



U0171795852
CLIENTE 748 DOCADEA 1490195


6to

Cuerno

Epta -

AS 645 - 16.6



SANOPI PASTEUR 

QUALITY CONTROL CERTIFICATE

NAME OF THE PRODUCT : QUADRIVALENT INFLUENZA VACCINE (Split Virion, Inactivated)

LOT N° : S4456

PRESENTATION : Syringe 1 dose 0.5 mL

DATE OF MANUFACTURE : 03 July 2014

FINAL BULK N° : FDV02328

BULK N° : A/California/07/2009 – X-179A H1N1 FA516286
A/Texas/50/2012 – X223A H3N2 FA495333
B/Brisbane/60/2008 FA495977
B/Massachusetts/02/2012 FA492930

STORAGE CONDITIONS : +5°C +/- 3°C – Do not freeze

CONTROLS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Bacterial and fungal sterility (by membrane filtration)	No microbial growth	Conforms
Appearance (by visual assessment)	Colorless opalescent liquid	Conforms
pH (by potentiometric determination)	6.8 – 7.6	7.3
Extractable volume (by weighing)	At least nominal volume	0.54 mL – 0.54 mL – 0.53 mL – 0.53 mL – 0.52 mL
Hemagglutinin identification/content (by SRD) :	Positive identification for the 4 strains Content : 15 µg/dose (0.5 mL)	Positive 17 (14 – 19) µg/dose Positive 19 (17 – 22) µg/dose Positive 18 (17 – 19) µg/dose Positive 15 (13 – 17) µg/dose
A/California/07/2009 – X-179A (H1N1)	<i>confidence limit (P=0.95) ≥ 12 µg/dose (0.5 mL)</i>	
A/Texas/50/2012 – X223A (H3N2)		
B/Brisbane/60/2008		
B/Massachusetts/02/2012		
Endotoxins content (by LAL chromogenic kinetic method)	< 100 IU/dose	< 0.25 IU/dose
Abnormal toxicity (by injection into animals (Ph. Eur. Protocol))	No sign of death or illness within 7 days after inoculation	Conforms

Batch released on: 08 September 2014

Alice PADIEU-SEQUEIRA
R&D SQO – Clinical Batch Release

Campus Mérieux, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 Marcy L'Étoile, France
Tél : +33 (0)4 37 37 01 00 - Fax : +33 (0)4 37 37 38 54 - www.sanofipasteur.com
SANOFI PASTEUR - Siège social : 2, avenue Paul Pasteur, 89387 Lyon, France - S.A. au capital de 317 299 248 € - R.C.S. Lyon B 348 606 370 - Code APE 2120 Z

Accessed by: KOROGHLI Lydia

Access date: 01 juil. 2016 13:20:12

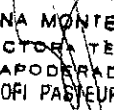
Document ID: RA_1459945

Document Version: 1.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



ESTABILIDAD DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 2.3.S.6 Sistema de cierre del envase

Índice

Lista de tablas	2
1 Acondicionamiento primario	3
1.1 Recipientes de acero inoxidable.....	3
1.2 Bidones de plástico	3
2 Acondicionamiento secundario	4

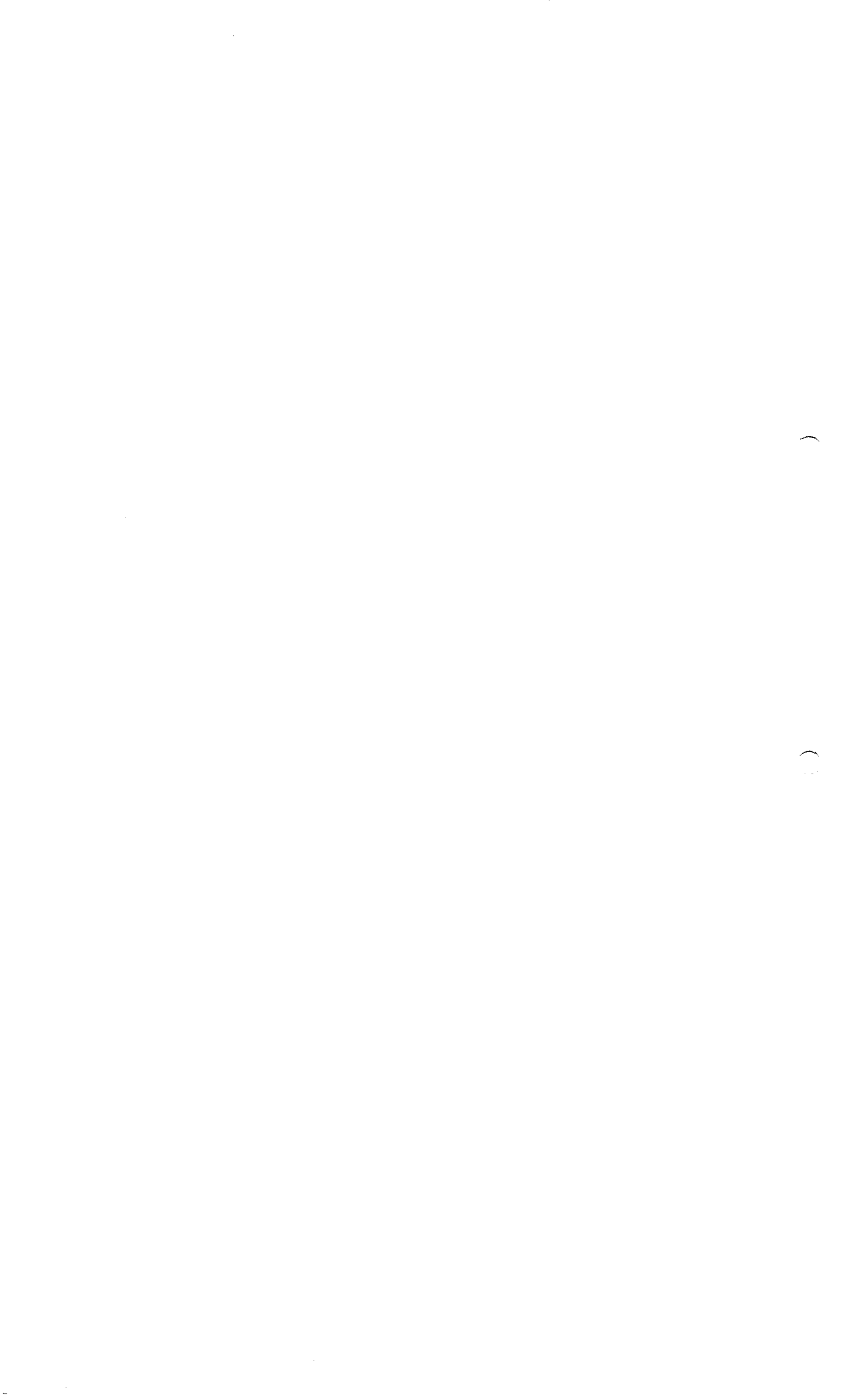




Lista de tablas

Tabla 1: Composición del recipiente de acero inoxidable.....3
Tabla 2: Composición de los bidones de polipropileno4

ROYANA MONTIELONE
DIRECTORA TECNICA
SANOFI PASTEUR S.A.





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

A continuación, se presenta una breve descripción del sistema de cierre del envase para el principio activo (DS).

1 Acondicionamiento primario

1.1 Recipientes de acero inoxidable

Para almacenar el principio activo se pueden utilizar recipientes de acero inoxidable de 45 litros. La identidad de los materiales de construcción se resume en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición del recipiente de acero inoxidable

Partes del recipiente de acero inoxidable	Material de construcción
Partes del recipiente en contacto directo con el principio activo	Acero inoxidable, ASTM 316L*
Sellos (para tapa y abrazadera tri-clamp)	Elastómero de silicona (método 3.1.9 de la Ph. Eur., edición actual o USP clase VI)

* Nota explicativa: El tipo de acero inoxidable se especifica según la nomenclatura recomendada por la Asociación Estadounidense para Pruebas y Materiales (ASTM).

La idoneidad de los envases se demuestra mediante estudios de estabilidad.

1.2 Bidones de plástico

Para almacenar el principio activo se pueden utilizar bidones de polipropileno de 50 litros. La identidad de los materiales de construcción se resume en la Tabla 2

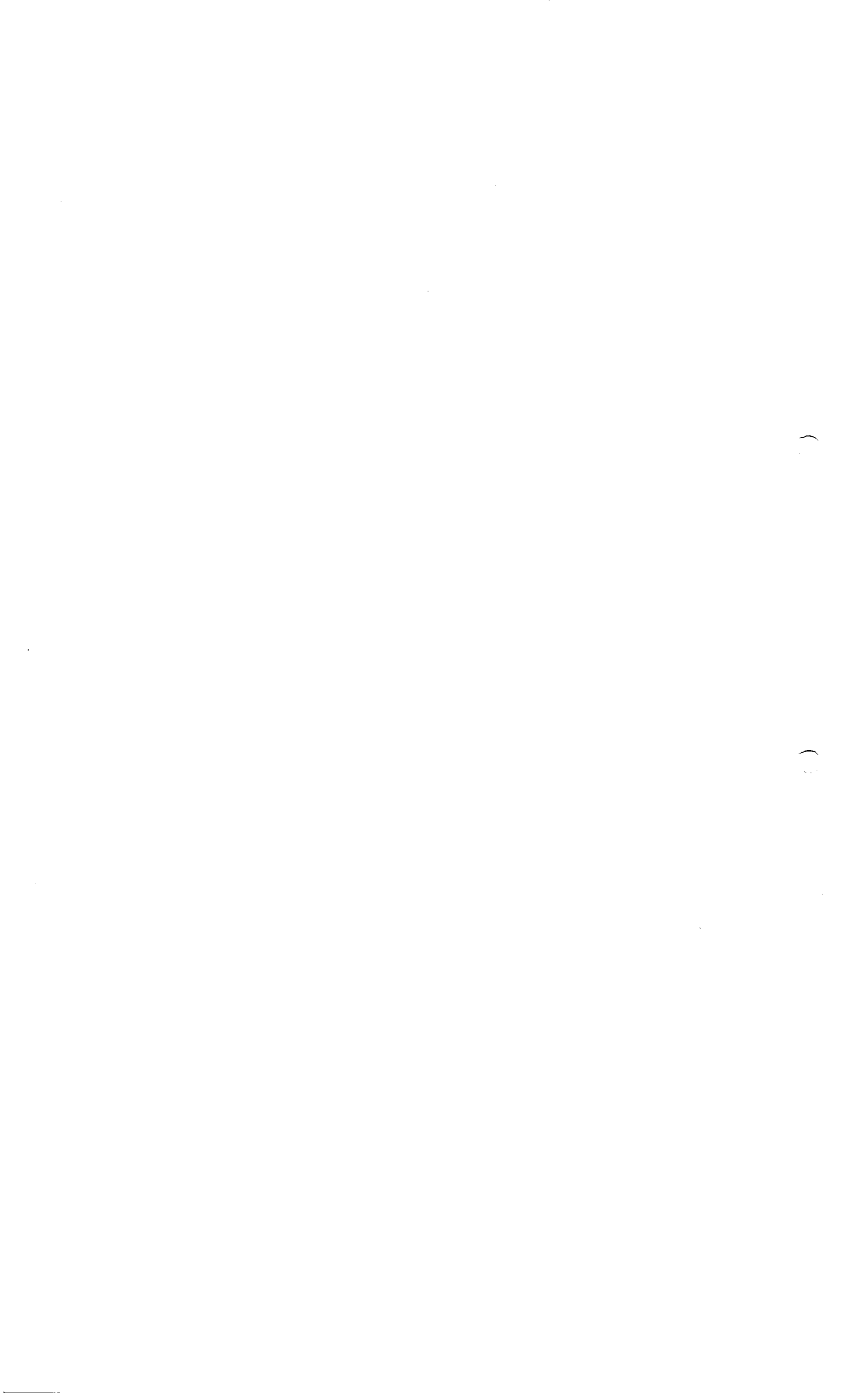




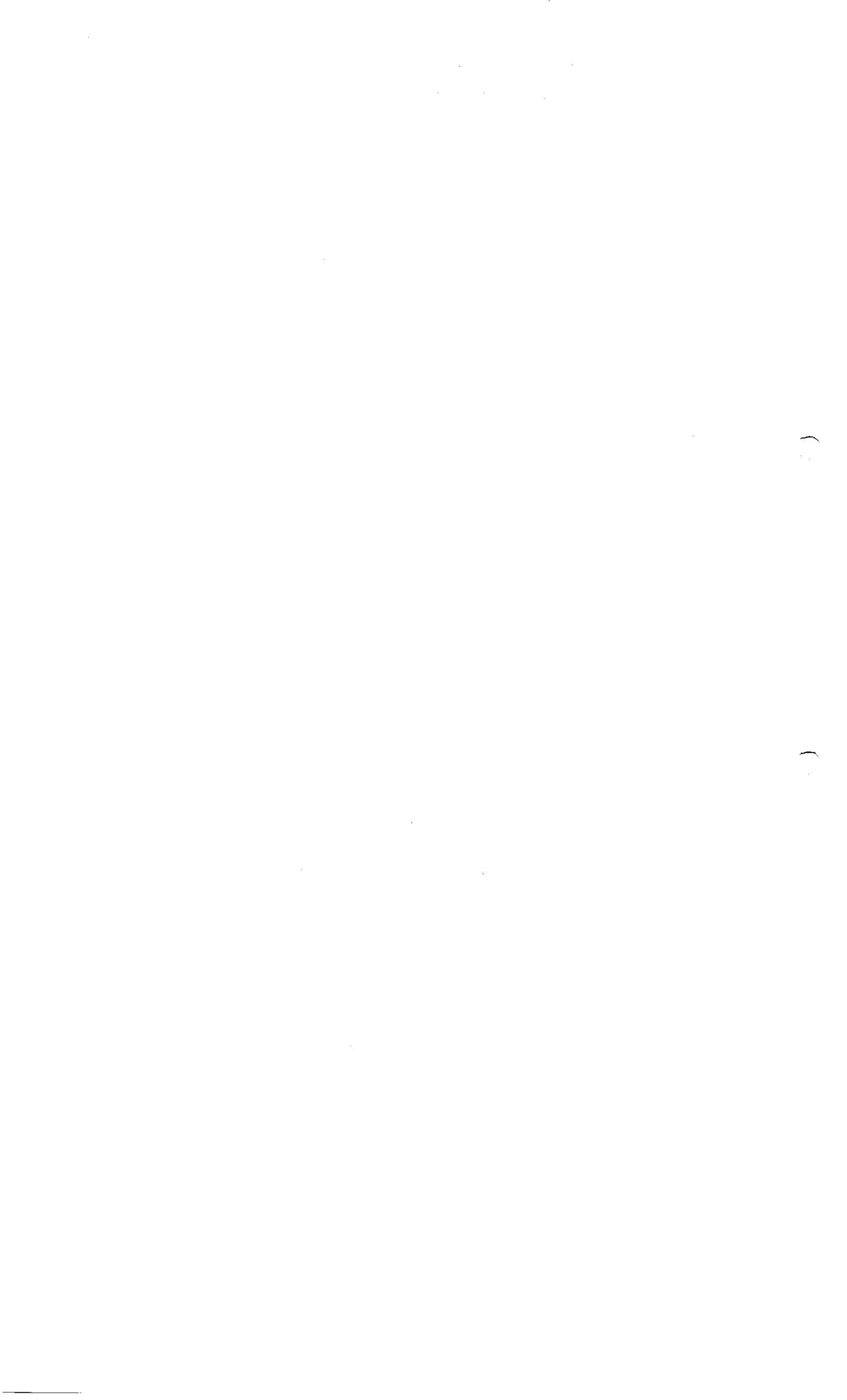
Tabla 2: Composición de los bidones de polipropileno

Partes de los bidones de polipropileno	Material de construcción
Bidón redondo en contacto directo con el principio activo	Polipropileno (USP clase VI)
Cierre	Polipropileno (Ph. Eur. 3.1.6, edición actual; USP clase VI).
Tubo de inmersión	Elastómero de silicona (Ph. Eur. 3.1.9, edición actual, USP clase VI).

La idoneidad de los envases se demuestra mediante estudios de estabilidad. Además, se realizó un estudio de compuestos extraíbles en los bidones, después de la esterilización por autoclave y sin autoclave, para cuantificar los componentes Doverphos® S-9228 y triisopropanolamina, que no se mencionan en la Ph. Eur., 3.1.6, edición actual. En base a los resultados observados, es poco probable que los compuestos Doverphos® S-9228 y triisopropanolamina supongan un riesgo para la seguridad humana.

2 Acondicionamiento secundario

No hay acondicionamiento secundario, por lo que esta sección no se aplica.

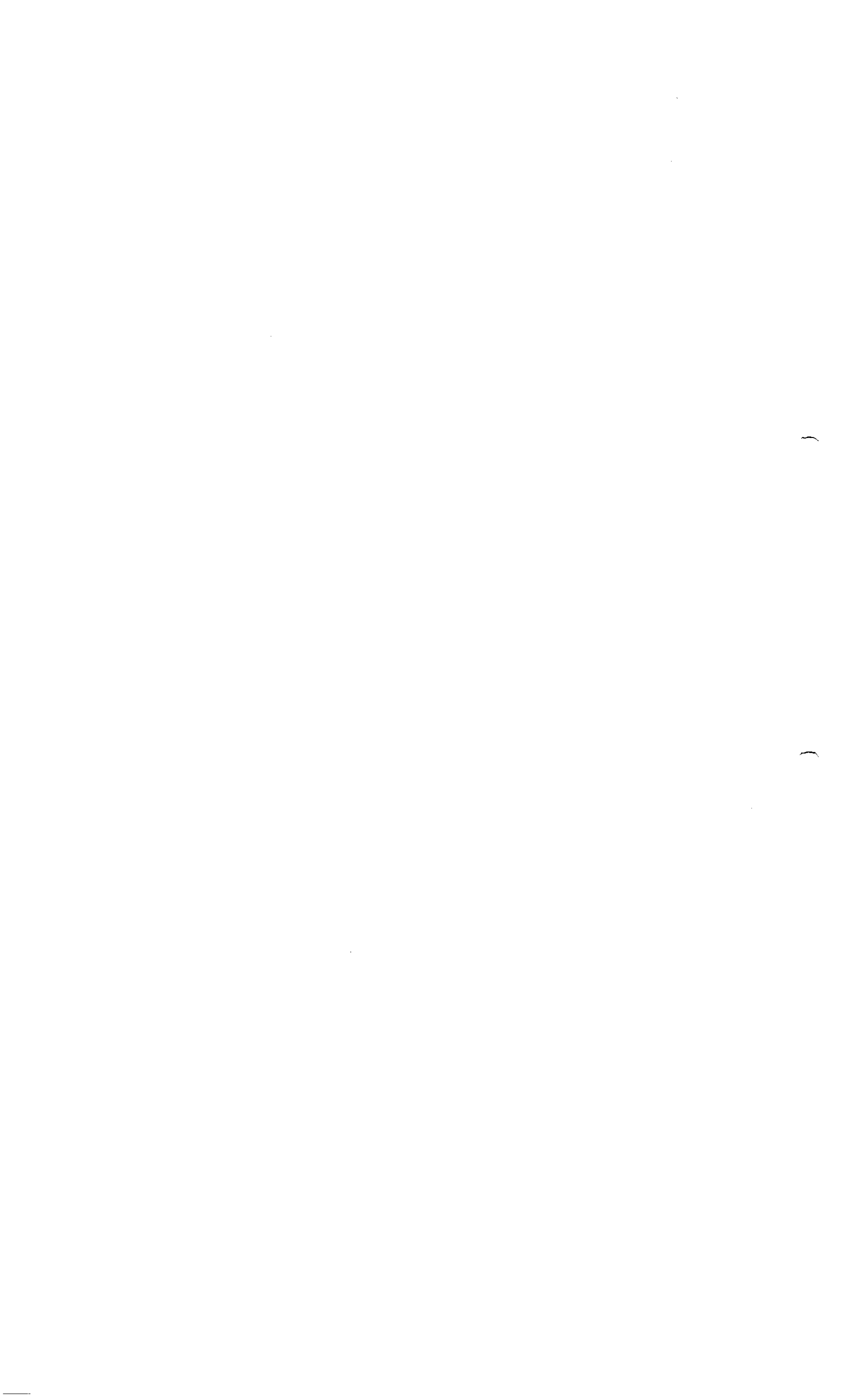




Sección 2.3.S.7 Estabilidad

Índice

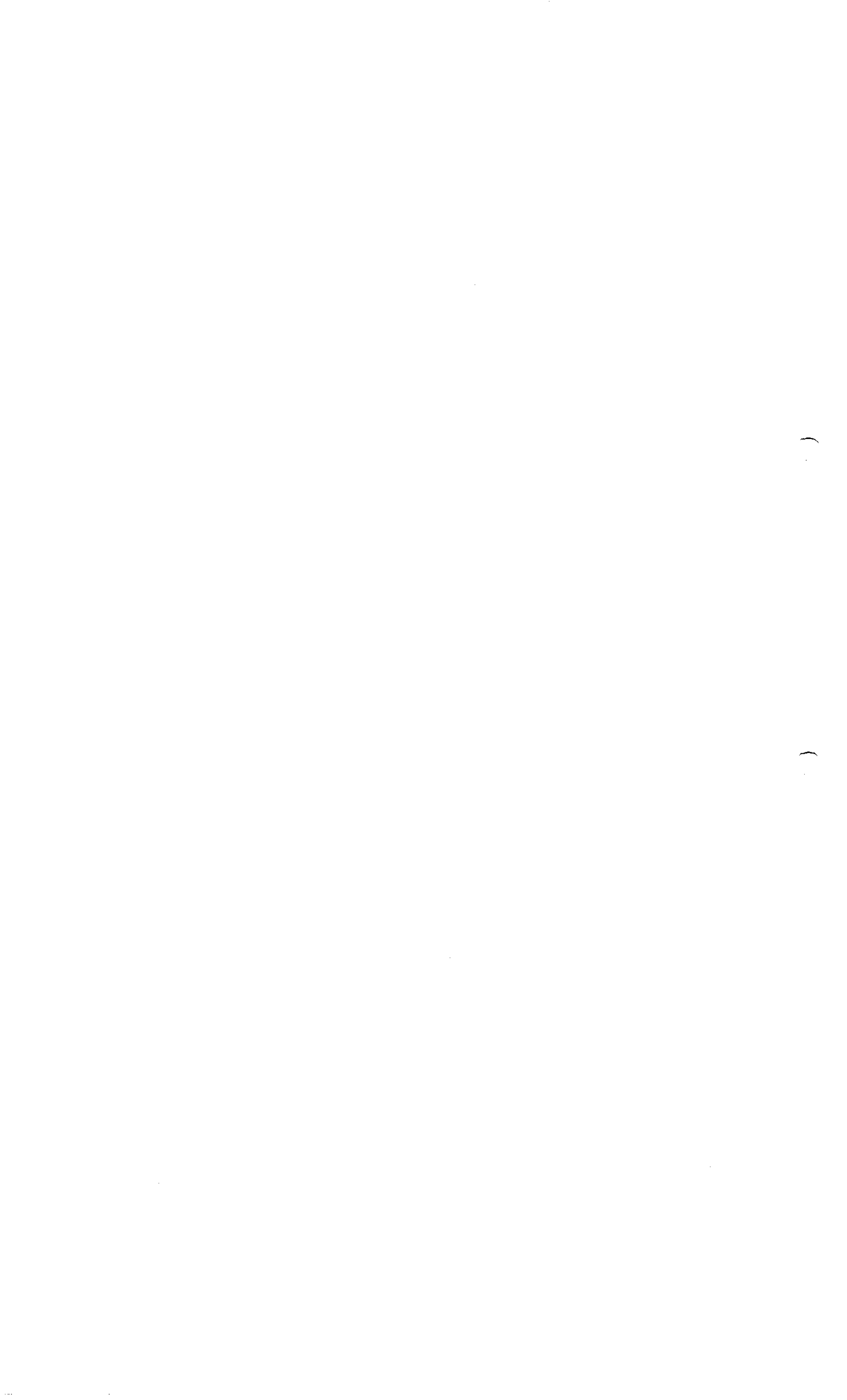
Lista de tablas	2
1 Resumen y conclusiones de estabilidad	3
1.1 Compromiso de estabilidad.....	6
2 Protocolo de estabilidad.....	6
2.1 Diseño del estudio.....	6
2.2 Métodos y criterios de aceptación.....	9
3 Resultados de estabilidad.....	11
3.1 Estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable.....	11
3.1.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C	11
3.1.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C	16
3.1.3 Conclusión	16
3.2 Estudio de estabilidad para los lotes de principio activo almacenados en recipientes de polipropileno	16
3.2.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C	16
3.2.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C	19
3.2.3 Conclusión	20
3.3 Información adicional para la prueba de aspecto.....	20
3.4 Conclusión general.....	21
<	

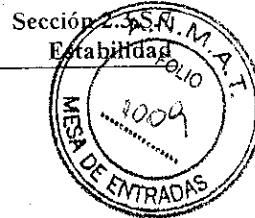




Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del DS	4
Tabla 2: Parámetro estudiado y especificación para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C)	7
Tabla 3: Parámetro estudiado y límite de acción para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento aceleradas (+25 °C ± 2 °C)	8
Tabla 4: Método y criterio de aceptación/límite de acción	9





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

1 Resumen y conclusiones de estabilidad

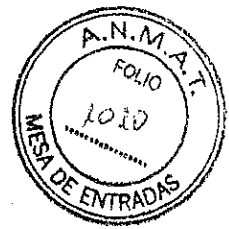
A continuación, se presentan varios conjuntos de datos de estabilidad obtenidos con el principio activo (DS):

- Datos con respecto al estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable en:
 - condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 24 meses;
 - condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 30 días.
- Datos con respecto al estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de polipropileno en:
 - condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 24 meses;
 - condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 30 días.

Los estudios de estabilidad se han completado para los lotes de principio activo en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Para los lotes de principio activo almacenados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados se han completado o están en curso, según el lote.

Los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles satisfacen los criterios de aceptación. Los resultados después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para dos lotes por cepa pueden respaldar la vida útil de 24 meses para el principio activo almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de polipropileno y en recipientes de acero inoxidable.

En la Tabla 1 se ofrece un panorama de los estudios de estabilidad presentados en esta sección.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.8.7
Estabilidad

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del DS

Cepa	Lotes analizados	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio	Estado del estudio	Objetivo del estudio
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	FA491832	17 MAR 2013	70,1 L	Sanofi Pasteur Planta de Val de Reuil (VDR)	Lote industrial	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C: Completado para los lotes FA491832 y FA491837	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA491837	17 MAR 2013	65,39 L		Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09		En curso para el lote FA516286: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA516286	22 DIC 2013	63,4 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de producto final a granel (PFAG) y lotes de producto llenado (FP)		Estudio a +25 °C ± 2 °C: Completado	
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	FA495333	18 ABR 2013	144,1 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios clínicos GQM02, GQM09 y GQM11/Estudios no clínicos Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C: Completado para los lotes FA495333 y FA493954.	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA493954	19 ABR 2013	131,3 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFAG y lotes de FP		En curso para el lote FA513975: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA513975	23 NOV 2013	145,4 L		Lote industrial		Estudio a +25 °C ± 2 °C: Completado	

RA_0928173

Confidential/Proprietary Information
Página 4 of 21

ROYANA MONTEALONE
DIRECTORA TÉCNICA
REGULACIÓN
SANOFI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.S.7
Estabilidad

Cepa	Lotes analizados	Fecha de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Utilización del lote	Diseño del estudio	Estado del estudio	Objetivo del estudio
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	FA495974	25 ABR 2013	110,0 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09 Validación de 1000 L de PFLAG y lotes de FP	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C: Completado para los lotes FA495974 y FA495977	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA495977	25 ABR 2013	104,5 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFLAG y lotes de FP		En curso para el lote FA518528: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA518528	27 ENE 2014	126,8 L		Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFLAG y lotes de FP		Estudio a +25 °C ± 2 °C: Completado	
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	FA492930	27 MAR 2013	139,6 L	Sanofi Pasteur Planta de VDR	Lote industrial Estudios no clínicos/estudio clínico GQM11 Validación de 400 L de PFLAG y lotes de FP	Recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C durante 24 meses y en condiciones de almacenamiento aceleradas a +25 °C ± 2 °C durante 30 días	Estudio a +5 °C ± 3 °C: Completado para los lotes FA492930 y FA492931	Estudio de estabilidad para respaldar la vida útil del DS almacenado en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno (24 meses a +5 °C ± 3 °C)
	FA492931	27 MAR 2013	118,7 L		Lote industrial Estudios clínicos GQM02 y GQM09 Validación de 1000 L de PFLAG y lotes de FP		En curso para el lote FA525567: datos disponibles hasta el momento de medición de la estabilidad a los 18 meses	
	FA525567	31 MAR 2014	121,7 L		Lote industrial Validación de 1000 L de PFLAG y lotes de FP		Estudio a +25 °C ± 2 °C: Completado	

RA_0928173

Confidential/Proprietary Information
Página 5 of 21

ALYDIA MONTENEGRO
DIRECTORA TÉCNICA
PROCESOS
SANOFI PASTEUR S.A.





1.1 Compromiso de estabilidad

Sanofi Pasteur se compromete a finalizar los estudios de estabilidad en curso iniciados en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ según el protocolo de estabilidad descrito en la sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad.

Para cada campaña anual:

- En el caso de estudios iniciales de estabilidad (el caso de una cepa nueva y un cambio de un lote de siembra de trabajo (WSL)):
 - Para cada nueva cepa que se utilice en la formulación de la vacuna antigripal y que nunca se haya estudiado en una campaña anterior, se incluyen tres lotes de principio activo por cepa en un programa inicial de estabilidad correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en un estudio en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, 30 días a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.
 - En el caso de un cambio de lote de siembra de trabajo, se incluyen tres lotes de principio activo por cepa en un programa inicial de estabilidad correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en un estudio en condiciones de almacenamiento aceleradas, es decir, 30 días a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

- En el caso de los estudios de estabilidad en curso (el caso de una combinación de cepas ya estudiadas):

En el caso de que una cepa que se utilice durante la nueva campaña antigripal ya haya sido utilizada durante la campaña anterior, se incluye un lote de principio activo por cepa en el programa en curso de estabilidad correspondiente a un estudio en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real, es decir, 24 meses a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.

2 Protocolo de estabilidad

2.1 Diseño del estudio

Los parámetros monitoreados y sus especificaciones para los estudios de estabilidad en los estudios en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ se proporcionan en la Tabla 2 y en la Tabla 3, respectivamente.

Tabla 2: Parámetro estudiado y especificación para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C)

Prueba	Referencia del método	Criterio de aceptación	Momento de medición de la estabilidad (meses)							
			T0	1*	3	6	9	12	18	24
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	x	x	x	x	x	x	x	x
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.	x	x	x	x	x	x	x	x
Contenido de octoxinol 9	Método interno	≤800 µg/mL	x	NP†	NP	NP	NP	x	NP	x
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual‡	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	x	x	x	x	x	x	x	x
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	x	NP	NP	NP	NP	NP	NP	x

* El momento de medición de la estabilidad de un mes se realizó con los lotes de principio activo de la formulación del lote clínico S4443 utilizado para los estudios clínicos GQM02 y GQM09.

† NP: No programado, según el protocolo.

‡ La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y B. Se realizaron dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calculó la media ponderada según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.

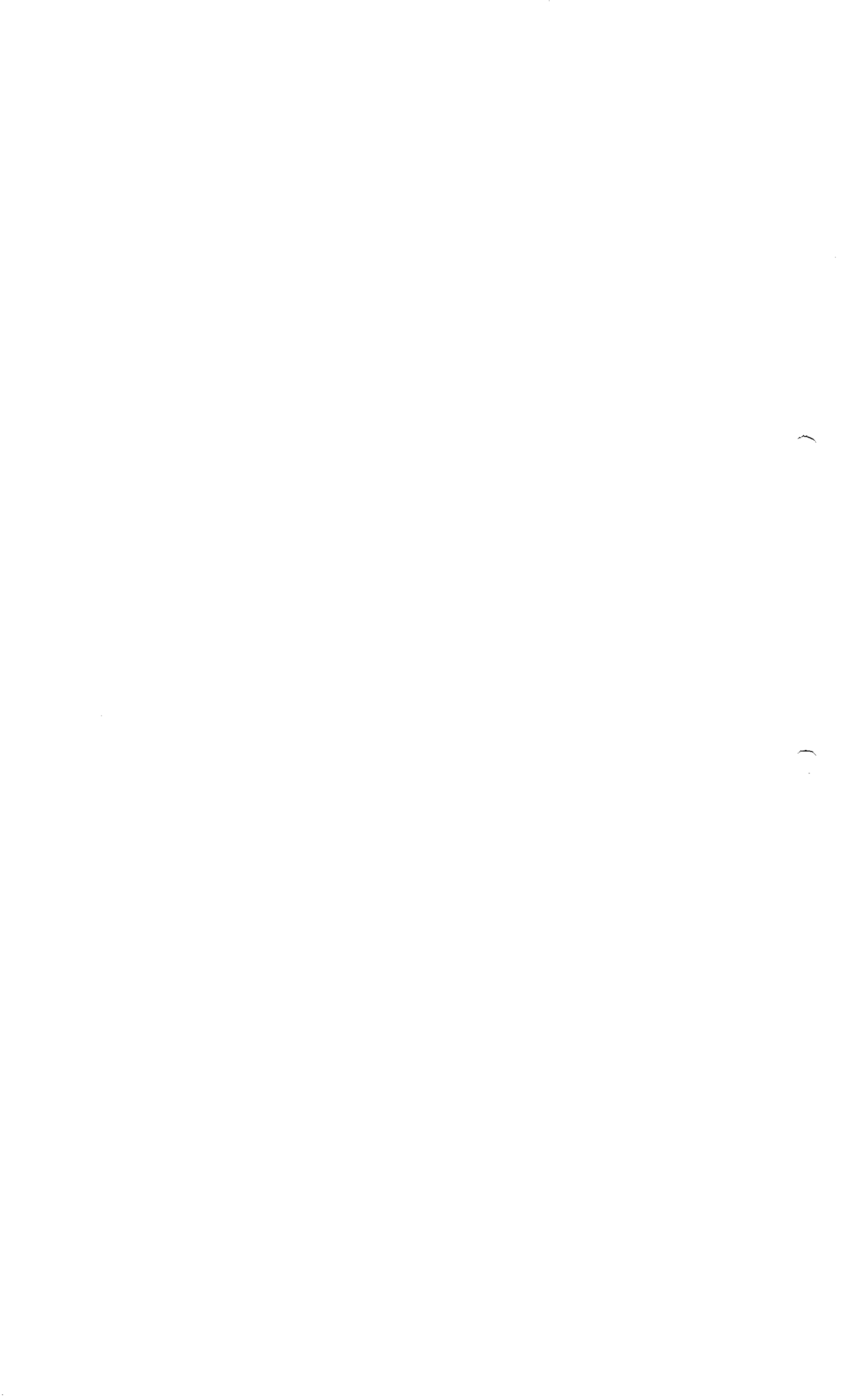




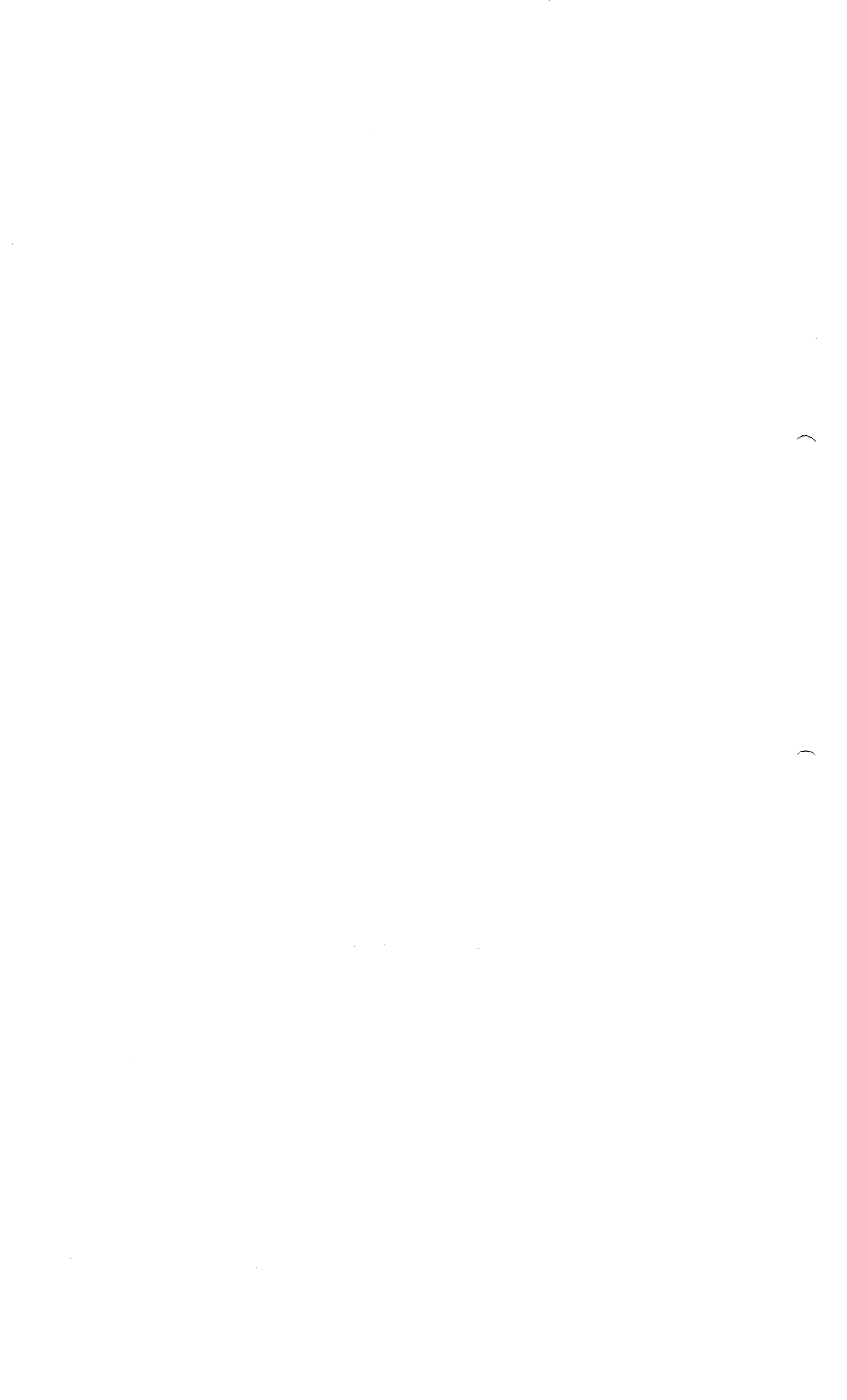
Tabla 3: Parámetro estudiado y límite de acción para los estudios de estabilidad en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno en condiciones de almacenamiento aceleradas (+25 °C ± 2 °C)

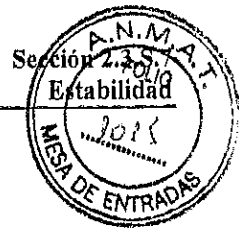
Prueba	Referencia del método	Límite de acción	Momento de medición de la estabilidad (días)		
			T ₀ *	14	30
Aspecto	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blancuzco y opalescente.	X	X	X
pH	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.	X	X	X
Contenido de antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual†	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial	X	X	X

* La fecha de inicio de la estabilidad es la fecha en que se coloca en el recinto regulado con termostato.

† La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y B. Se realizaron dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T₀, y se calculó la media ponderada según el método 5.3 de la Ph. Eur., edición actual.

ROXANA MONTIELONGE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APPLICATED
 SANOFI PASTEUR S.A.





2.2 Métodos y criterios de aceptación

Para las pruebas de contenido de antígeno hemaglutinina (HA) y esterilidad, realizadas durante los estudios de estabilidad, los métodos de prueba son idénticos a los utilizados en el momento de la liberación. Los métodos se describen en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. La validación del método de contenido de antígeno HA se describe en la sección 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos, la prueba de esterilidad se realiza conforme a la Ph. Eur.

Para el contenido de octoxinol 9, hasta mayo de 2015, la prueba se realizaba mediante el método inicial. Esta prueba y su validación se describen en la sección 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones. Desde mayo de 2015, esta prueba se realiza mediante el método actual que se describe en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. La validación del método actual se describe en la sección 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.

Para el aspecto y el pH, las pruebas se realizan conforme a la Ph. Eur. 2.2.3, edición actual.

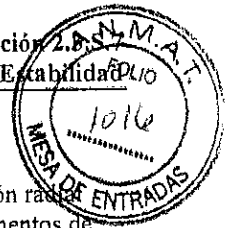
Los métodos de prueba y los criterios de aceptación/límites de acción para los estudios de estabilidad realizados en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno se describen en la Tabla 4 según las condiciones de almacenamiento.

Tabla 4: Método y criterio de aceptación/límite de acción

Prueba	Condiciones de almacenamiento		Referencia al método	Criterio de aceptación (para el estudio a +5 °C ± 3 °C)/límite de acción (para el estudio a +25 °C ± 2 °C)
	Condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (+5 °C ± 3 °C)	Condiciones aceleradas de almacenamiento (+25 °C ± 2°C)		
Aspecto	X	X	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido ligeramente blanuzco y opalescente.
pH	X	X	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6.
Contenido de octoxinol 9	X	NR*	Método interno	≤800 µg/mL
Contenido de antígeno HA	X	X	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual†	Disminución del título menor o igual al 30 % con respecto al título inicial
Esterilidad bacteriana y fúngica	X	NP	Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana

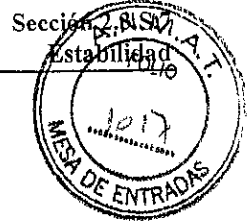
* NR: No realizada





† La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y B. Se realizaron dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calculó la media ponderada según la Ph. Eur., 5.3, edición actual.





3 Resultados de estabilidad

Los resultados obtenidos para los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, y en los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas se presentan en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

3.1 Estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable

3.1.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)

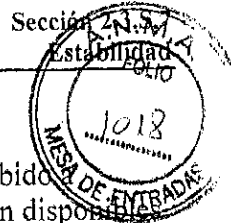
Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA491832 y FA491837 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico para ambos lotes.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA491832, los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA491837, se observó un ligero aumento después de un almacenamiento de 24 meses.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

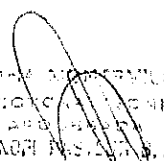
Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA516286 muestran que:

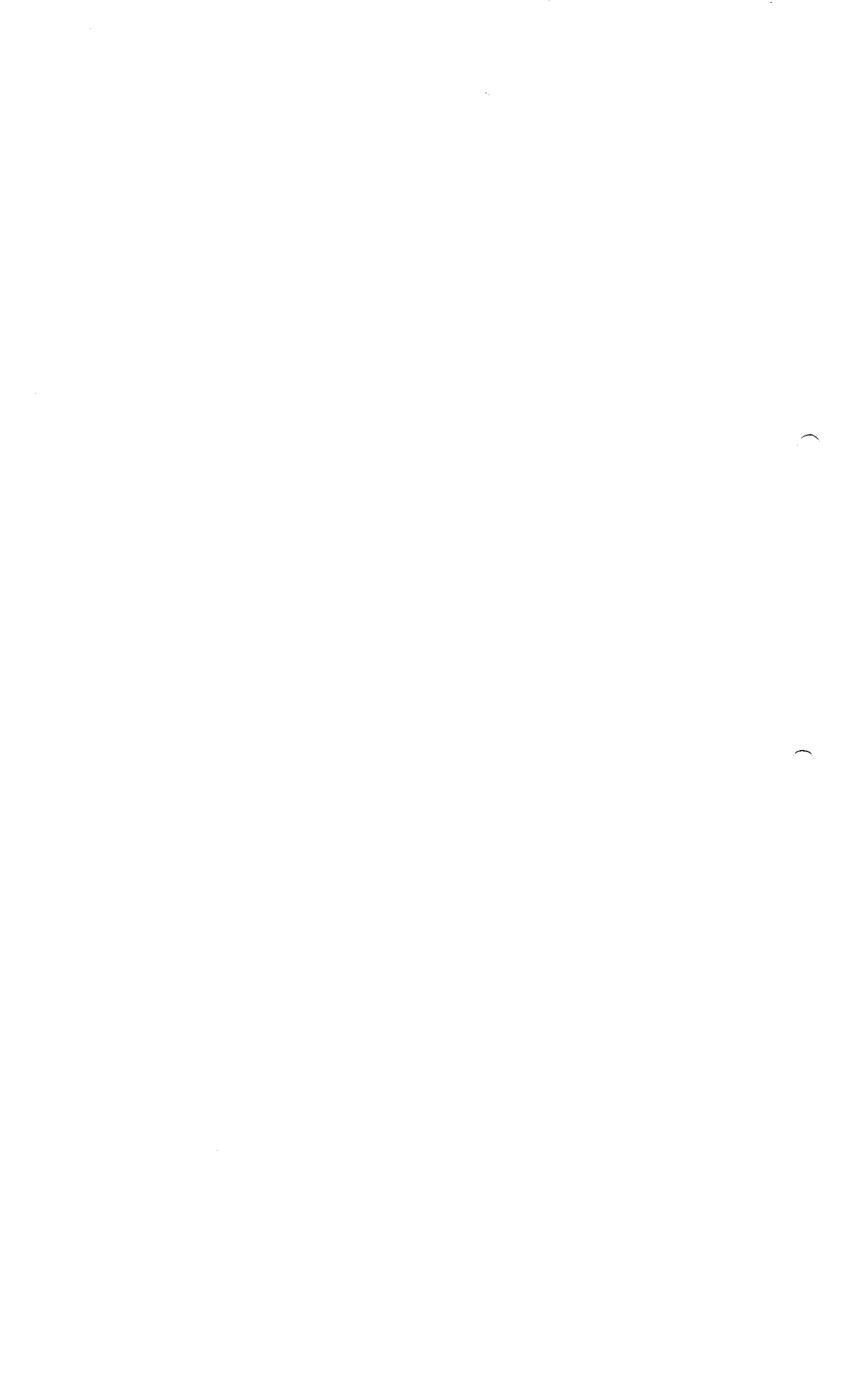
- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

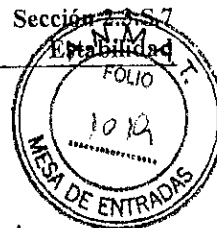




La ausencia de resultados del momento de medición de la estabilidad de 9 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles los resultados de estabilidad de los 12 meses y de los 18 meses y satisfacen los criterios de aceptación.


ROXANA MONTENEGRO
DIRECTORA TÉCNICA
SANDI PASTEUR S.A.





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

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA493954 y FA495333 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una tendencia a la disminución.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- La prueba de esterilidad cumple el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA513975 muestran que:

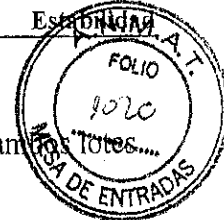
- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

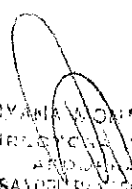
Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA495974 y FA495977 muestran que:

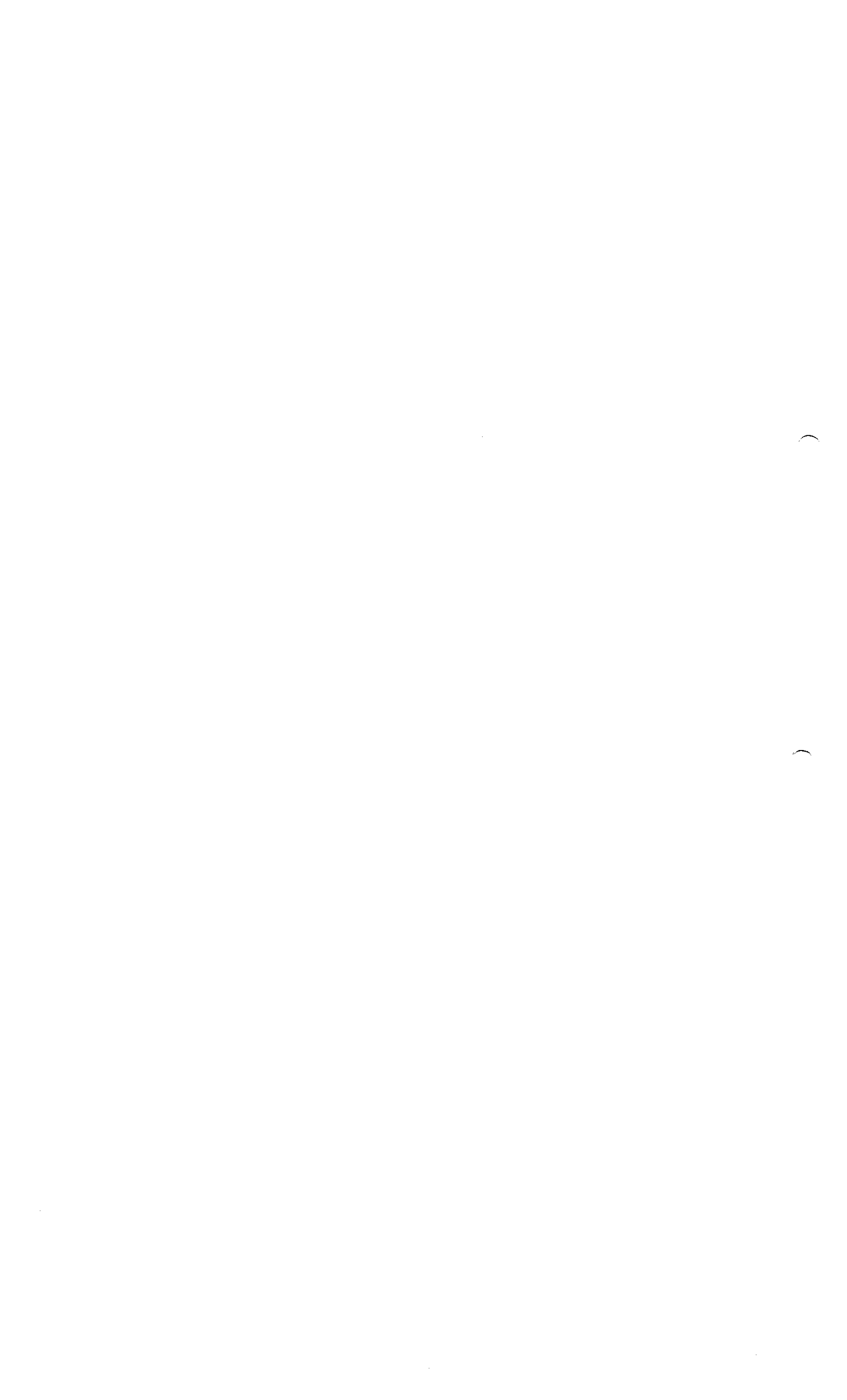
- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una ligera tendencia a la disminución.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, se observa una tendencia a la disminución, del 9,9 % y 10,6 %, para los lotes FA495974 y FA495977, respectivamente, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0.





- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para antimicrobianos.


ROYANA MONTMILONS
DIRECTORA TECNICA
ANEXO 100
SANOFI PASTEUR S.A.





Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA518528 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias esperadas de estabilidad.

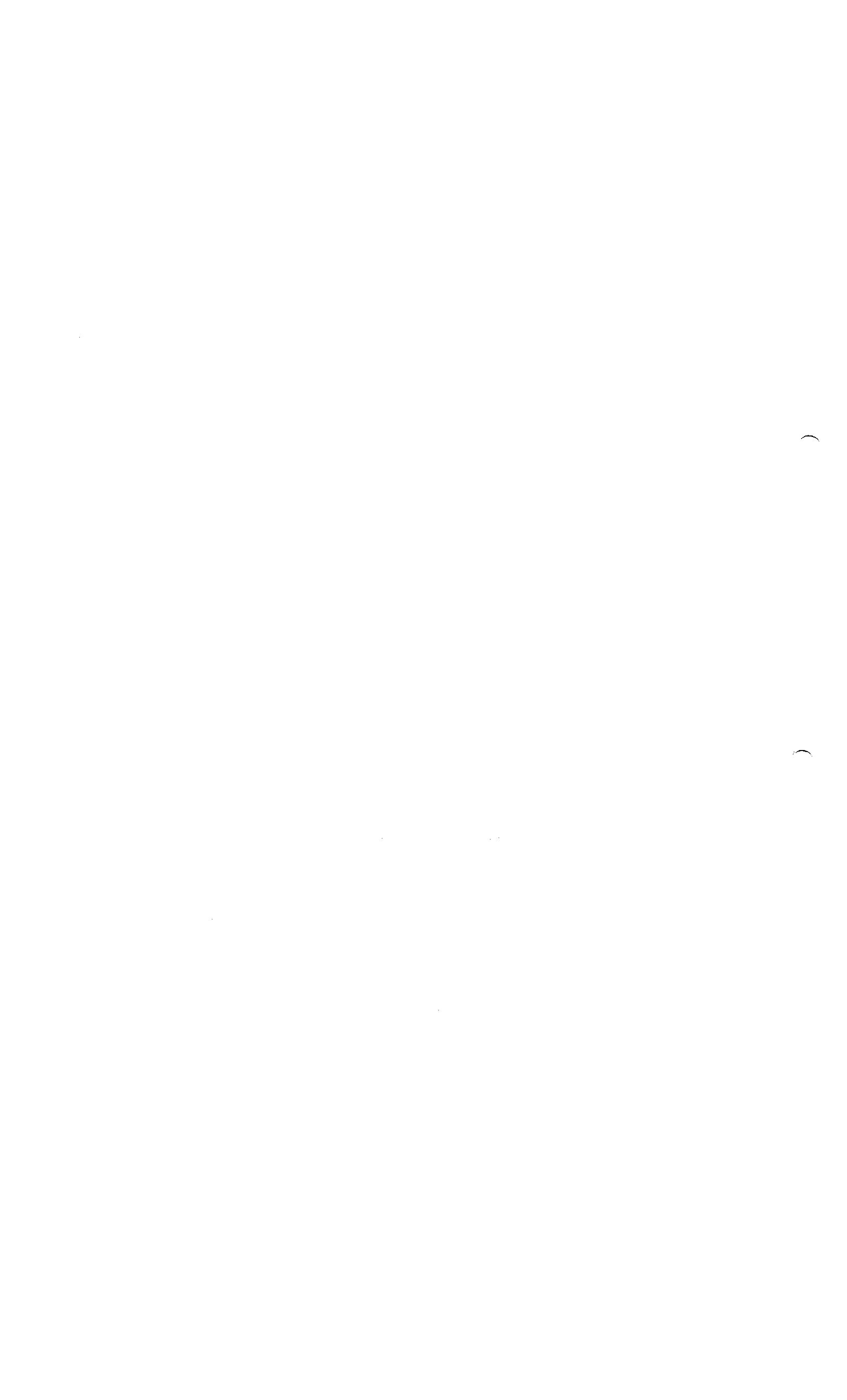
Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA492930 y FA492931 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Se observa una variación de los resultados en ambos lotes, fuera de la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA492931, los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA492930, después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, se observa una tendencia a la disminución del 15,6 %, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA525567 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.



3.1.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$

Después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable, los resultados de estabilidad de las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el límite de acción.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción:
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), los resultados de contenido de antígeno HA son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), los resultados de contenido de antígeno HA del lote FA525567 son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

Para los lotes FA492930 y FA492931, se observa una disminución del contenido de antígeno HA después de 14 días de almacenamiento. Posteriormente, los resultados se estabilizan hasta los 30 días. La mayor disminución del contenido de antígeno HA es del 7,9 %, después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0. Se espera esta tendencia con respecto a las condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

3.1.3 Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles cumplen los criterios de aceptación. Los resultados después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para dos lotes por cepa pueden respaldar la vida útil de 24 meses para el principio activo almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable.

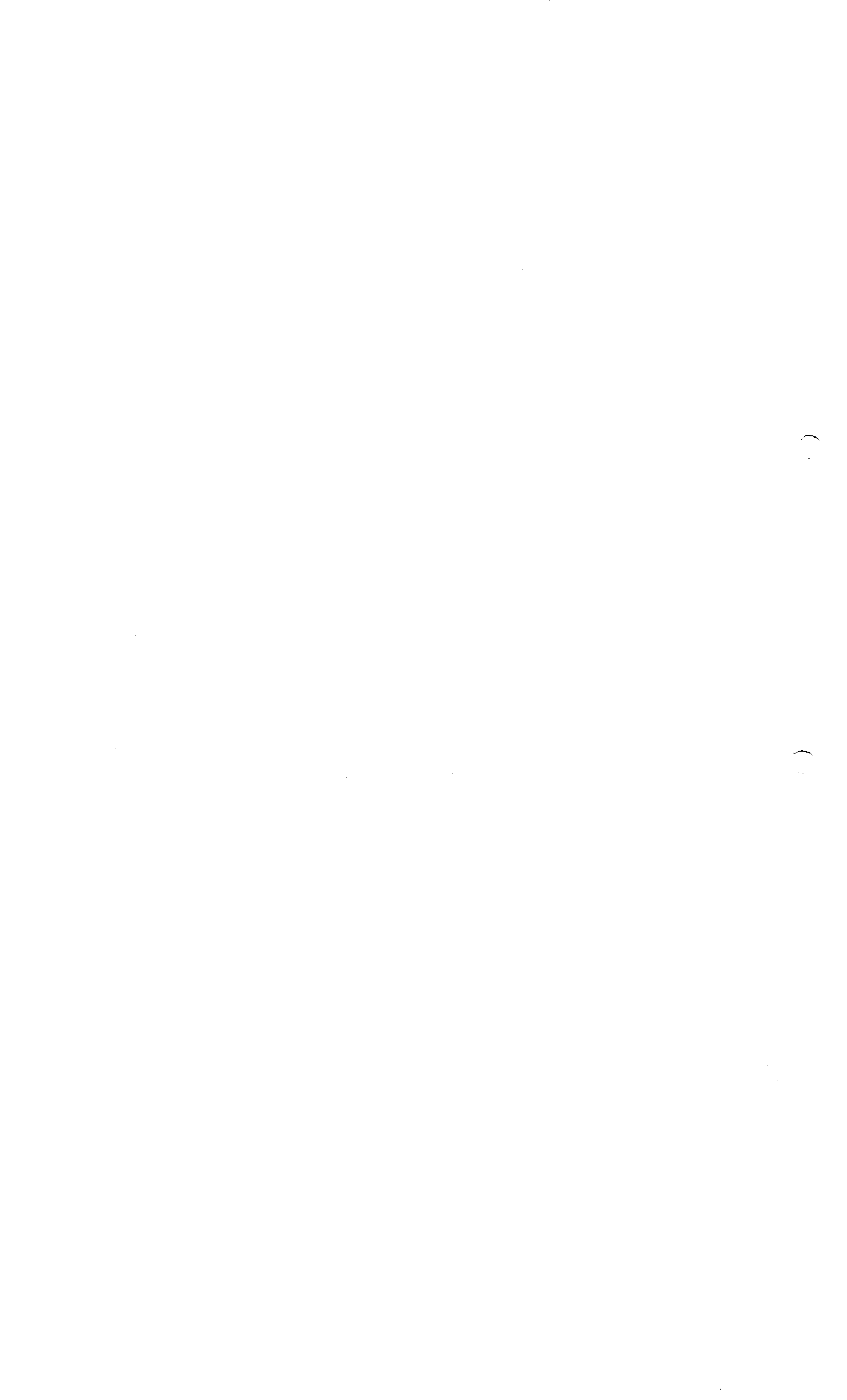
3.2 Estudio de estabilidad para los lotes de principio activo almacenados en recipientes de polipropileno

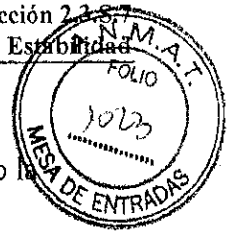
3.2.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$

Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA491837 y FA491832 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.





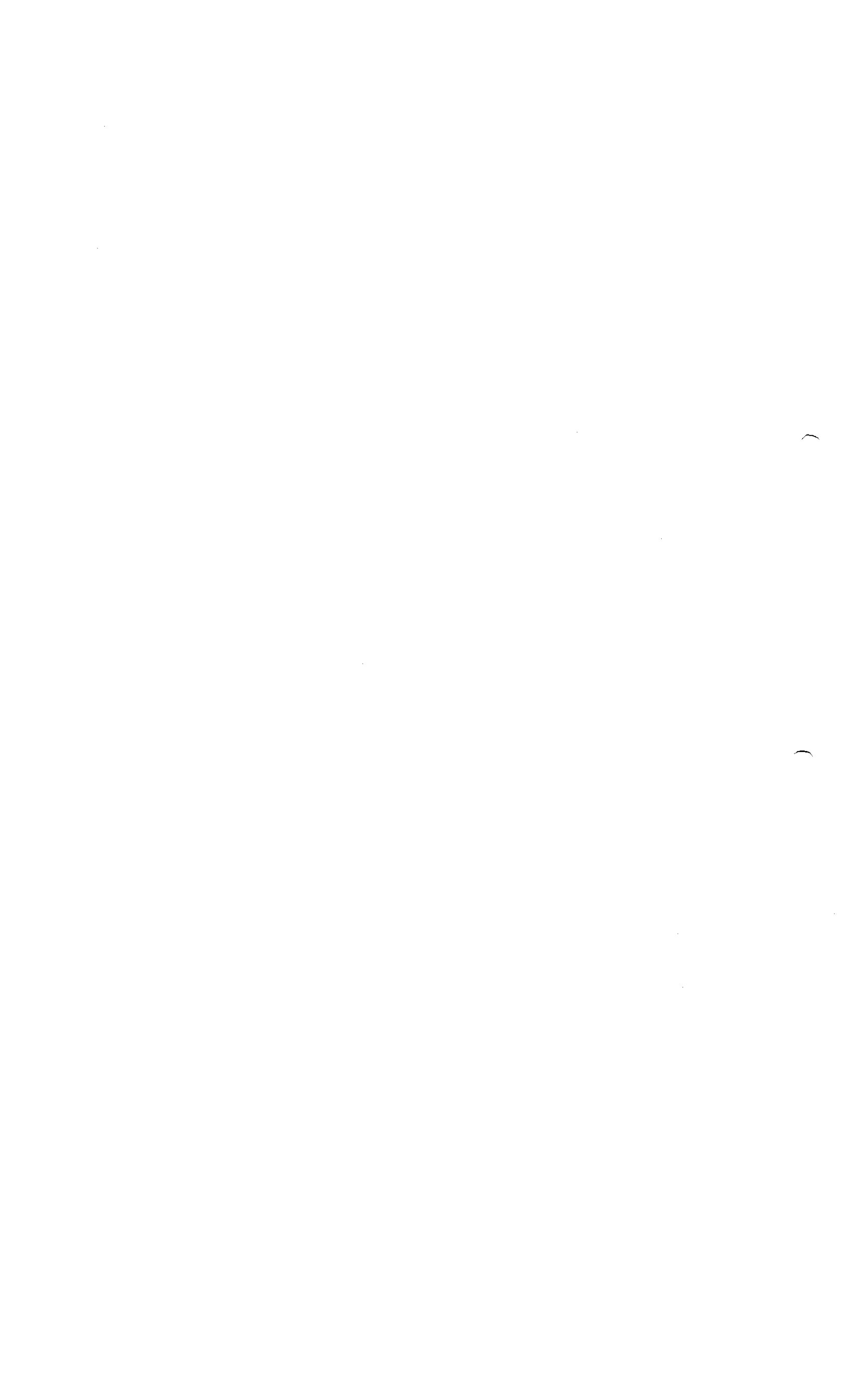
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una tendencia al aumento.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes. Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA516286 muestran que:

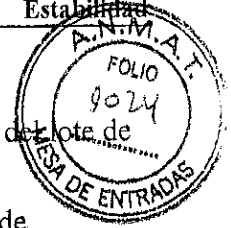
- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

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

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA493954 y FA495333 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una tendencia al aumento. Este aumento es más alto para el lote FA495333, no se identificó una causa raíz en el laboratorio que explique este aumento.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA493954, los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA495333, después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, se observa un aumento del 27,8 %, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0. No se identificó una causa raíz en el laboratorio que explique este aumento. Para este lote, los resultados de otras pruebas en el mismo momento de medición cumplen los criterios de aceptación. Este aumento no está relacionado con la degradación del producto y no pone en riesgo la validez del estudio de estabilidad.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.





Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA513975 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación. Se observó una disminución de 0,3 unidad de pH, que no estaba dentro de la variabilidad del método analítico. Esta tendencia descendente se monitoreará en el último momento de medición de la estabilidad;
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación. Se observa una disminución ligeramente mayor que la variabilidad del método analítico. Esta tendencia ascendente se monitoreará en el último momento de medición de la estabilidad;
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

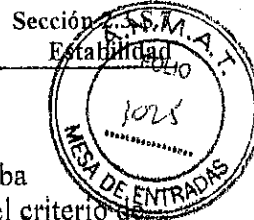
Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA495974 y FA495977 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables para los dos lotes. Cabe destacar que, después de 18 meses de almacenamiento, se observa una ligera disminución de 0,3 unidades en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, pero esta tendencia no se confirma después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA495974, se observa una tendencia a la disminución. Para el lote FA495977, los resultados son estables.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA495977, la ausencia del resultado de contenido de antígeno HA del momento de medición de 12 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles los resultados de estabilidad de 18 meses y 24 meses, y cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA518528 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.



- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Se observó una tendencia ascendente, que se puede deber a la variabilidad de validación de los reactivos. Dado que es un aumento y no una disminución del título de antígeno HA, esto no muestra una degradación del producto.

Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA492930 y FA492931 muestran que:

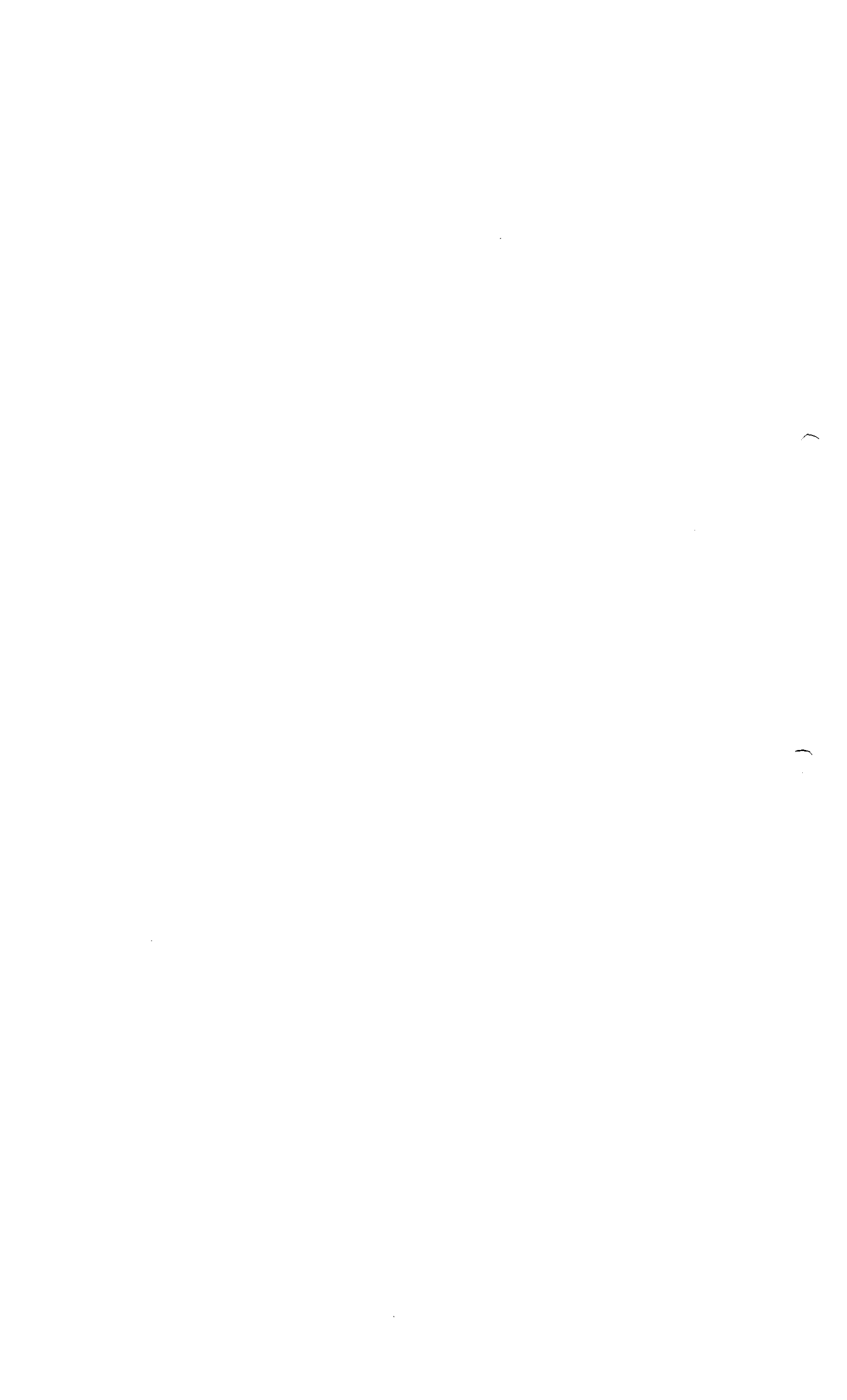
- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA492931, la ausencia de resultados del momento de medición de 12 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles los resultados de estabilidad de 9 meses y 18 meses, que cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Se observa un aumento en los resultados para ambos lotes.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA525567 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación. Se observa una tendencia a la disminución, que no está contemplada en la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

3.2.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$

Después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ en recipientes de polipropileno, los resultados de estabilidad de las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1),





A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el límite de acción.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción:
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), los resultados de contenido de antígeno HA son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), los resultados de contenido de antígeno HA del lote FA525567 son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para los lotes FA492930 y FA492931, se observa una disminución máxima de contenido de antígeno HA del 11,2 %, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Se espera esta tendencia con respecto a las condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

3.2.3 Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles cumplen los criterios de aceptación. Los resultados después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para dos lotes por cepa pueden respaldar la vida útil de 24 meses para el principio activo almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de polipropileno.

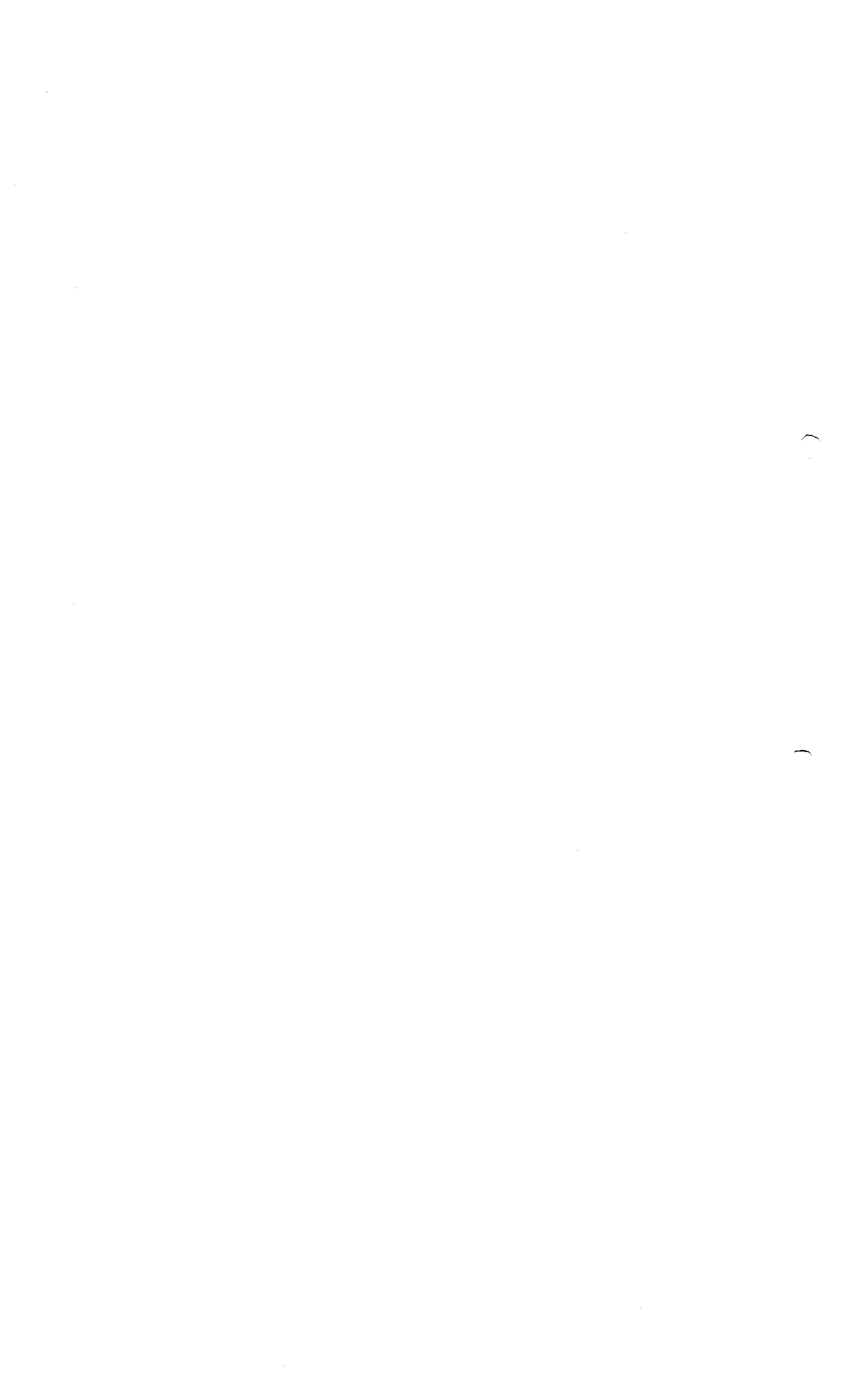
3.3 Información adicional para la prueba de aspecto

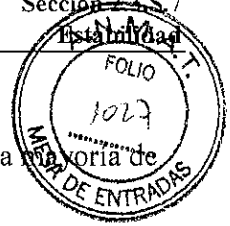
Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), almacenadas en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno, se observaron filamentos y partículas durante las pruebas de aspecto en varios momentos de medición de los estudios de estabilidad realizados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

Se realizaron análisis de estos filamentos y partículas para definir su naturaleza y su origen mediante microscopía electrónica de barrido con el método de microanálisis de dispersión de energía de rayos X (SEM-EDX). Esta microscopía electrónica, combinada con el análisis de espectros, permite definir:

- El aspecto, la forma y el tamaño de las partículas (deducidos a partir de las fotografías de microscopía electrónica de barrido).
- La composición fisicoquímica de las superficies de las partículas.

Los resultados de la investigación muestran que están formadas principalmente de carbono y oxígeno. Una comparación de los datos con fotografías y espectros de referencia de filamentos y





partículas identificados permite definir su naturaleza orgánica y su origen natural. La mayoría de las muestras analizadas están compuestas por:

- algodón,
- celulosa,
- Poliéster
- elastómero,
- compuestos poliméricos (polimetilpenteno, copolímeros de cicloolefina, poliestireno, polietileno y polipropileno).

Proviene de los recipientes y/o de los materiales que se utilizan para el muestreo.

Debido a su naturaleza exógena, se confirma la hipótesis de que no están relacionados con la degradación del producto.

Con base en estos datos, esos filamentos y partículas no presentan ninguna toxicidad para el paciente y no tienen efecto alguno sobre la estabilidad de la vacuna.

3.4 Conclusión general

Con base en los datos de estabilidad, es razonable declarar una vida útil de 24 meses cuando el principio activo se almacena a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno.



Sección 3.2.S.6 Sistema de cierre del envase


Índice

Lista de tablas	2
1 Acondicionamiento primario	3
1.1 Recipientes de acero inoxidable.....	3
1.1.1 Identidad de los materiales de construcción	3
1.1.2 Especificaciones	3
1.2 Bidones de plástico	3
1.2.1 Identidad de los materiales de construcción	3
1.2.2 Especificaciones	4
1.2.3 Idoneidad	4
2 Acondicionamiento secundario	5



Lista de tablas

Tabla 1: Composición del recipiente de acero inoxidable.....	3
Tabla 2: Composición del bidón de polipropileno	4
Tabla 3: Aditivos que contiene la resina P9G1Z-047	4
Tabla 4: Cantidad de cada aditivo en una dosis de QIV (μg).....	5


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



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

1 Acondicionamiento primario

1.1 Recipientes de acero inoxidable

Para almacenar el principio activo (DS) se pueden utilizar recipientes de acero inoxidable de 45 litros.

1.1.1 Identidad de los materiales de construcción

En la Tabla 1 se presenta un panorama de la composición de los recipientes de acero inoxidable.

Tabla 1: Composición del recipiente de acero inoxidable

Partes del recipiente de acero inoxidable	Material de construcción
Partes del recipiente en contacto directo con el principio activo	Acero inoxidable, ASTM 316L*
Sellos (para tapa y abrazadera tri-clamp)	Elastómero de sílica (Ph. Eur. 3.1.9, edición actual o USP clase VI)

* Nota explicativa: El tipo de acero inoxidable se especifica según la nomenclatura recomendada por la Asociación Estadounidense para Pruebas y Materiales (ASTM).

1.1.2 Especificaciones

Antes de usarlo, Sanofi Pasteur cualifica cada recipiente según los requisitos de las BPM:

- Cualificación de la instalación (incluye un control de la documentación suministrada por el proveedor y una inspección visual de los recipientes);
- Cualificación operativa (incluye una verificación de la integridad mediante una prueba de presión).

1.2 Bidones de plástico

Para almacenar el DS se pueden utilizar bidones de polipropileno de 50 litros.

1.2.1 Identidad de los materiales de construcción

En la Tabla 2 se presenta un panorama de la composición de los bidones de polipropileno.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Tabla 2: Composición del bidón de polipropileno

Partes del bidón de polipropileno	Material de construcción
Bidón redondo en contacto directo con el principio activo	Polipropileno (USP clase VI)
Cierre	Polipropileno (Ph. Eur. 3.1.6, edición actual; USP clase VI).
Tubo de inmersión	Elastómero de silicona (Ph. Eur. 3.1.9, edición actual, USP clase VI).

1.2.2 Especificaciones

Al momento de entregar las garrafas, el proveedor adjunta un certificado de análisis, el cual menciona los resultados de las pruebas y certifica que los materiales utilizados cumplen las normas internacionales.

1.2.3 Idoneidad

Los matraces y los cierres utilizados para almacenar el DS están fabricados de un homopolímero de polipropileno. La resina utilizada para producir el cierre cuenta con un certificado según el método n.º 3.1.6 de la Ph. Eur., mientras que uno de los matraces (P9G1Z-047) no cuenta con certificado según el método n.º 3.1.6 de la Ph. Eur., pero está certificado como plástico de clase VI de la USP. Para el matraz, la resina contiene tres aditivos que se añaden al polímero para optimizar sus propiedades físicas, químicas y mecánicas. Estos aditivos se presentan en la Tabla 3. Uno de ellos no se menciona en la monografía. Este aditivo es Doverphos® S-9228, que podría estar presente en la resina hasta una concentración objetivo de 0,15 % p/p (n.º de registro CAS 154862-43-8, que puede contener no más del dos por ciento en peso de trisopropanolamina, n.º de registro CAS 122-20-3).

Tabla 3: Aditivos que contiene la resina P9G1Z-047

Nombre del aditivo y número de registro CAS	Mencionado en el método n.º 3.1.6 "Polipropileno para envases y cierres destinados a preparaciones parenterales y preparaciones oftálmicas" de la Ph. Eur. y una concentración objetivo % máxima en la resina	(p/p)
3,9-bis [2,4-bis(1-metil-1-feniletíl)fenoxi]-2,4,8,10-tetraoxa-3,9 difosfáspiro[5.5]undecano (Doverphos® S-9228) (N.º de registro CAS 154862-43-8 que contiene trisopropanolamina, n.º de registro CAS 122-20-3)	No se menciona	0,15%
Tio-di-propionato de diestearilo (n.º de registro CAS 693-36-7)	Mencionado (aditivo plástico 17) con un máximo de 0,3 %	0,20%
Óxido de cinc (n.º de registro CAS 1314-13-2)	Mencionado con un máximo de 0,5 %	0,04%

Considerando que el Doverphos® S-9228 y la trisopropanolamina no se mencionan en la monografía de la Farmacopea Europea, se inició un estudio para cuantificar los componentes que se pueden extraer de la resina de polipropileno cuando se someten a condiciones agresivas. El

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APDORADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



estudio de compuestos extraíbles se realizó con los bidones sin tratamiento en autoclave y después del tratamiento en autoclave. Se utilizaron cinco medios de extracción, para que fuera representativo del uso previsto de los bidones.

- Agua: 16 h 30 min a 90 °C;
- NaOH 2 M: 16 h 30 min a 90 °C;
- HCl 2 M: 16 h 30 min a 90 °C;
- Medio 1 (Tritón/PBS): 63 h 15 min a 60 °C;
- Medio 2 (Hanks 199/formaldehído/2-fenoxietanol/agua): 63 h 15 min a 60 °C.

El estudio de compuestos extraíbles demuestra que solo se extrae Doverphos® de los bidones de Nalgene® en condiciones agresivas, con un nivel máximo de 48 µg/mL, y la triisopropanolamina es de 8 µg/mL cuando mucho. Con estos resultados, se calculó la concentración máxima para una dosis de vacuna antigripal tetravalente (QIV). Se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Cantidad de cada aditivo en una dosis de QIV (µg)

Aditivo	Cantidad total en una dosis de QIV
Doverphos®	$2,76 \times 10^{-3}$ µg
Triisopropanolamina	$4,6 \times 10^{-4}$ µg

Para Doverphos®, con base en los datos de toxicología, se fijó un valor de exposición diaria permitida (PDE) de 0,4 mg/kg/día. El nivel máximo de Doverphos® por dosis de vacuna se estimó en $2,76 \times 10^{-3}$ µg en las condiciones más desfavorables, lo que está por debajo del nivel aceptable calculado. Por lo tanto, se considera poco probable que el Doverphos® represente un riesgo para la seguridad humana.

Para la triisopropanolamina, como no hay datos de toxicología que se consideren de respaldo para el cálculo de una PDE parenteral, se utilizó la herramienta de evaluación de riesgo del umbral de preocupación toxicológica (TTC) (impurezas genotóxicas, EMEA 2006), según el cual se considera que un nivel de 1,5 µg de triisopropanolamina por dosis representa un riesgo aceptable para la seguridad humana. El nivel de triisopropanolamina en una dosis de QIV se estima en $4,6 \times 10^{-4}$ µg, que es inferior al TTC, y se considera poco probable que represente un riesgo para la seguridad humana.

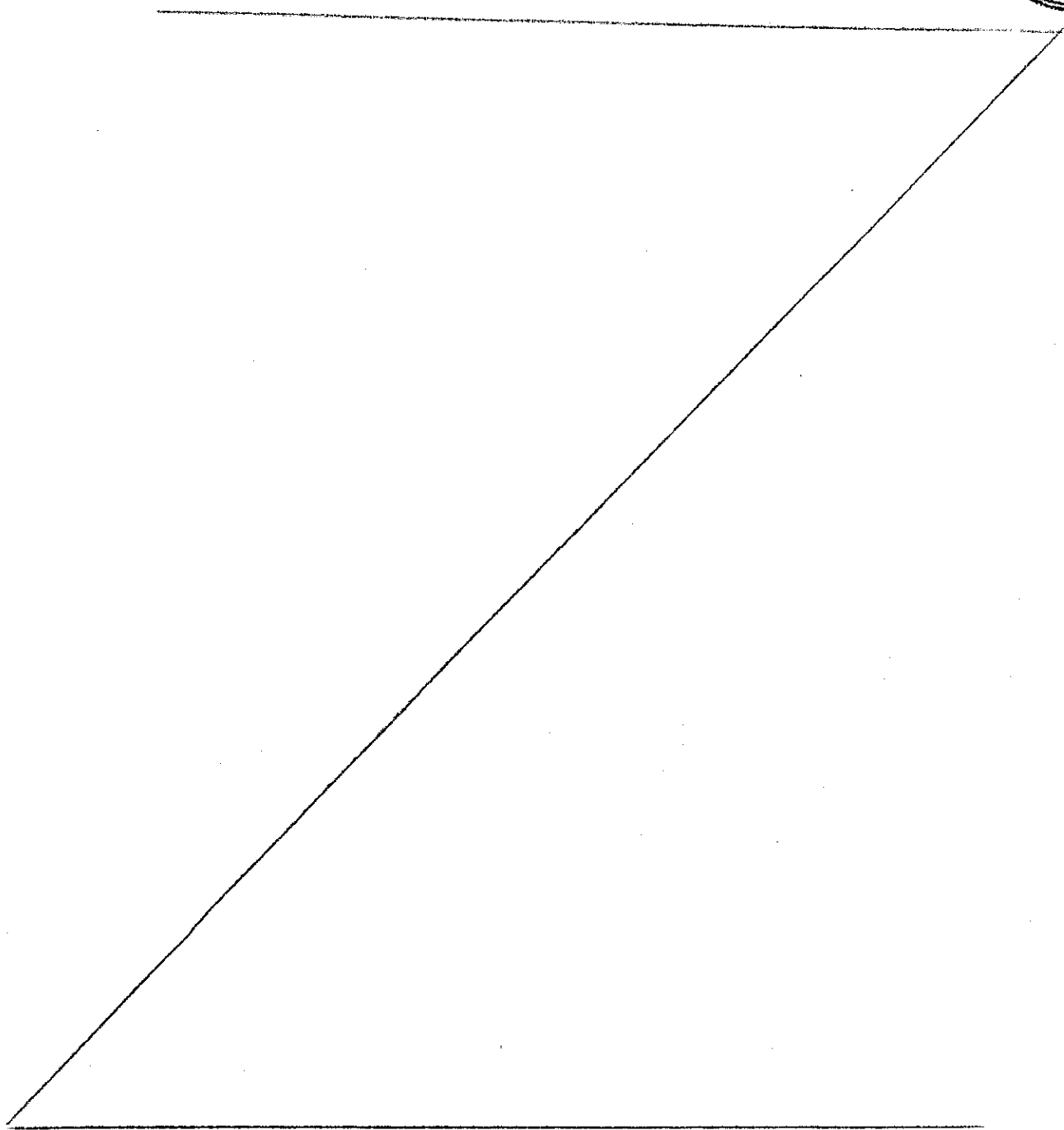
Por último, se demostró la idoneidad del sistema de cierre del envase mediante estudios de estabilidad (vea la sección 3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones y la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad).


2 Acondicionamiento secundario

No hay acondicionamiento secundario, por lo que esta sección no se aplica.

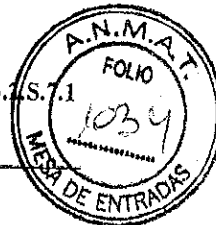
Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 2.2.5.6 FOLIO
Sistema de cierre del envase




ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

Índice

Lista de tablas	2
1 Introducción.....	3
2 Estudios de estabilidad en lotes de principio activo	6
2.1 Condiciones de estudio	6
2.2 Parámetros estudiados y especificaciones	6
2.3 Resultado.....	9
2.3.1 Estudio de estabilidad para los lotes de DS almacenados en recipientes de acero inoxidable	9
2.3.1.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C.....	9
2.3.1.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C.....	14
2.3.1.3 Conclusión.....	14
2.3.2 Estudio de estabilidad para los lotes de principio activo almacenados en recipientes de polipropileno	14
2.3.2.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C.....	14
2.3.2.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a +25 °C ± 2 °C.....	17
2.3.2.3 Conclusión.....	18
2.3.3 Información adicional para la prueba de aspecto	18
2.4 Conclusión general.....	19

