,7385	1,2489	0,001200671	
	T8	18,0544	1,2566	0,001304741	
	T9	17,4356	1,2414	0,001104016	
	T10	16,8618	1,2269	0,000051623	
	T11	16,5576	1,2190	0,000081867	
	T12	16,9455	1,2291	0,000370409	
	A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T0†	19,2240	1,2838	
T1†		18,4929	1,2670	0,000216816	
T2†		16,9308	1,2287	0,000647092	
T3		17,4406	1,2416	0,000088654	
T4		17,3287	1,2388	0,001433298	
T5		16,4922	1,2173	0,000040401	
T6		16,6082	1,2203	0,001638954	
T7		17,0005	1,2305	0,000425854	
T8		16,5194	1,2180	0,000809508	
T9		16,6673	1,2219	0,000206061	
T10		16,5050	1,2176	0,000169948	
T11		17,0382	1,2314	0,000846799	
T12	17,1226	1,2336	0,002118267		
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T2	18,5534	1,2684	0,000176037	N/A*
	T3	19,2748	1,2850	0,000445886	
	T4	19,3384	1,2864	0,000338715	
	T5	19,2625	1,2847	0,000121466	
	T6	18,9678	1,2780	0,000362263	
	T7	18,5688	1,2688	0,000340558	
	T8	19,2037	1,2834	0,000380117	
	T9	19,3122	1,2858	0,000425962	
	T10	18,9358	1,2773	0,000324282	





Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
	T11	18,8308	1,2749	0,000889287	
	T12	18,5223	1,2677	0,001053151	

Cepa	Momento de muestreo	Media $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media logarítmica $\log (\mu\text{g}/0,5 \text{ mL})$	Varianza	Análisis de la proporción crítica
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T2	19,1528	1,2822	0,000060225	N/A*
	T3	19,6525	1,2934	0,000022942	
	T4	19,2447	1,2843	0,000552708	
	T5	19,2854	1,2852	0,000328233	
	T6	18,4262	1,2654	0,000115487	
	T7	19,0927	1,2809	0,000509747	
	T8	19,1193	1,2815	0,000515025	
	T9	19,4194	1,2882	0,000210094	
	T10	18,3501	1,2636	0,000099450	
	T11	18,5058	1,2673	0,001058716	
	T12	18,1998	1,2601	0,001799006	

\* N/A: No se aplica

† Para la cepa A/H3N2, con respecto a los resultados individuales para cada intervalo de muestreo (V 0 L, V $\approx$ 2 L, V $\approx$ 6 L), se consideró que era más robusto estadísticamente para el análisis de homogeneidad para tomar en cuenta cada resultado individual para cada intervalo de muestreo (V 0 L, V $\approx$ 2 L, V $\approx$ 6 L).

Para cada cepa del lote FDNC2478:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no son significativamente diferentes, a excepción de la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata); por consiguiente, la media de la prueba de comparación tomó en cuenta la heterocedasticidad (varianzas significativamente diferentes);
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de muestreo no difieren de manera significativa.

#### Conclusiones del estudio de homogeneidad

Para los lotes FDNC2174, FDNC2173, FDNC2199 y FDNC2478, los resultados del contenido de antígeno HA para las cuatro cepas cumplen con el criterio estadístico de aceptación y son homogéneos a lo largo del llenado.

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





### 1.3 Conclusión

Se validaron 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 VDR, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 1 000 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 500 L.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APOCERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso Proceso de llenado en Sanofi Winthrop Industrie, planta de Le Trait

### Índice

Lista de tablas .....	2
1 Validación del proceso de llenado.....	3
1.1 Validación de las condiciones asépticas .....	3
1.2 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea .....	3
1.2.1 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial en la planta de Le Trait.....	4
1.2.1.1 Lotes de validación .....	4
1.2.1.2 Cumplimiento de los lotes de validación y del proceso de llenado .....	4
1.3 Conclusión .....	11





## Lista de tablas

Tabla 1: Resultados de la prueba inicial de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de Le Trait .....	3
Tabla 2: Características de los lotes de PFAG y FP utilizados en el estudio de validación.....	4
Tabla 3: Análisis de los lotes de FP.....	5
Tabla 4: Resultados de las pruebas de capacidad en los tres lotes de validación.....	7
Tabla 5: Plan de toma de muestras para la medición del contenido de antígeno HA en el lote de 400 L.....	7
Tabla 6: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4456 .....	8
Tabla 7: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4457 .....	9
Tabla 8: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4458 .....	10





Lista de abreviaturas: Vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción..  
A continuación, se presenta la validación de los pasos críticos del proceso de elaboración del producto llenado (FP) de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) en la planta de Le Trait.

## 1 Validación del proceso de llenado

### 1.1 Validación de las condiciones asépticas

La validación del proceso aséptico incluye una prueba de simulación del proceso que utiliza un medio nutriente (medio digerido de caseína de soja). La prueba se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las buenas prácticas de manufactura (BPM).

Los resultados de la validación inicial de las condiciones asépticas aplicables a la QIV se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1: 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 (%)	Resultados
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.

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

El producto final a granel (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 para la filtración (en cuanto a la duración máxima de filtración y al desafío bacteriano) se presentan en la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, proceso de llenado en la planta Sanofi Pasteur de Val de Reuil, dado que estos estudios son iguales 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, vea la sección 1.2.1.

### 1.2.1 Validación de la filtración esterilizante terminal en línea a escala industrial en la planta de Le Trait

#### 1.2.1.1 Lotes de validación

La información sobre la derivación de los lotes utilizados en los estudios de validación se proporciona en la Tabla 2.

**Tabla 2: 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

#### 1.2.1.2 Cumplimiento de los lotes de validación y del proceso de llenado

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.

Los resultados de la validación se presentan a continuación.

##### 1.2.1.2.1 Cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP

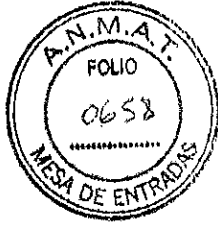


Tabla 3: Análisis de los lotes de FP

Prueba	Criterio de aceptación	S4456	S4457	S4458
<b>Pruebas de liberación</b>				
Esterilidad bacteriana y fúngica	Sin multiplicación microbiana	Sin multiplicación microbiana	Sin multiplicación microbiana	Sin multiplicación microbiana
Aspecto	Líquido incoloro y opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente	Líquido incoloro, opalescente
pH	6,8-7,6	7,3	7,5	7,3
Volumen extraíble	≥volumen nominal	Cumple (0,54-0,54-0,53-0,53-0,52 mL)	Cumple (0,52-0,52-0,52-0,52-0,51 mL)	Cumple (0,51-0,51-0,51-0,51-0,50 mL)
Identificación del antígeno hemaglutinina (HA)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Contenido de antígeno HA por inmunodifusión radial simple (SRID, µg/dosis)	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			
A/California/07/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)		17 (14-19)	20 (17-23)	16 (13-18)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		19 (17-22)	19 (16-23)	18 (15-21)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)		18 (17-19)	18 (17-19)	17 (16-19)
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)		15 (13-17)	17 (16-18)	16 (15-18)
Contenido de endotoxinas bacterianas	<100 UI/dosis	<0,25	<0,25	<0,25
Toxicidad anormal	Ausencia de muertes o de signos de enfermedad en los 7 días siguientes a la inoculación	Cumple	Cumple	Cumple
<b>Pruebas de control durante el proceso (IPC)</b>				
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Cumple	Cumple	Cumple

RA\_1019735

Información confidencial/proprietaria  
 Página 5 de 11



ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A



Sanofi Pasteur

Yacuna antigripal tetraivalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 3.2.P.3.5

Validación y/o evaluación del proceso

Prueba	Criterio de aceptación	S4456	S4457	S4458
Carga microbiana	≤10 UFC/100 mL	0	0	0

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.

RA\_1019735

Información confidencial/proprietaria  
Página 6 de 11



