



Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Informe de estabilidad

Informe de estabilidad del lote final de IPV en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

Prefijo: RAP
Identificación del registro: 58807
Versión: 3
Hoja 1 de 7

Código(s) del documento antiguo: NC

Historial de cambios

Versión	Fecha de publicación	Modificación
1	3-nov-2010	Nuevo documento
2		Se agregaron los resultados de 814A y 815A hasta los 24 meses y de 818B hasta los 12 meses; se agregó una explicación en el párrafo 5 sobre desviaciones.
3		Se agregaron los resultados de 814A y 815A hasta los 36 meses y de 818B hasta los 24 meses.

Índice:

1 Introducción 2

2 Propósito.....2

3 Referencias.....3

4 Materiales.....3

4.1 Materiales de prueba.....3

4.2 Pruebas y métodos4

4.3 Condiciones de conservación.....4

5 Desviaciones del plan5

6 Resultados y análisis5

7 Conclusión.....7

8 Datos de archivo.....7

[Handwritten Signature]
UAF S.A.
 Dra. Verónica Grimaldi
 Directora Técnica y Apoderada
 M.N. 13.076





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Informe de estabilidad

Informe de estabilidad del lote final de IPV en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

Prefijo: RAP

Identificación del registro: 58807

Versión: 3

Hoja 2 de 7

1 Introducción

Se realizó un cambio en el tapón de goma, uno de los materiales principales para el envasado de la VAPI. Anteriormente, el tapón de goma que se utilizaba para la VAPI era de goma tipo FM-157. Actualmente, existe un nuevo compuesto de bromobutilo, el FM-457, con una pureza química muy importante. La goma cumple con los requisitos del material según la Ph.Eur. (Farmacopea Europea) y la USP (Farmacopea de los EE. UU.). La goma FM-457 es apta para todas las aplicaciones parenterales, incluidos los émbolos de jeringas precargadas.

El uso de la goma FM-457 permitirá a la vez el uso del mismo tipo de goma en ampollas y jeringas, mientras que la goma FM-157 no era apta para su uso en émbolos.

El estudio de estabilidad realizado debe confirmar que la estabilidad de la VAPI no se ve afectada. Ya se ha realizado un estudio sobre la VAPI colocada en jeringas con émbolos de goma FM-457 (estudio PLN-40394, RAP-46645). En este estudio, las ampollas se llenaron en Bilthoven Biologicals B.V. con el lote final de la VAPI y se cerrarán con tapones de goma de tipo FM-457. Las ampollas llenas se supervisarán durante tres años para comprobar el período de estabilidad registrado de dos años. Los resultados de este estudio se informarán al Comité Holandés de Evaluación Farmacológica y a la OMS. Este estudio se realiza conforme al PLN-56369 de Bilthoven Biologicals B.V. En este informe provisional, se presentan los datos recogidos hasta los 36 meses.

Hasta este momento, el estudio se ha realizado conforme al PLN-56369. Las desviaciones del plan se presentan en el párrafo 5.

Tabla 1: Descripción general del cronograma de pruebas y los momentos de la toma de muestras

Prueba	Cantidad de ampollas	Tiempo (meses)								
		0 ³	3	6	9	12	18	24 ⁵	30	36
2-fenoxietanol	30	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Antígeno D	4	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Formaldehído	25	X ¹	X	X	X	X	X	X	X	X
Potencia 2	30	X ¹	-	X	-	X	-	X	X	X
Endotoxina (LAL)	2	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Esterilidad	41	X ⁴	-	-	-	-	-	X	X	X
pH	5	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Apariencia	1	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Muestras adicionales	61	X ⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Cantidad total de ampollas por momento		149 ¹	133	163	133	163	133	204	204	204

¹ Los resultados del conjunto final se utilizan para el formaldehído y la potencia a los 0 meses.

² A fin de utilizar menos animales, la potencia no se evalúa a los 3, 9 y 18 meses.

³ T = 0 es el momento en que se inicia la prueba de potencia.

⁴ Los datos de distribución del lote final se utilizan como datos T = 0.

⁵ En el momento T = 24, se realizará una evaluación para determinar si se continuará con el estudio.

2 Propósito

El propósito de este estudio de estabilidad es confirmar la estabilidad de la vacuna antipoliomielítica inactivada (VAPI) en ampollas cerradas con tapones de goma de tipo FM-457, almacenadas entre 2 y 8 °C a humedad ambiente durante un mínimo de 24 meses.

CAIF S.A.
Dra. Verónica Garimola
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 13.075





3 Referencias

Identificación del registro	Título del documento	Código anterior
PLN-56369	Plan de estabilidad de la VAPI en ampollas con tapones de goma de tipo FM-457	NC
ANA-32090	Determinación fotométrica de 2-fenoxietanol en DPT y VAPI mediante UV-Vis	ANA-22070
ANA-31228	Determinación del contenido de antígeno D del virus poliomielítico inactivado en vacunas mediante Técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA)	ANA-10102
ANA-31497	Determinación fotométrica de formaldehído en vacunas	ANA-21745
ANA-31238	Prueba de eficacia de la vacuna antipoliomielítica en ratas conforme al método de la PE	ANA-10100
ANA-31771	Determinación del contenido de endotoxina mediante el método cinético cromogénico (LAL) según la Ph. Eur., Departamento QCM	ANA-20082
ANA-31087	Control de esterilidad mediante el uso de filtración de membrana de acuerdo con la Ph. Eur.	ANA-10158
ANA-31715	Determinación del pH por medio de los medidores de pH Knick 763, 764, 765 y la escala Mettler Toledo MPC227	ANA-20103
PLN-40394	Estudio de estabilidad de la VAPI en células Vero con y sin 2-fenoxietanol en ampollas y jeringas (0,5 ml)	PLN-20797
SPC-43727	Vacuna VAPI Eisenblad en células Vero, conjunto final en lote final	SPC-20660
SOP-48429	Llenado aséptico de productos farmacéuticos estériles en SFP	SOP-20197
SOP-49077	Estudios de estabilidad de productos farmacéuticos NVI	SOP-10046
Ph. Eur. 0214	Monografía 0214: vacuna antipoliomielítica (inactivada)	NC
CPMP/ICH/138/95	Pruebas de estabilidad de principios activos existentes y productos terminados relacionados	NC
CPMP/ICH/138/95	Calidad de productos biotecnológicos: pruebas de estabilidad de productos biotecnológicos/biológicos	NC

4 Materiales

4.1 Materiales de prueba

Para este estudio de estabilidad, se utilizaron tres lotes de VAPI en ampollas con tapones de goma de tipo FM-457, llenadas en Bilthoven Biologicals B.V. (814A, 815A y 818B).

CAIF B.A.
Dra. Verónica Grimaldi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 10.076





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Informe de estabilidad

Informe de estabilidad del lote final de IPV en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

Prefijo: RAP
Identificación del registro: 58807
Versión: 3
Hoja 4 de 7

Lote	Fecha de fabricación/inicio	Fecha de vencimiento	Estabilidad a la fecha de cierre	Tamaño del lote (ampollas)
814A	Enero de 2010	Noviembre de 2011	Enero de 2013	10 579
815A	Diciembre de 2009	Noviembre de 2011	Diciembre de 2012	5110
818B	Junio de 2011	Febrero de 2013	Junio de 2014 (se evaluaron 24 meses, se continúa hasta los 36)	19 958

Los materiales utilizados con una referencia a su especificación se detallan debajo:

Descripción	N.º de especificación NVI	Material
Ampolla de 3 ml	10231	Vidrio hidrolítico de tipo I, tapón de goma
siliconizado	15365	Goma de bromobutilo FM-457, tapón
Tapón a presión siliconizado de 13 mm, rojo	10268	Tapa de aluminio engarzada con tapón a presión de polipropileno
VAPI en ampolla de 3 ml	18859	Lote final +2PE de vacuna antipoliomielítica en ampollas

4.2 Pruebas y métodos

Las siguientes pruebas se realizan sobre el conjunto final de VAPI en el lote final de la VAPI colocado en ampollas, conforme a las especificaciones de distribución de Bilthoven Biologicals B.V. para la vacuna antipoliomielítica inactivada (SPC-43727, versión 05). Los métodos de prueba se describen en las instrucciones analíticas de Bilthoven Biologicals B.V.

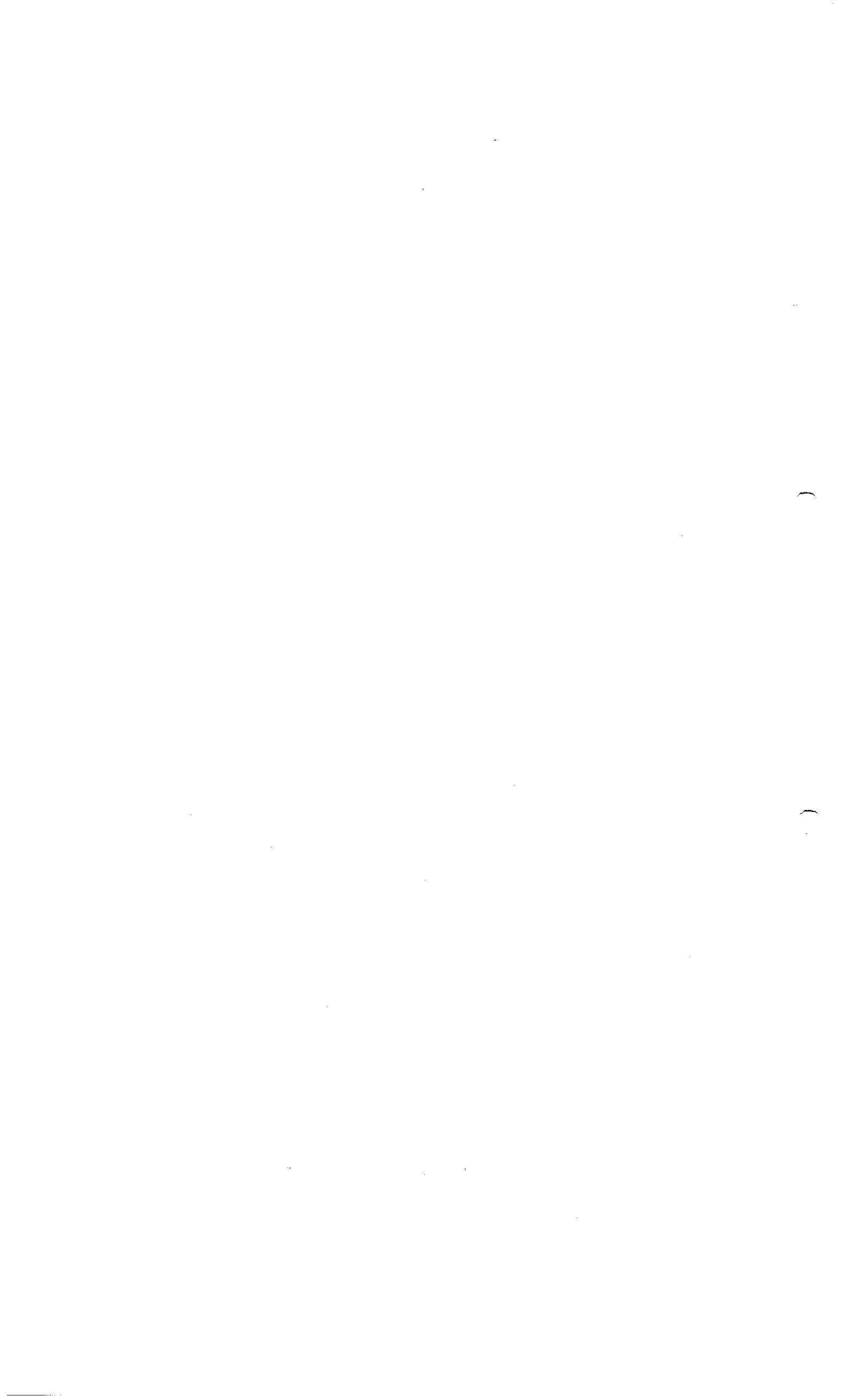
Tabla 2: Descripción de los métodos utilizados y especificaciones relevantes

Prueba	Método	Especificaciones
2-fenoxietanol	ANA-32090	31-42 mmol/l
Antígeno D, tipo 1	ANA-31228	≥ 60 DU/ml
Antígeno D, tipo 2		≥ 12 DU/ml
Antígeno D, tipo 3		≥ 48 DU/ml
Formaldehído	ANA-31497	0,7-1,0 mmol/l
Potencia, tipo 1	ANA-31238	El límite inferior de la potencia relativa de la vacuna frente a la vacuna de referencia es mayor o igual que 0,25.
Potencia, tipo 2		
Potencia, tipo 3		
Endotoxina (LAL)	ANA-31771	≤ 10 IU/ml
Esterilidad	ANA-31087	Sin crecimiento
pH	ANA-31715	6,8-7,4
Apariencia	Visual	Transparente, naranja-rojo

4.3 Condiciones de conservación

Durante el estudio, las muestras se conservaron en posición inversa (al revés) entre 2 y 8 °C y a humedad ambiente en el centro de Bilthoven Biologicals B.V. Las muestras adicionales se conservaron en posición normal (no invertida).

Dira Verónica Grimoldi
Directora Técnica y Apoderada
C.N. 13.075





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Informe de estabilidad

Prefijo: RAP

Identificación del registro: 58807

Versión: 3

Hoja 5 de 7

Informe de estabilidad del lote final de IPV en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

5 Desviaciones del plan

El lote 818B es el tercer lote fabricado y debía incluirse en este estudio de estabilidad. Sin embargo, el lote se seleccionó para el programa de estabilidad de rutina en lugar de para este estudio de estabilidad. Como consecuencia, no se tomaron muestras ni se analizaron a los 3 y 9 meses. Debido a que se tomaron las muestras a los 6 y 12 meses y no se encontraron desviaciones, esto se considera aceptable. Para la prueba de potencia, no se tomaron muestras a los 6 meses, pero a los 12 meses no se encontraron desviaciones, por lo cual esto también se considera aceptable.

6 Resultados y análisis

Las ampollas con el lote final de VAPI cerradas con tapones de goma de tipo FM-457 se han investigado en un estudio de estabilidad realizado por Bilthoven Biologicals B.V. en el centro de Bilthoven (Holanda). Las pruebas mencionadas en la *Tabla 2* las llevó a cabo Bilthoven Biologicals B.V. Los resultados de las pruebas se presentan en la *Tabla 3*.

Tabla 3: Resultados de las pruebas de estabilidad del lote final de VAPI con tapones de goma de tipo FM-457 después de 36 meses

Prueba	Especificaciones	Tiempo (meses)	Resultados 814A	Resultados 815A	Resultados 818B
2-fenoxietanol	31-42 mmol/l	0	35	34	38
		3	34	33	n.r.
		6	37	36	36
		9	39	38	n.r.
		12	36	33	39
		24	36	35	34
		30	37	34	
		36	35	33	
Antígeno D, tipo 1	≥ 60 DU/ml	0	84	83	92
		3	81	86	n.r.
		6	88	88	103
		9	81	92	n.r.
		12	84	87	97
		24	82	90	89
		30	80	85	
		36	79	86	
Antígeno D, tipo 2	≥ 12 DU/ml	0	16	15	16
		3	16	16	n.r.
		6	17	16	18
		9	17	15	n.r.
		12	16	16	18
		24	15	14	17
		30	15	15	
		36	15	15	

IAIF S.A.
Dra. Verónica Gimondi
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 13.075





Bilthoven Biologicals
Cyrus Poonawalla Group

Informe de estabilidad

Informe de estabilidad del lote final de la VAPI en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

Prefijo: RAP
Identificación del registro: 58807

Versión:

2



Antígeno D, tipo 3	≥ 48 DU/ml	0	65	70	56
		3	60	75	n.r.
		6	68	79	69
		9	60	81	n.r.
		12	66	86	75
		24	61	70	64
		30	54	64	
		36	60	71	
Formaldehído	0,7-1,0 mmol/l	0	0,8	0,8	0,9
		3	0,9	0,8	n.r.
		6	1,0	0,8	0,9
		9	1,0	0,8	n.r.
		12	1,0	0,8	0,9
		24	1,0	0,8	0,9
		30	1,0	0,8	
		36	1,0	0,8	
Potencia, tipo 1	El límite inferior de la potencia relativa de la vacuna frente a la vacuna de referencia es mayor o igual que 0,25.	0	1,02 (0,61-1,69)	2,44 (1,24-6,26)	1,24 (0,83-1,90)
		3	NC	NC	NC
		6	1,04 (0,60-1,80)	1,24 (0,77-2,04)	n.r.
		9	NC	NC	NC
		12	1,22 (0,62-2,51)	1,43 (0,84-2,55)	1,40 (0,97-2,09)
		24	0,54 (0,27-0,94)	1,06 (0,58-1,91)	1,27 (0,81-2,04)
		30	1,29 (0,69-2,55)	1,44 (0,72-3,23)	
		36	0,89 (0,52-1,46)	1,26 (0,77-2,13)	
Potencia, tipo 2	El límite inferior de la potencia relativa de la vacuna frente a la vacuna de referencia es mayor o igual que 0,25.	0	1,01 (0,57-1,73)	1,37 (0,79-2,48)	1,58 (0,88-3,03)
		3	NC	NC	NC
		6	1,16 (0,80-1,66)	1,14 (0,76-1,71)	n.r.
		9	NC	NC	NC
		12	1,34 (0,98-1,86)	1,36 (1,00-1,86)	1,28 (0,80-2,15)
		24	1,05 (0,42-2,54)	1,14 (0,83-1,56)	1,17 (0,83-1,68)
		30	1,17 (0,85-1,65)	1,14 (0,79-1,68)	
		36	0,89 (0,55-1,41)	1,07 (0,69-1,68)	
Potencia, tipo 3	El límite inferior de la potencia relativa de la vacuna frente a la vacuna de referencia es mayor o igual que 0,25.	0	1,37 (0,78-2,60)	1,67 (0,98-3,24)	1,19 (0,91-1,58)
		3	NC	NC	NC
		6	1,01 (0,68-1,52)	1,19 (0,90-1,60)	n.r.
		9	NC	NC	NC
		12	0,94 (0,50-1,77)	1,04 (0,60-1,87)	1,12 (0,68-1,95)
		24	0,86 (0,68-1,10)	0,78 (0,46-1,32)	0,95 (0,67-1,37)
		30	1,2 (0,72-2,12)	1,21 (0,77-2,01)	
		36	1,19 (0,82-1,63)	1,1 (0,81-1,53)	

D.V. S.A.
Dra. Verónica Grimoldi
Dirección Técnica y Apoderada
M.N. 13.075





Informe de estabilidad

Prefijo: RAP

Identificación del registro: 58807

Informe de estabilidad del lote final de la VAPI en ampollas con tapón de goma de tipo FM-457 (resultados a 36 meses)

Versión:

2

Prueba	Especificaciones	Tiempo (meses)	Resultados 814A	Resultados 815A	Resultados 818B
Endotoxina (LAL)	≤ 10 IU/ml	0	< 0,50	< 0,50	< 0,50
		3	< 0,50	< 0,50	n.r.
		6	< 0,50	< 0,50	n.r.
		9	< 0,50	< 0,50	n.r.
		12	< 0,50	< 0,50	< 0,50
		24	< 0,50	0,58	< 0,50
		30	< 0,50	< 0,50	
		36	< 0,50	< 0,50	
Esterilidad	Sin crecimiento	0	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
		3	NC	NC	NC
		6	NC	NC	NC
		9	NC	NC	NC
		12	NC	NC	NC
		24	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
		30	Sin crecimiento	Sin crecimiento	
		36	Sin crecimiento	Sin crecimiento	
pH	6,8-7,4	0	7,2	7,2	7,1
		3	7,2	7,2	n.r.
		6	7,2	7,2	7,1
		9	7,2	7,2	n.r.
		12	7,2	7,2	7,1
		24	7,2	7,2	7,1
		30	7,2	7,2	
		36	7,3	7,3	
Apariencia	Transparente, naranja-rojo	0	Cumple	Cumple	Cumple
		3	Cumple	Cumple	n.r.
		6	Cumple	Cumple	Cumple
		9	Cumple	Cumple	n.r.
		12	Cumple	Cumple	Cumple
		24	Cumple	Cumple	Cumple
		30	Cumple	Cumple	
		36	Cumple	Cumple	

NC = según lo descrito en el PLN-56369, esta prueba no se realizó en este momento.

n.r. = no realizada; consultar el párrafo 5, Desviaciones.

7 Conclusión

Todos los resultados (para el lote 818B hasta los 24 meses) cumplen con las especificaciones. El estudio continuará según lo descrito en el PLN-56369.

Puede afirmarse que el producto resulta útil durante 36 meses, a una temperatura de 2 a 8 °C y envasado en una ampolla de vidrio con un tapón de goma y una tapa engarzada de aluminio.

8 Datos de archivo

Los datos se han archivado en Bilthoven Biologicals B.V. (Bilthoven, Holanda), departamento de Control de Calidad.

LAB S.A.
 Dra. Alejandra Grimoldi
 Directora Técnica y Apoyada
 M.N. 13.675

