
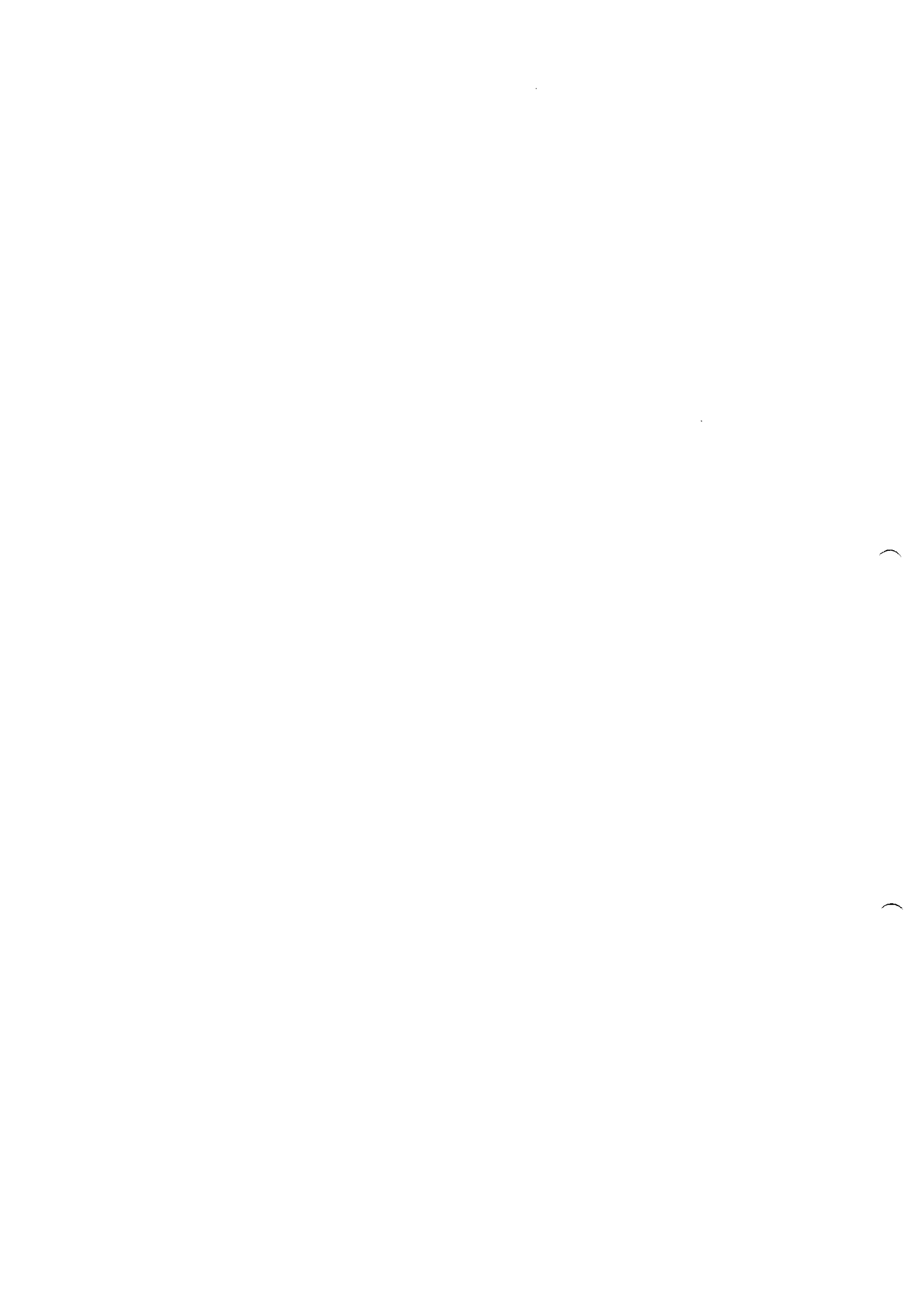


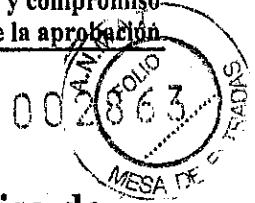
3.2.S.7.2

Protocolo de Estabilidad Posterior a la Aprobación y Compromiso de Estabilidad - FHA


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

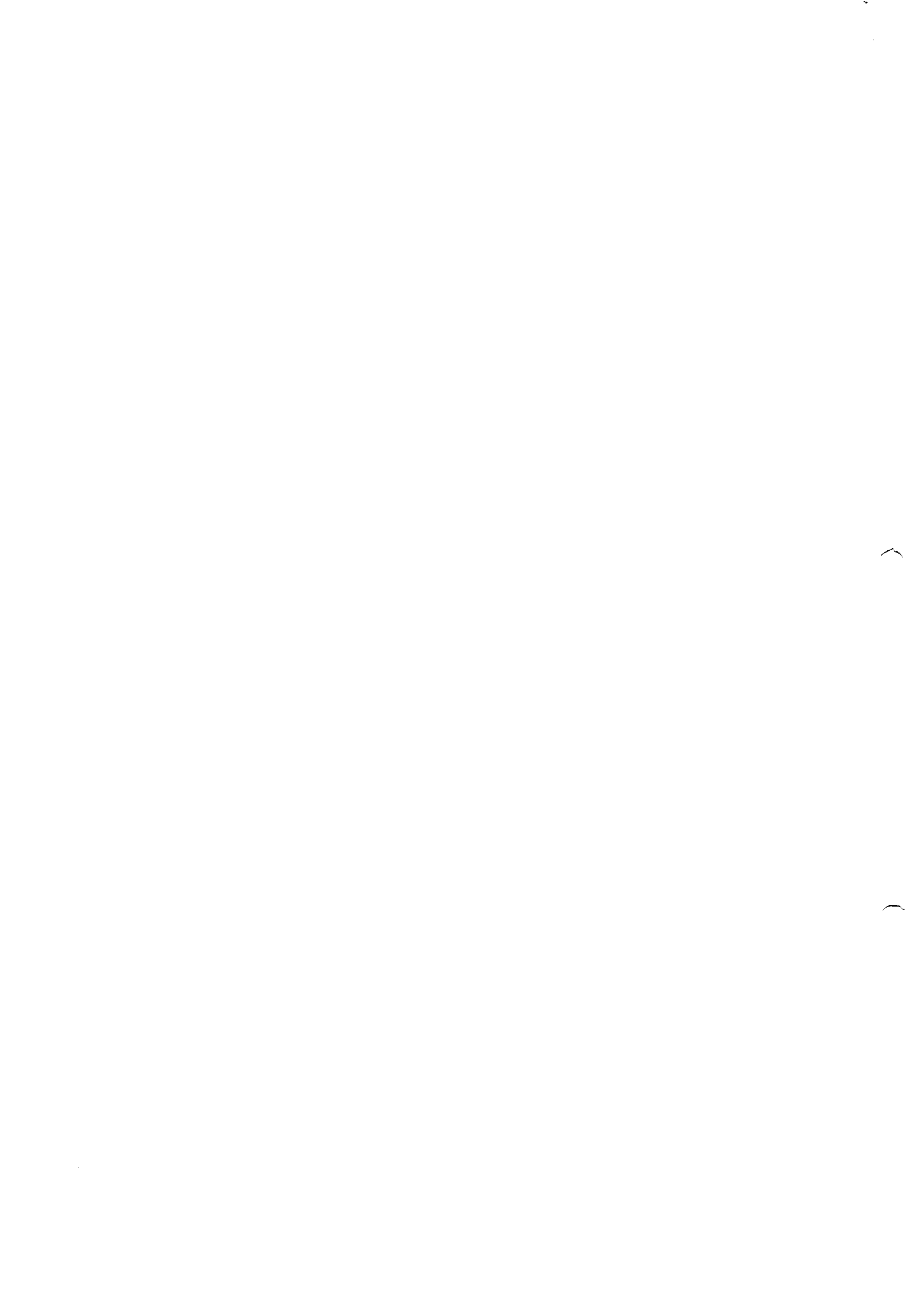


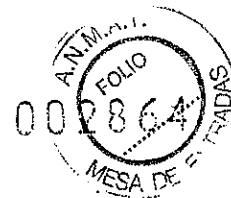


Sección 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad y compromiso de estabilidad después de la aprobación

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

Los resultados de los estudios de estabilidad que se describen en 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y en 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad confirman la vida útil de la FHA purificado adsorbido. Como los estudios se han completado, no se proponen estudios después de la aprobación.





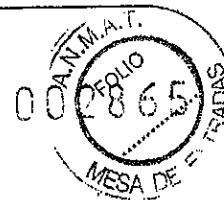
3.2.S.7.3

Datos de Estabilidad - FHA


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A

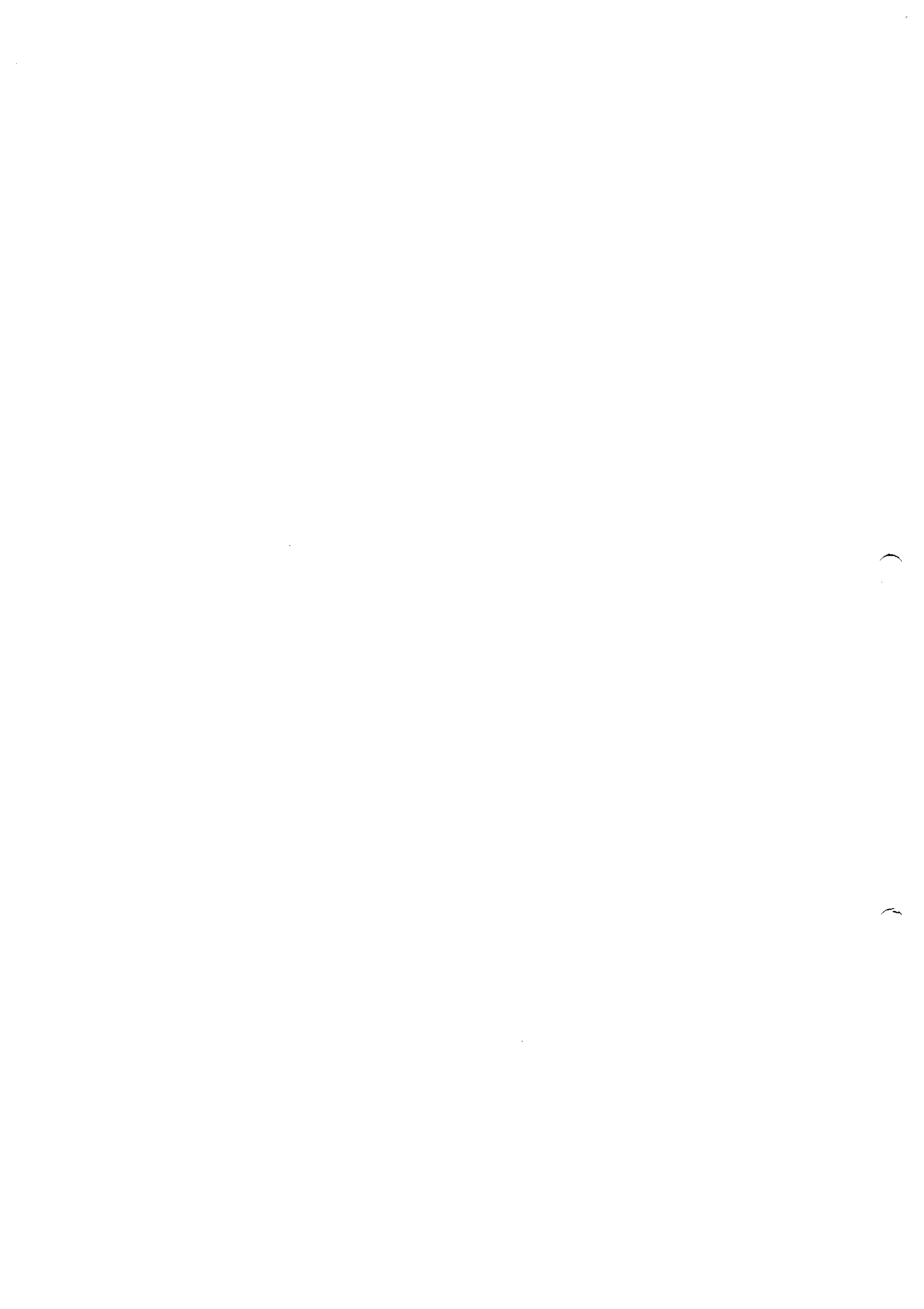




Sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

Índice

1	Procedimientos analíticos	3
2	Resultados de la FHA purificada adsorbida	3





Lista de tablas

Tabla 1: Método de prueba usado para los estudios de estabilidad de la FHA purificada adsorbida3

Tabla 2: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109883 de FHA purificada adsorbida a +5°C ± 3°C4


Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109884 de FHA purificada adsorbida a 5°C ± 3°C5


Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109885 de FHA purificado adsorbido a +5°C ± 3°C6

Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109886 de FHA purificado adsorbido a +5°C 3°C7

Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109887 de FHA purificada adsorbida a +5 °C ± 3 °C8

Tabla 7: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109888 de FHA purificada adsorbida a +5°C ± 3°C9


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





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

1 Procedimientos analíticos

La tabla 1 proporciona la lista de procedimientos analíticos utilizados para los estudios de estabilidad del principio activo hemaglutinina filamentosa purificada adsorbida (FHA).

Tabla 1: Método de prueba usado para los estudios de estabilidad de la FHA purificada adsorbida

Prueba	Referencia	Criterios de aceptación
Contenido de aluminio	Ph. Eur. 2.5.13, edición actual	0.6 – 1.4 mg Al/mg de proteínas
Medición de pH	Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6.2 – 8.2
Identificación de FHA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin crecimiento microbiano
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual	Para información (µg/mL)
Inmunogenicidad contra la FHA en ratones	Ph. Eur. 1356, edición actual	La media del título anti-PT (UE/mL) se incluye en el intervalo de tolerancia estadística [109 – 1303]

Los métodos analíticos y los criterios de aceptación son idénticos a los aplicados a la liberación de los intermedios o del principio activo y se describen respectivamente en la sección 3.2.S.2.4 Pasos críticos e intermedios y en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos, excepto para la prueba de inmunogenicidad contra tos ferina en ratones que se describe en las secciones correspondientes 3.2.S.7.3 Resumen de estabilidad y conclusiones del toxoide pertúsico purificado adsorbido.

2 Resultados de la FHA purificada adsorbida

Los datos de estabilidad en 6 lotes de FHA adsorbida purificada se presentan de la tabla 2 a la tabla 7 a continuación.

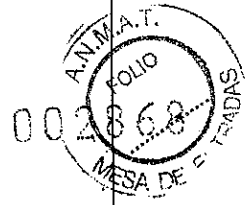
sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 2: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109883 de FHA purificada adsorbida a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}^{\text{a}}$

Prueba	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	06-14 mg Al/mg de proteínas	1,02	1,00	0,83	1,02	1,05	1,02	1,01	1,06	1,16
Medición de pH	6,2-8,2	6,27	6,47	7,38	6,42	6,47	8,23 6,46 6,51	6,69	6,73	8,15
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Para información ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5 A 25 meses	<2,5 A 37 meses	<2,5
Inmunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UE/mL muestras	301	Inválido	339	Inválido	184	313	273	407	402
Límite inferior	Inferior	189		175		85	170	174	313	290
Límite superior	Superior	478		658		399	578	427	530	558

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



^a NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad



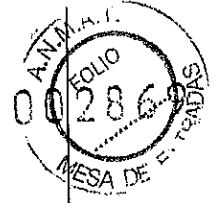
sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 3: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109884 de FHA purificada adsorbida a 5°C ± 3°C^a

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	06-1,4 mg Al/mg de proteínas	1,10	1,03	1,13	1,20	1,13	1,13	1,13	1,11	1,08
Medición de pH	6,2-8,2	6,51	7,84	6,60	6,80	6,75	6,64	7,05	8,33	7,10
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	2,7	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5
Inmunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UE/mL muestras	154	364	211	329	257	247	452	469	236
Límite inferior	Inferior	100	244	89	235	164	128	257	281	153
Límite superior	Superior	238	543	498	461	402	474	796	781	366
							A 19 meses		A 37 meses	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



^a NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad

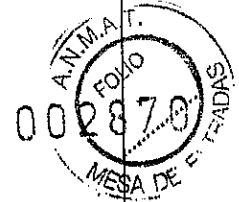
RA_0302078



sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acellular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109885 de FHA purificado adsorbido a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}^{\text{a}}$

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	0,6-1,4 mg Al/mg de proteínas	0,89	0,93	0,93	0,93	0,98	0,96	0,93	0,96	0,97
Medición de pH	6,2-8,2	6,84	7,13	7,49	6,90	8,39 8,44	7,18	8,24	8,38	7,02
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Para información ($\mu\text{g/mL}$)	$<2,5$	$<2,5$	$<2,5$ A 7 meses	$<2,5$	$<2,5$	$<2,5$	$<2,5$	$<2,5$	$<2,5$
Immunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UE/mL muestras	293	301	178	262	186	181	353	239	285
Límite inferior	Inferior	194	190	63	149	113	109	244	145	170
Límite superior	Superior	442	478	505	461	307	301	512	392	479



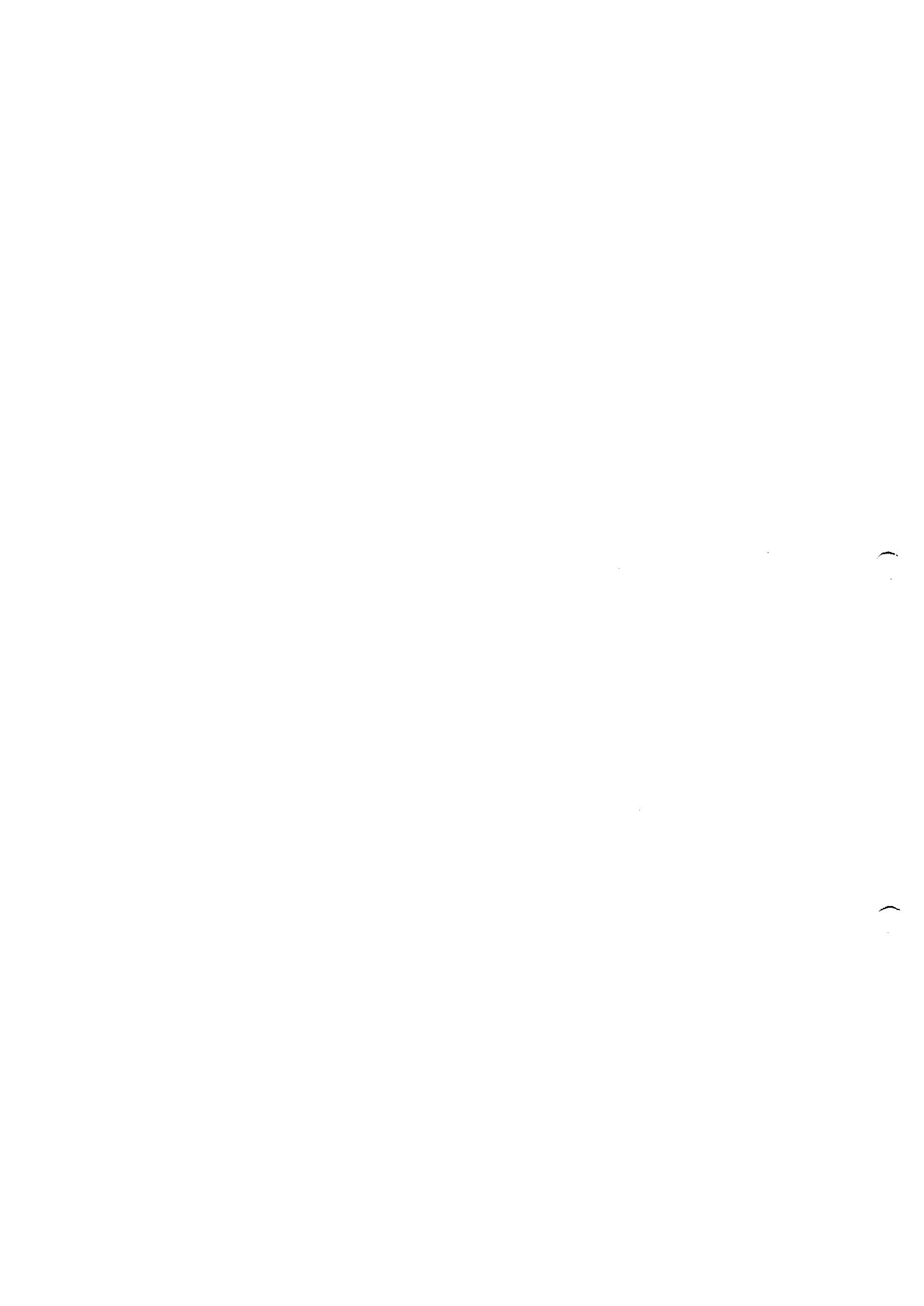
^a NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad

RA_0302078

Información confidencial/propietaria
Página 6 de 9

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A



sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109886 de FHA purificado adsorbido a +5°C 3°C^a

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	0,6-1,4 mg Al/mg de proteínas	1,11	1,17	1,10	1,19	1,16	1,11	1,11	1,16	1,14
Medición de pH	6,2-8,2	6,43	6,71	7,04	6,83	8,20	8,15	8,30	6,95	8,05
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5
Inmunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UE/mL muestras	127	405	499	416	354	294	287	426	256
Límite inferior	Inferior	44	173	292	233	252	190	163	280	156
Límite superior	Superior	367	948	852	743	495	455	507	647	419
										A 39 meses

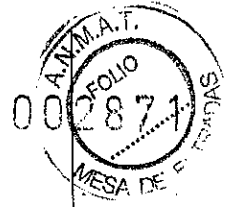
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMINGUEZ
DIRECTOR
SANOFI PASTEUR S.A.

^a NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad

RA_0302078

Información confidencial/proprietaria
Página 7 de 9





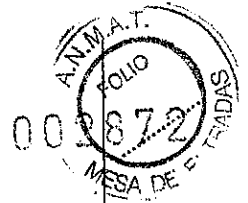
sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109887 de FHA purificada adsorbida a +5 °C ± 3 °C^a

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	0,6-1,4 mg Al/mg de proteínas	1,16	1,09	1,15	1,05	1,22	1,19	1,14	1,16	1,25
Medición de pH	6,2-8,2	6,78	6,45	6,74	6,78	8,29 8,22	8,10	8,15	7,28	7,38
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fungica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5
Immunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UJE/mL muestras	638	369	256	503	205	197	386	288	437
Límite inferior	Inferior	424	175	155	313	131	108	278	109	280
Límite superior	Superior	962	779	423	807	321	A 19 meses	537	1303	682

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ENCARGADO
SANOFI PASTEUR S.A.



^a NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad

RA_0302078

Información confidencial/propietaria

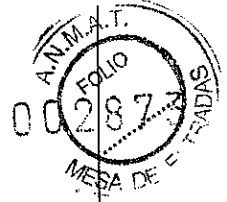
Página 8 de 9



sanofi pasteur
Vacuna contra la tos ferina, acelular, de dos componentes (FHA-PTxd)

Tabla 7: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109888 de FHA purificada adsorbida a +5°C ± 3°C^a

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	0,6-1,4 mg Al/mg de proteínas	1,14	1,10	1,06	1,09	1,09	1,06	1,01	1,07	1,20
Medición de pH	6.2-8.2	7,24	6,94	7,23	7,16	7,31	8,21 7,26 6,93	7,29	7,45	8,11
Identificación de FHA	Positiva	Positiva	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positiva
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicity: Non Adsorbed FHA	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5 A 4 meses	<2,5 A 7 meses	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5
Inmunogenicidad contra la FHA en ratones	[109-1303] UE/mL muestras	580	507	Inválido	255	229	337	327	498	268
Límite inferior	Inferior	368	247		170	158	184	197	325	154
Límite superior	Superior	914	1040		384	330	617	542	764	468
							A 19 meses		A 37 meses	



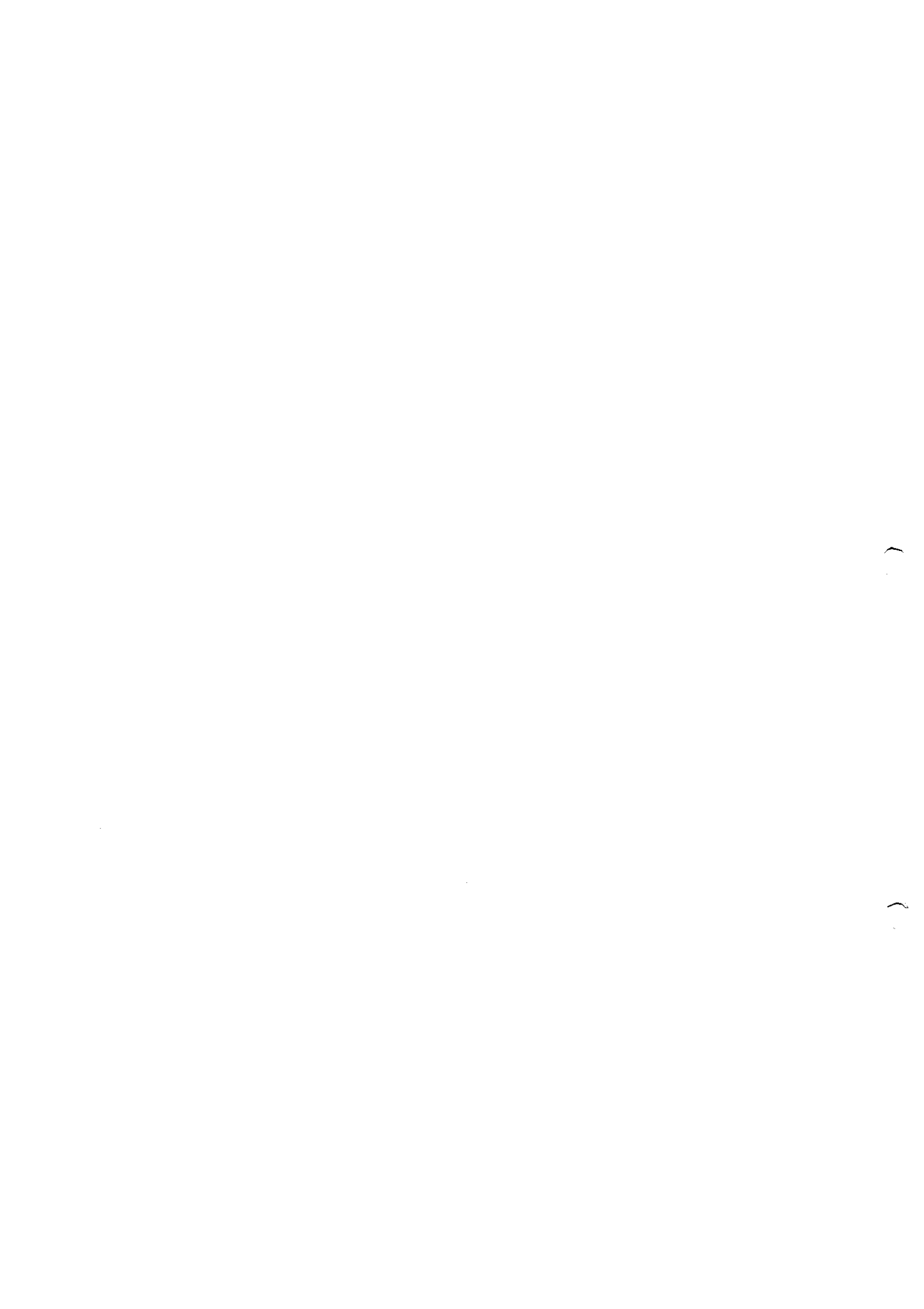
NR: No realizado como se planificó en el protocolo de estabilidad

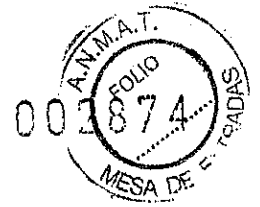
Información confidencial/proprietaria
Página 9 de 9

RA_0302078

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.



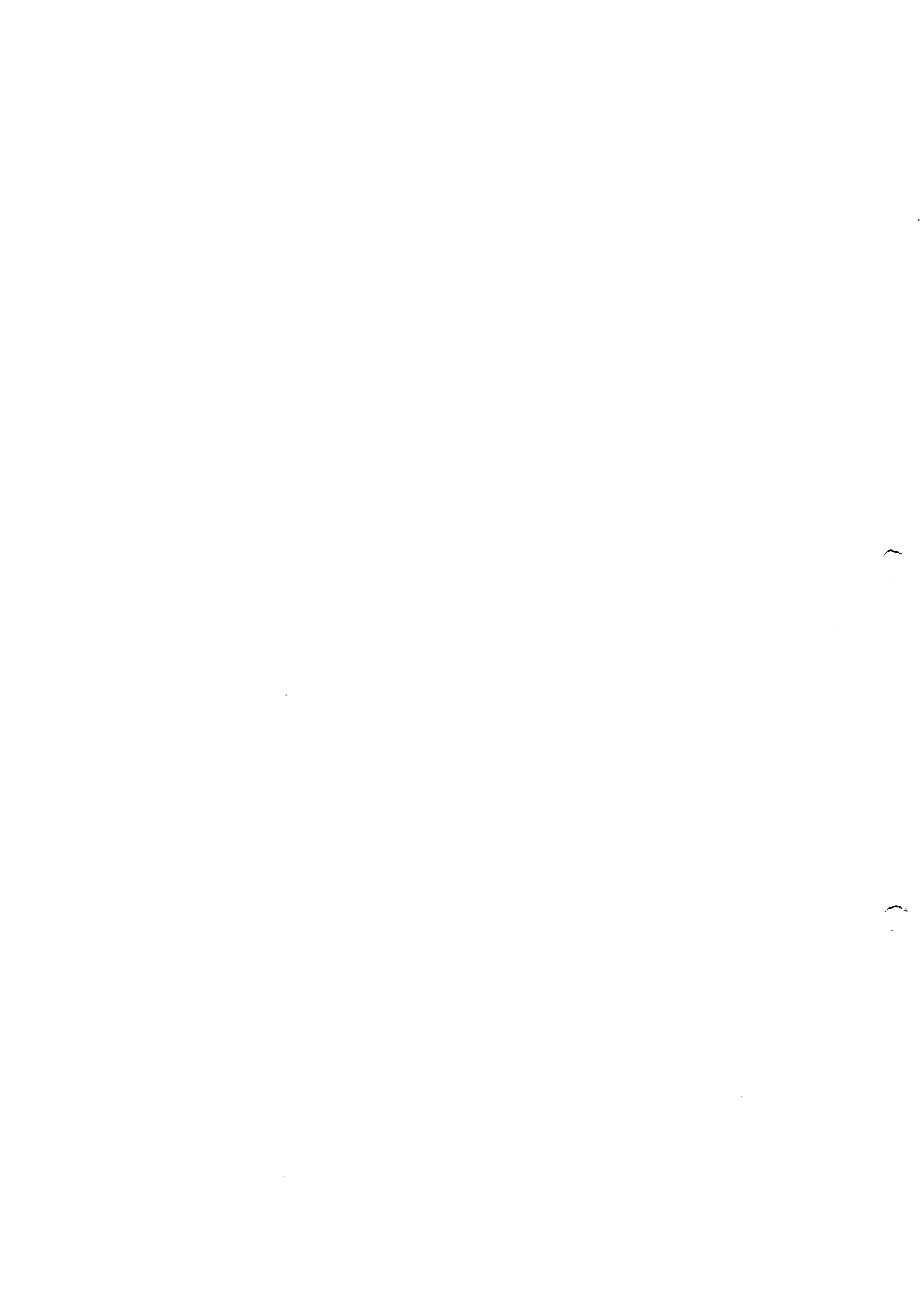


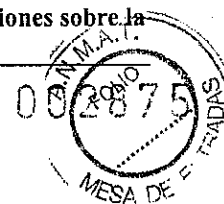
3.2.S.7.1

Resumen y Conclusiones de Estabilidad - PTxd


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A

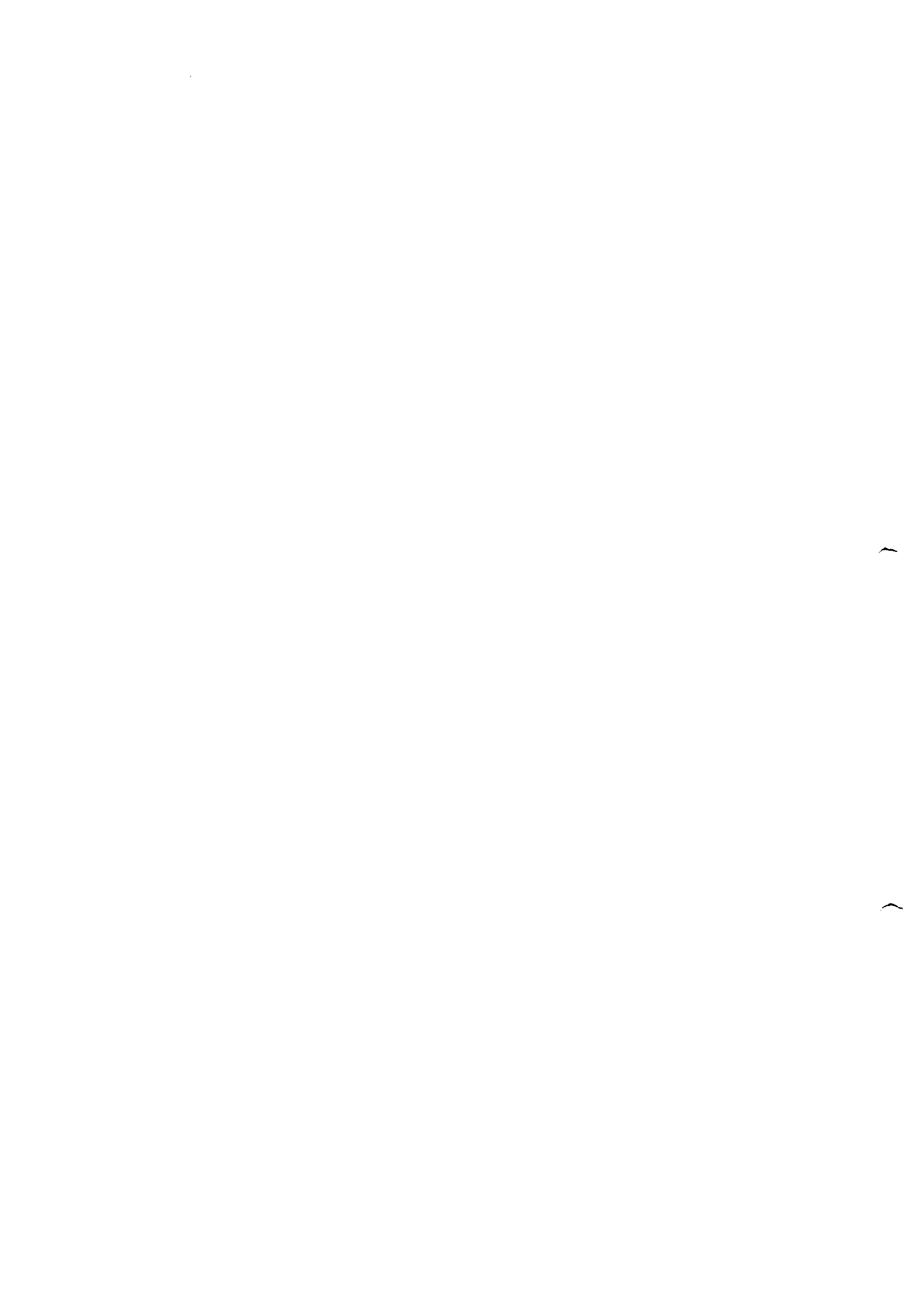




Sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

Índice

Lista de tablas	2
1 Introducción	3
1 Protocolo del estudio de estabilidad del toxoide pertúsico purificado adsorbido	4
1.1 Lotes.....	4
1.2 Pruebas y criterios de aceptación.....	5
2 Resultados de los estudios de estabilidad del PTxd purificado adsorbido	8
3 Conclusión	9





Lista de tablas

Tabla 1: Panorama del estudio de estabilidad realizado en el toxoide pertúsico purificado adsorbido (PTxd).....3

Tabla 2: Lotes analizados para el estudio de estabilidad.....4

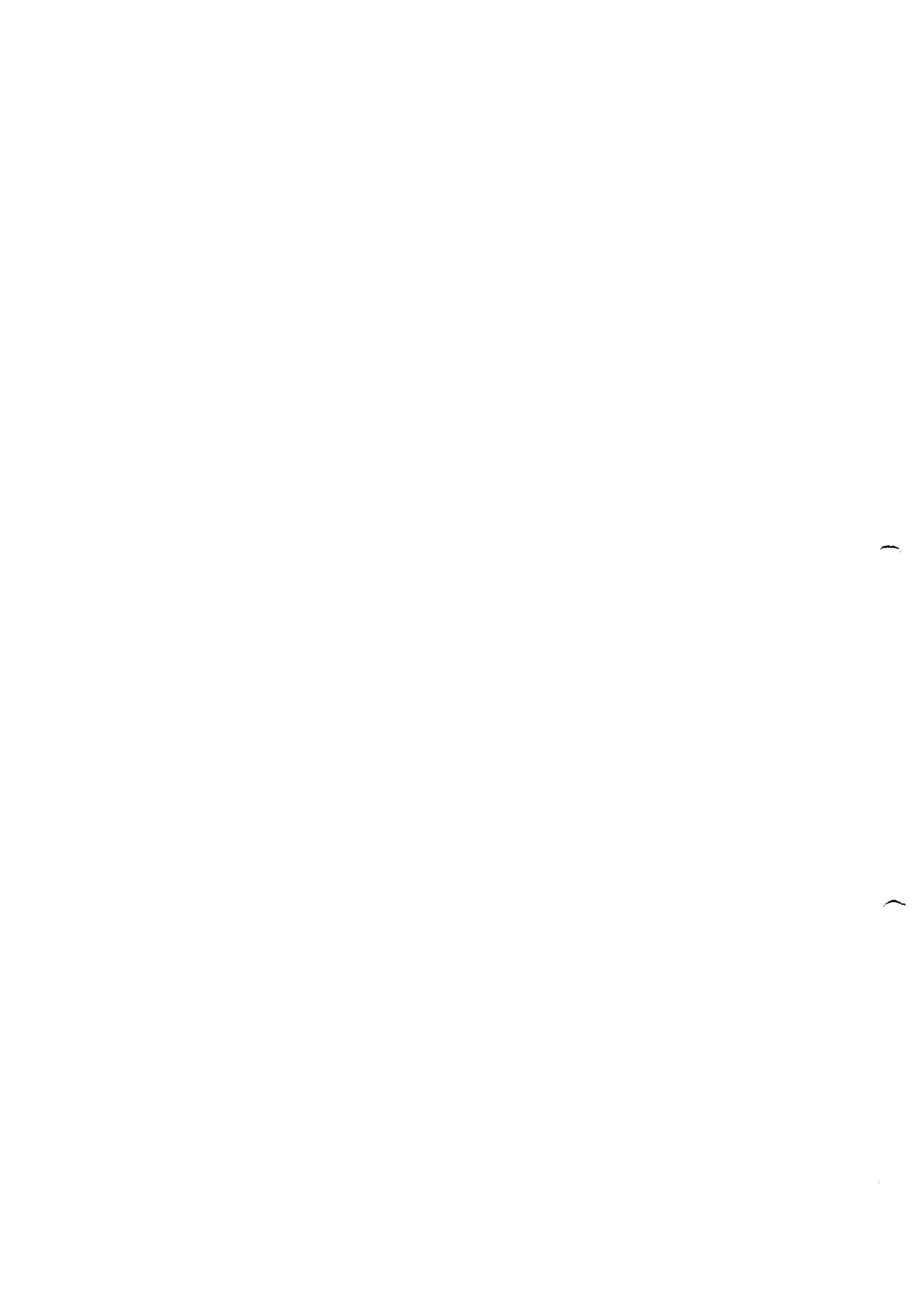
Tabla 3: Frecuencia de las pruebas para el estudio de estabilidad5

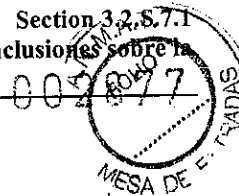
Tabla 4: Frecuencia de las pruebas para el estudio de estabilidad7

Tabla 5: Resumen de las condiciones de almacenamiento.....9


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.





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

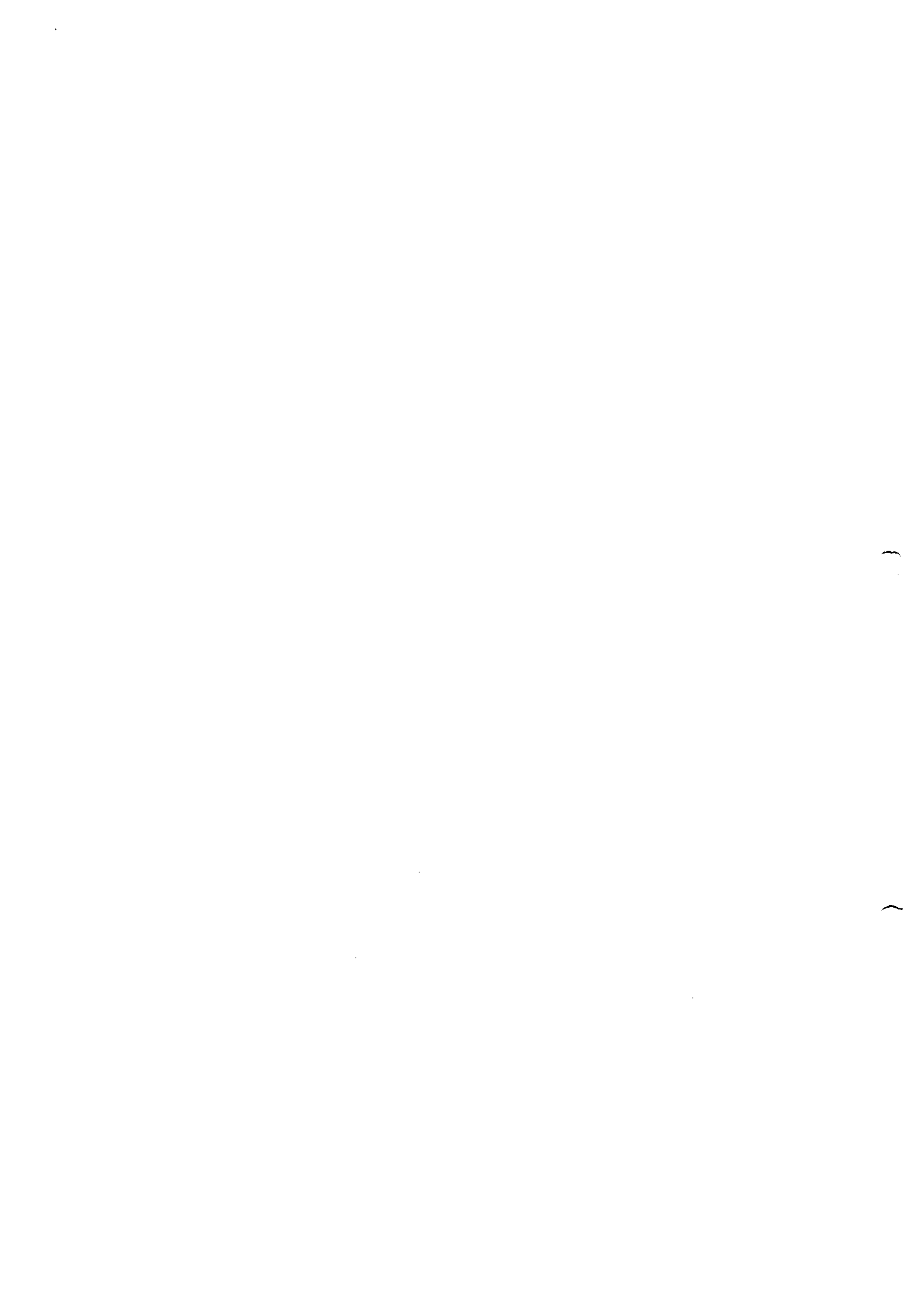
1 Introducción

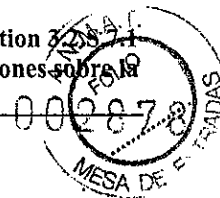
Esta sección presenta el estudio de estabilidad para el toxoide pertúsico purificado adsorbido (PTxd). Los detalles de este estudio se resumen a continuación y las condiciones de estabilidad se resumen en la Tabla 1 para el PTxd.

- Estudio de estabilidad para documentar la estabilidad del PTxd purificado adsorbido. Este estudio se llevó a cabo en seis lotes de PTxd purificado adsorbido envasado en viales de vidrio y almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 48 meses.

Tabla 1: Panorama del estudio de estabilidad realizado en el toxoide pertúsico purificado adsorbido (PTxd)

Número de lote	Diseño del estudio de estabilidad (condiciones de almacenamiento/momentos de medición)	Estado	Objetivo
FA109869	$+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ (T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36, T48 meses)	Completado	Estudio para documentar la estabilidad del PTxd purificado adsorbido
FA109870			
FA109871			
FA109872			
FA109873			
FA109874			





2 Protocolo del estudio de estabilidad del toxoide pertúsico purificado adsorbido

2.1 Lotes

La información para los lotes de PTxd purificado adsorbido colocado en estabilidad se resume en la Tabla 2

Tabla 2: Lotes analizados para el estudio de estabilidad

Tipo de lote	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de producción	Tamaño del lote	Cierre del envase	Uso del lote
Lotes industriales	FA109869	16 jul 2002	Marcy l'Etoile	36,1 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial
	FA109870	31 jul 2002	Marcy l'Etoile	11,1 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial
	FA109871	05 sep 2002	Marcy l'Etoile	12,7 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial
	FA109872	02 oct 2002	Marcy l'Etoile	35,2 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial
	FA109873	07 oct 2002	Marcy l'Etoile	34,4 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial
	FA109874	29 oct 2002	Marcy l'Etoile	36,3 litros	Vial de vidrio de 50 mL	Comercial

Nota:

- Para obtener información adicional relacionada con la elaboración de estos lotes, vea 3.2.S.2.2: Cultivo celular y cosecha y 3.2.S.2.2: Reacciones de purificación y modificación.
- Para obtener información adicional relacionada con el sistema de cierre del envase de estos lotes, vea 3.2.S.6: Sistema de cierre del envase.

