

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

Tabla 4: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109871 de PTxd purificado adsorbido a + 5 °C ± 3 °C

Prueba	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	1,10	1,11	1,11	1,15	1,12	1,11	1,00	1,10	1,23
Medición de pH	De 6,2 a 8,2	6,7	6,9	7,2	8,5 8,6 sin agitación	7,0	8,5 8,4	7,4	8,6	8,6
Identificación del toxoide pertúsico	Positivo	Positivo	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positivo
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: toxoide pertúsico no adsorbido	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5 A los 25 meses	<2,5	<2,5 A los 49 meses
Inmunogenicidad contra el toxoide pertúsico en ratones	[256-1929] UE/mL muestras	651	1077	1046	835	711	984	947	1397	1235
Límite inferior		413	727	634	550	416	511	760	1021	792
Límite superior		1026	1594	1725	1268	1215	1894	1182	1911	1925
Irreversibilidad del toxoide pertúsico	≥95 % de vida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple A los 19 meses	Cumple	Cumple	Cumple A los 49 meses

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

ROXANA MONTEILONE DIRECTORA TÉCNICA  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



1

2

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

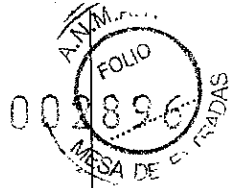
Tabla 5: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109872 de PTxd purificado adsorbido a + 5 °C ± 3 °C

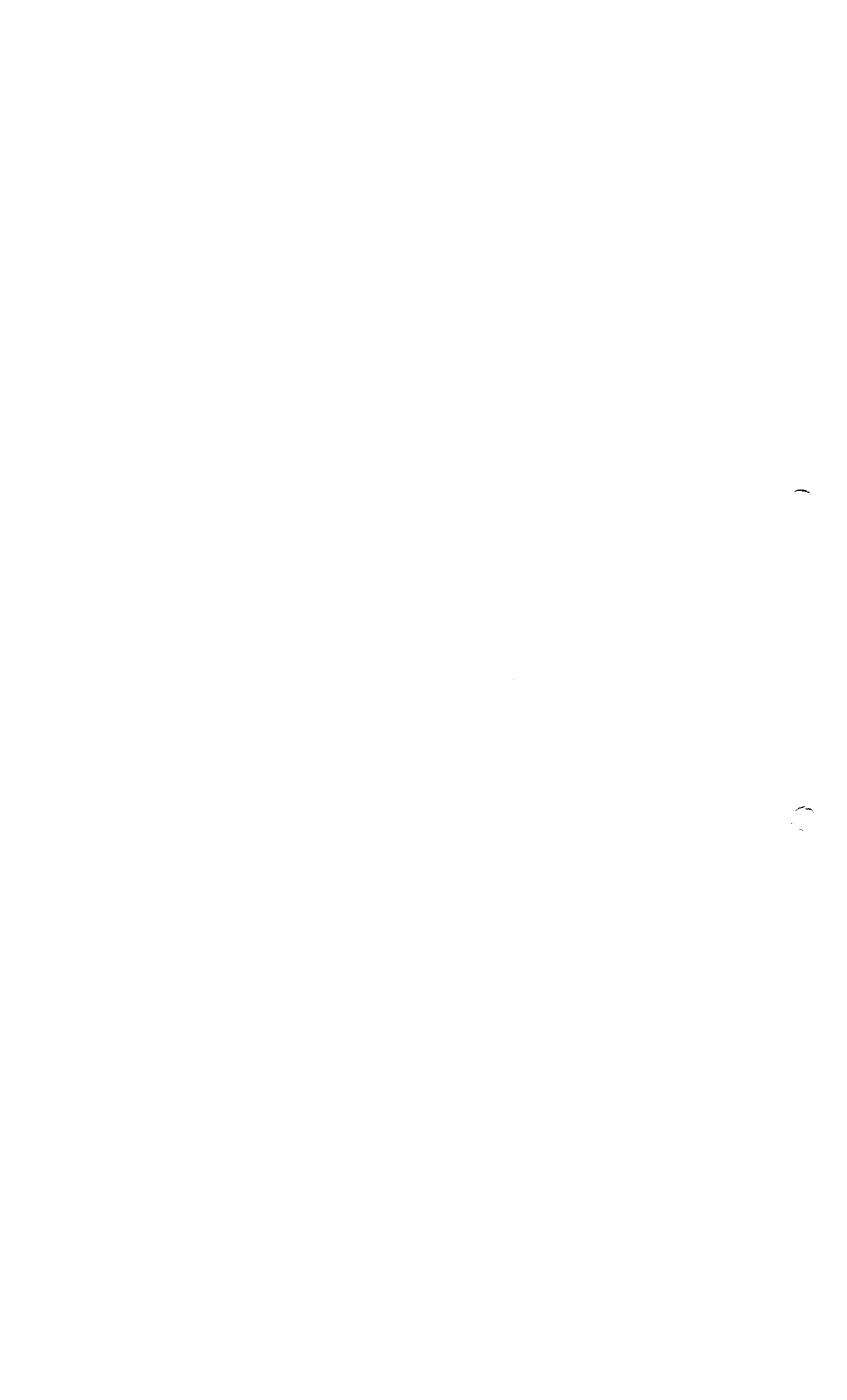
Prueba	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	0,94	0,91	0,86	0,88	0,95	0,91	0,89	0,89	0,88
Medición de pH	De 6,2 a 8,2	7,0	7,3	7,7	7,2	8,6 7,3 7,6	8,6 8,5	7,4	7,6	7,4
Identificación del toxoide pertúsico	Positivo	Positivo	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positivo
Prueba de esterilidad bacteriana y fungica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: toxoide pertúsico no adsorbido	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5s	<2,5	<2,5
Homogeneidad contra el toxoide pertúsico en ratones	[256-1929] UE/mL muestras	554	1052	1239	527	979	699	846	1597	1106
Límite inferior		366	776	764	344	584	380	632	1017	665
Límite superior		839	1427	2011	808	1640	1287	1132	2505	1838
Irreversibilidad del toxoide pertúsico	≥95 % de vida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

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

JOXANA MONTEMILOME DIRECTORA TECNICA  
SANGRE PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
SANGRE PASTEUR S.A





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

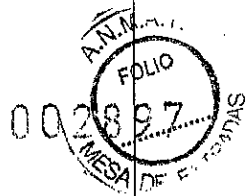
Tabla 6: Resultados del estudio de estabilidad del lote FA109873 de PTxd purificado adsorbido a + 5 °C ± 3 °C

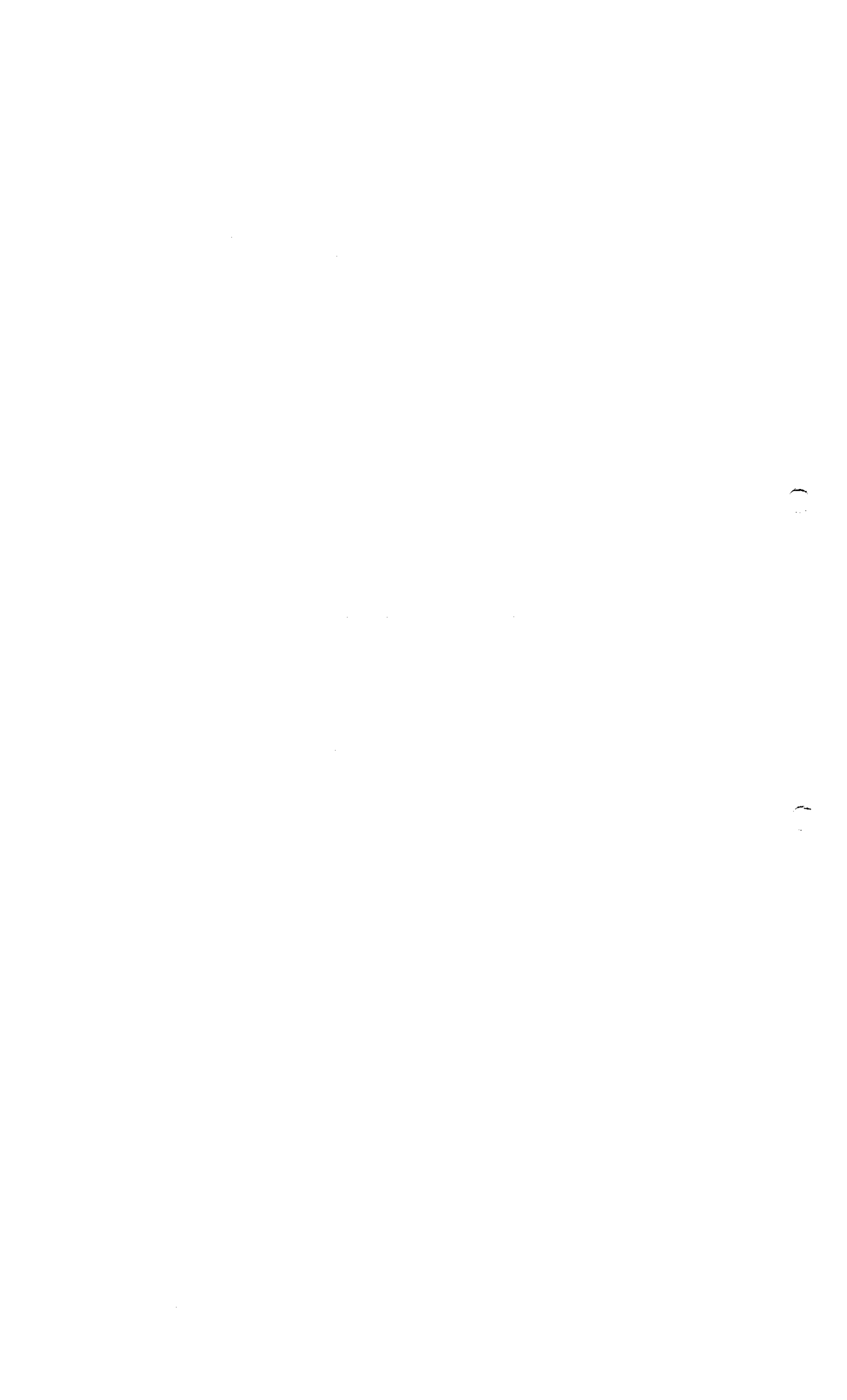
Prueba	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido de aluminio	De 0,6 a 1,4 mg Al/mg de proteínas	1,08	1,14	1,18	1,12	1,17	1,05	1,11	1,18	1,15
Medición de pH	De 6,2 a 8,2	6,8	7,6	8,7 6,9 7,0	8,6 8,6	8,6 6,9 8,6	6,9	8,6	7,7	8,7
Identificación del toxoide pertúsico	Positivo	Positivo	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Positivo
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Antigenicidad: toxoide pertúsico no adsorbido	Para información (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5	<2,5s	<2,5	<2,5
Immunogenicidad contra el toxoide pertúsico en ratones	[256-1929] UE/mL muestras	527	927	550	706	999	771	814	1632	967
Límite inferior		256	614	247	492	713	509	483	1198	719
Límite superior		1088	1400	1224	1013	1399	1168	1373	2224	1301
Irreversibilidad del toxoide pertúsico	≥95 % de vida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

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

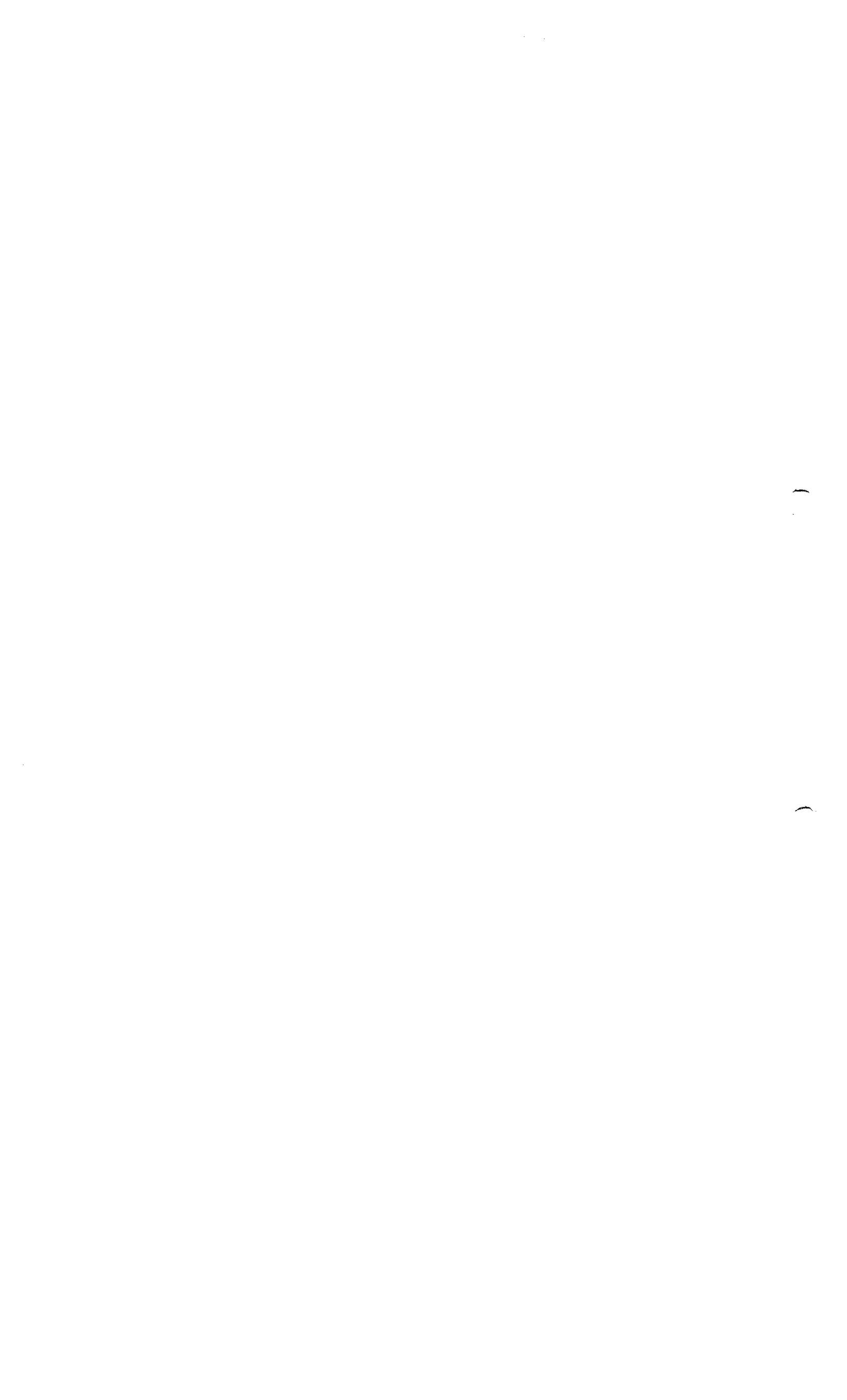
ROXANA MONTEMILOME  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





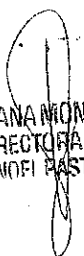







### 3.2.S.6

#### Sistema de Cierre del Envase - IPV

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TECNICA  
SANOPI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERENTE  
SANOPI PASTEUR S.A.

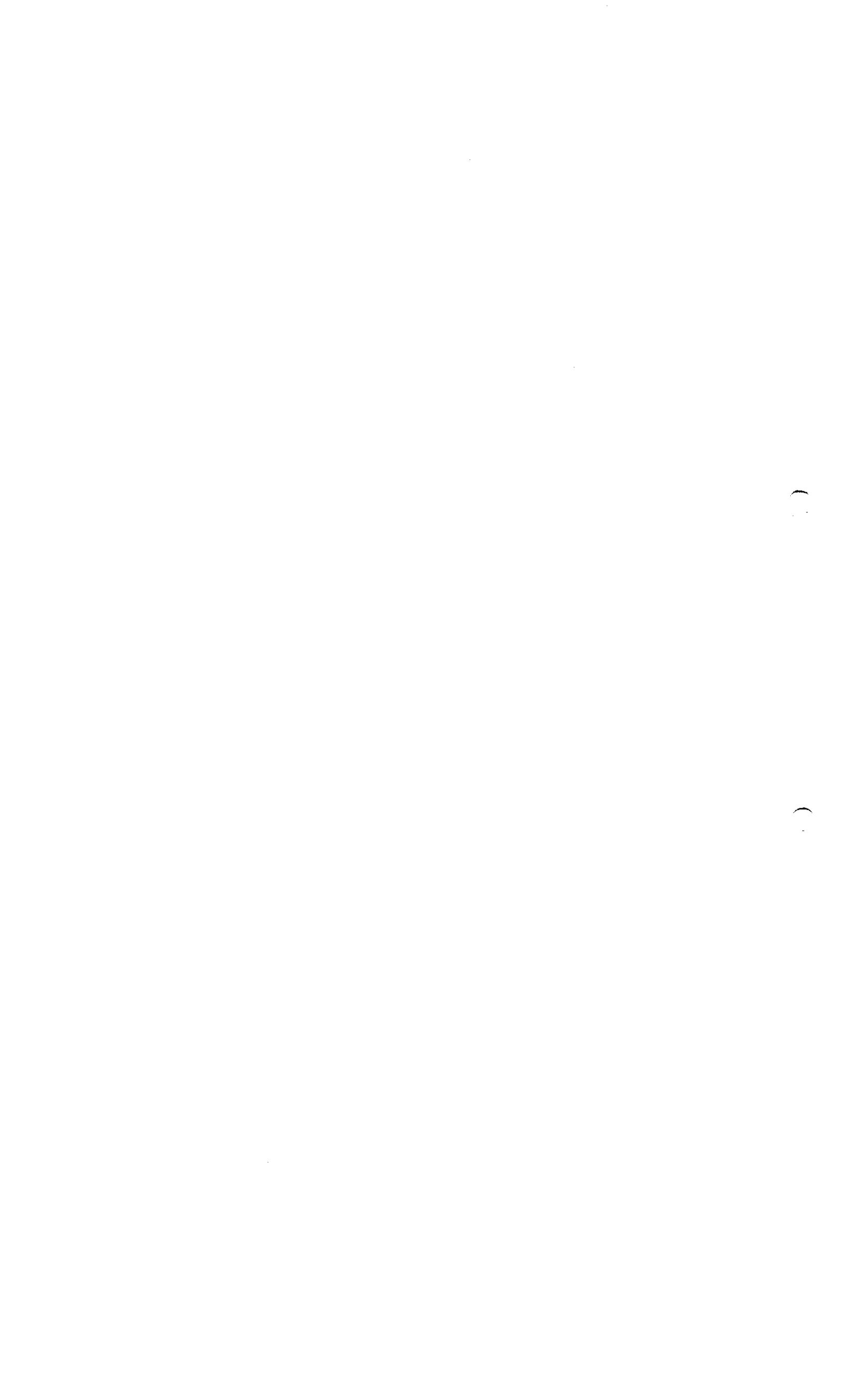




## Sección 3.2.S.6 Sistema de cierre del envase

### Índice

<b>1</b>	<b>Acondicionamiento primario .....</b>	<b>2</b>
1.1	Descripción .....	2
1.2	Especificaciones.....	2
<b>2</b>	<b>Acondicionamiento secundario .....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Idoneidad.....</b>	<b>2</b>





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

## 1 Acondicionamiento primario

### 1.1 Descripción

El trivalente antipoliomielítico concentrado se puede almacenar en dos tipos de envases: matraces de vidrio con un tapón de propileno o un tanque de acero inoxidable equipado con un tubo de inyección para transferir el producto.

### 1.2 Especificaciones

El matraz de vidrio es tipo I según se define en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) 3.2.1: "Glass containers for pharmaceutical use" (envases de vidrio para uso farmacéutico).

El material del envase del tanque de acero inoxidable (calidad 316L) en contacto con el trivalente concentrado es de calidad farmacéutica.

## 2 Acondicionamiento secundario

No se aplica.

## 3 Idoneidad

La idoneidad de los sistemas de cierre del envase para el almacenamiento del trivalente antipoliomielítico concentrado se demuestra mediante estudios de estabilidad (vea la sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad).



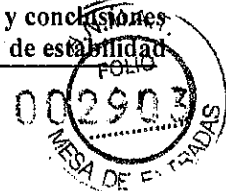
3.2.S.7.1

**Resumen y Conclusiones de Estabilidad - IPV**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.

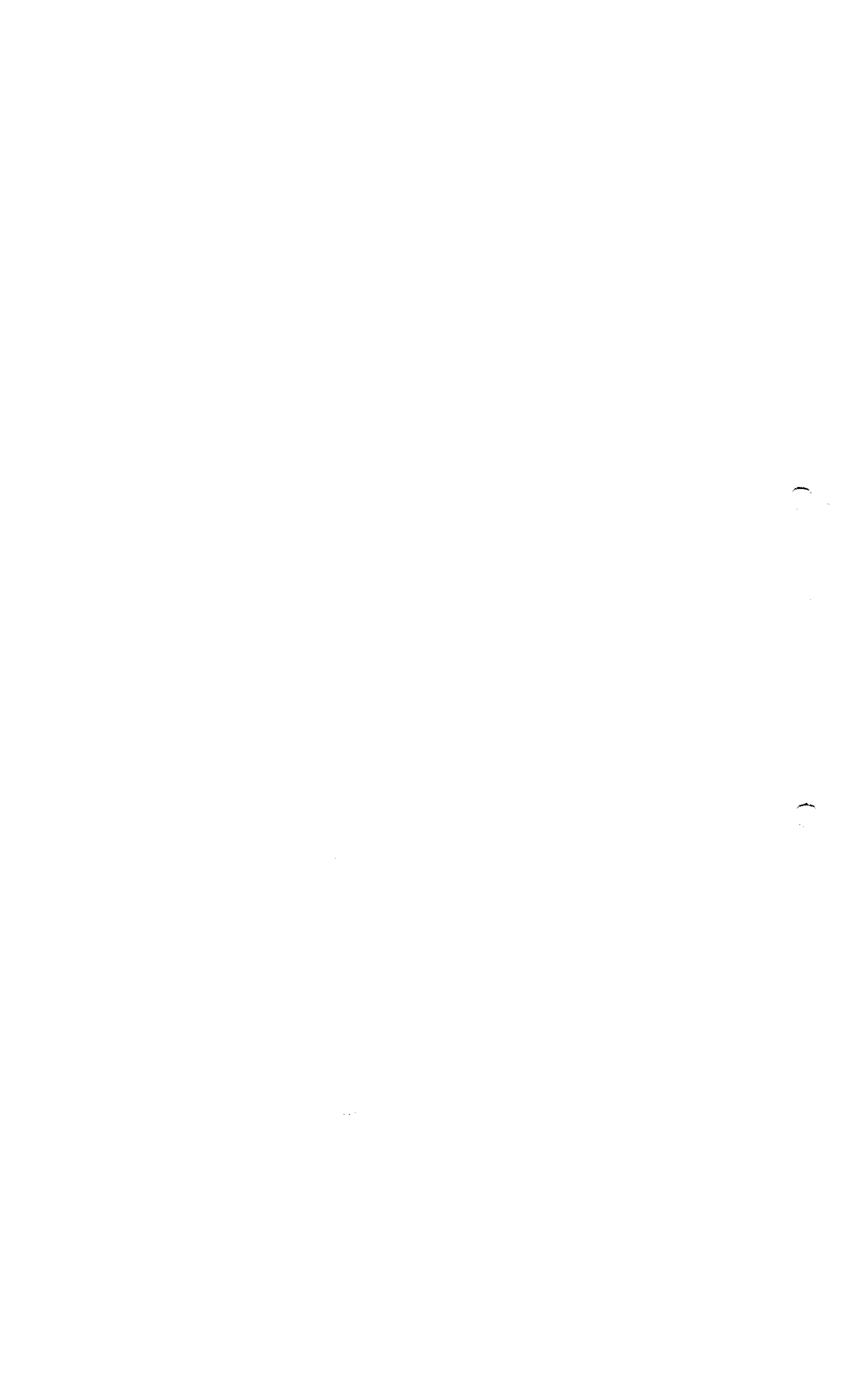




## Sección 3.2.S.7.1 - Resumen y conclusiones de estabilidad

### Índice

<b>Lista de tablas .....</b>	<b>2</b>
<b>1      Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>2      Protocolo del estudio .....</b>	<b>3</b>
2.1      Lotes analizados.....	3
2.2      Parámetros estudiados y criterios de aceptación.....	5
2.2.1      Estudio 1: Estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente poliomiélfítico concentrado en botellas de vidrio.....	5
2.2.2      Estudio 2: estudio de estabilidad para respaldar la conservación del trivalente poliomiélfítico concentrado en tanques de acero inoxidable.....	6
<b>3      Resultados .....</b>	<b>8</b>
3.1      Estudio 1: estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente poliomiélfítico concentrado en botellas de vidrio .....	8
3.2      Estudio 2: estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente antipoliomiélfítico concentrado en tanques de acero inoxidable .....	8
<b>4      Conclusión.....</b>	<b>9</b>





### Lista de tablas

Tabla 1: Características de los lotes analizados de trivalente antipoliomielítico concentrado.....3

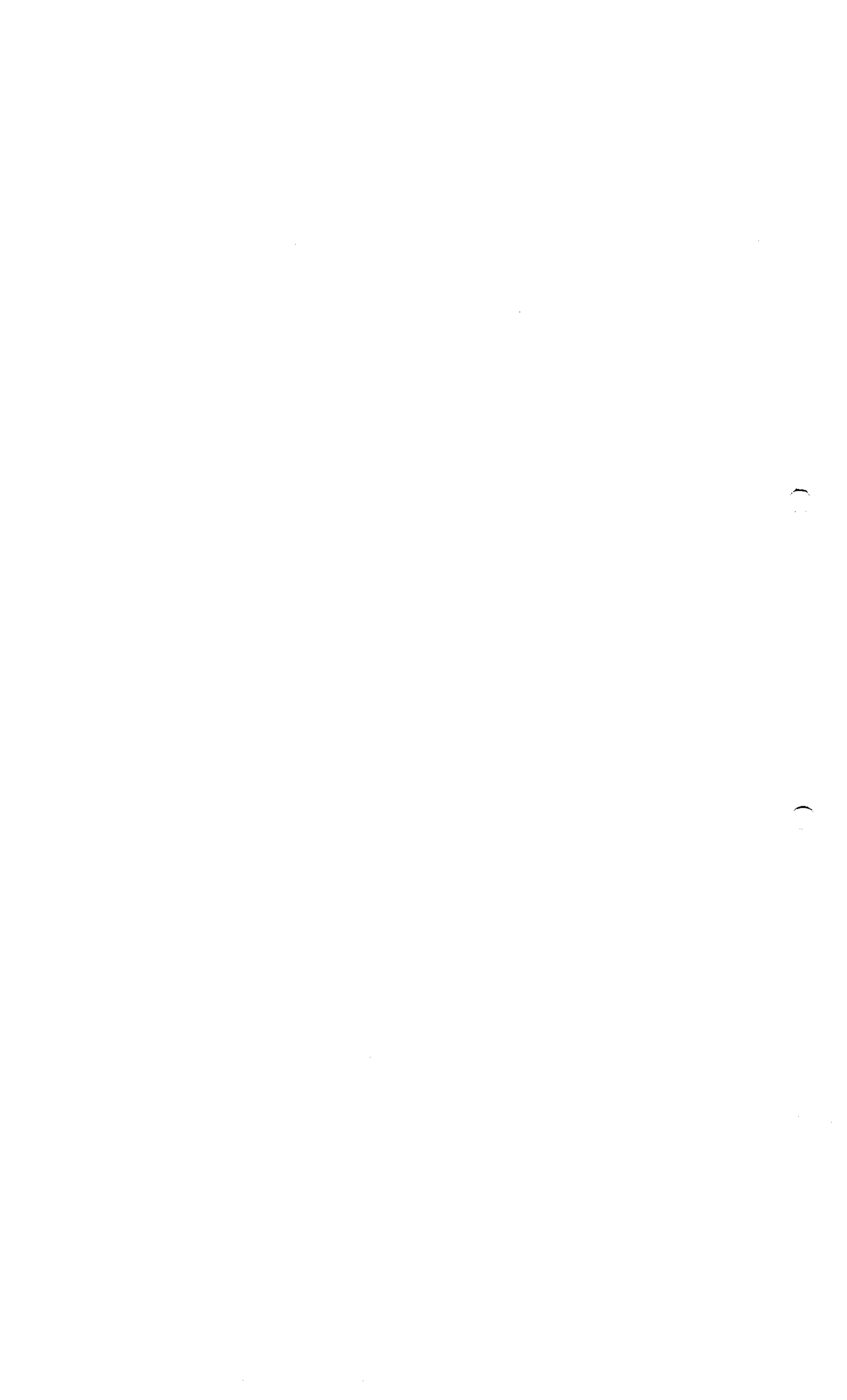
Tabla 2: Parámetros estudiados y criterios de aceptación del estudio de estabilidad del trivalente concentrado de poliomielitis almacenado en viales de vidrio .....5

Tabla 3: Parámetros estudiados y criterios de aceptación asociados del estudio de estabilidad del trivalente poliomielítico concentrado conservado en minitanques de acero inoxidable .....6

Tabla 4: Especificaciones de liberación vigentes en Europa relativas a las pruebas utilizadas para el estudio de estabilidad.....7

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DUMINGO  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

## 1 Introducción

Dado que el trivalente antipoliomielítico concentrado puede almacenarse en dos tipos de envases (botellas de vidrio o tanques de acero inoxidable), se realizaron dos estudios de estabilidad.

- **Estudio 1:** estudio completado en condiciones de tiempo real / temperatura real ( $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ), en viales de vidrio durante 36 meses. El estudio de estabilidad abarcó tres lotes industriales y se llevó a cabo un estudio de estabilidad complementario de un lote (P111) para comprobar las fluctuaciones de pH observadas en los tres lotes industriales.
- **Estudio 2:** estudio completado en condiciones de tiempo real / temperatura real ( $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ ), en minitanques de acero inoxidable durante 24 meses con tres lotes industriales.

Como se indica en ICH Q5C §4.1, los recipientes de tamaño reducido pueden ser aceptables para las pruebas de estabilidad del principio activo. Por lo tanto, los dos estudios de estabilidad se llevaron a cabo en lotes de trivalente antipoliomielítico concentrado envasados en recipientes a escala reducida (viales o minitanques de acero inoxidable) de la misma calidad que los utilizados en la escala de producción.

En esta sección se presentan las características de los lotes estudiados, las pruebas y métodos utilizados para los estudios de estabilidad y un resumen de los resultados obtenidos.

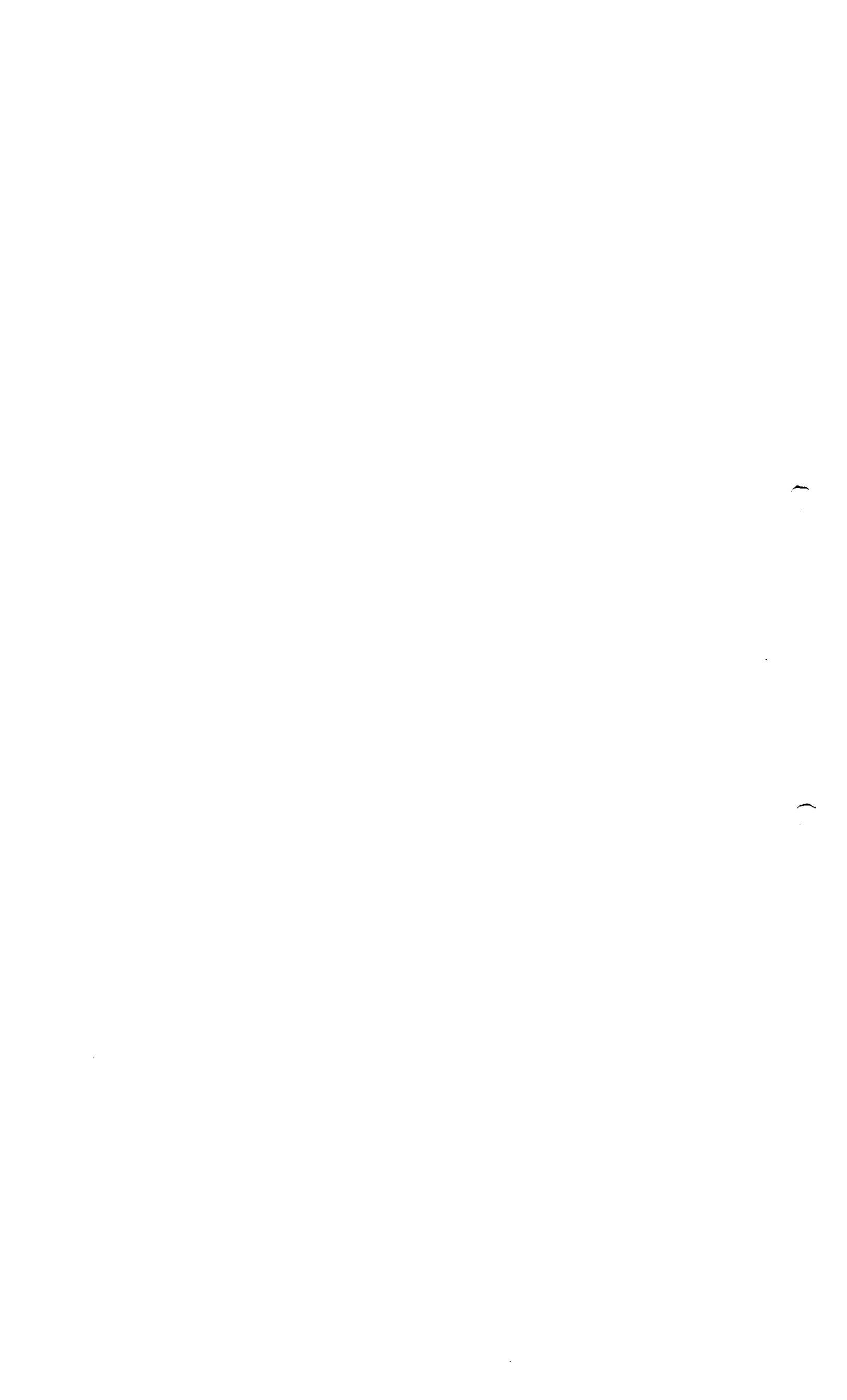
## 2 Protocolo del estudio

### 2.1 Lotes analizados

Las características de los 7 lotes incluidos en los estudios de estabilidad se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1: Características de los lotes analizados de trivalente antipoliomielítico concentrado**

Número del estudio	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote (litros)	Envase
Estudio 1	093	11 ene 1993	Marcy l'Etoile	~ 150	Viales de vidrio.
	P095	13 ene 1994		~ 150	Viales de vidrio.
	P098	04 ago 1994		~ 150	Viales de vidrio.
	P111	30 nov 1995		~ 150	Viales de vidrio.
Estudio 2	FA091845	18 oct 2001		~ 295	Minitanques de acero inoxidable.
	FA093084	05 dic 2001		~ 295	Minitanques de acero inoxidable.

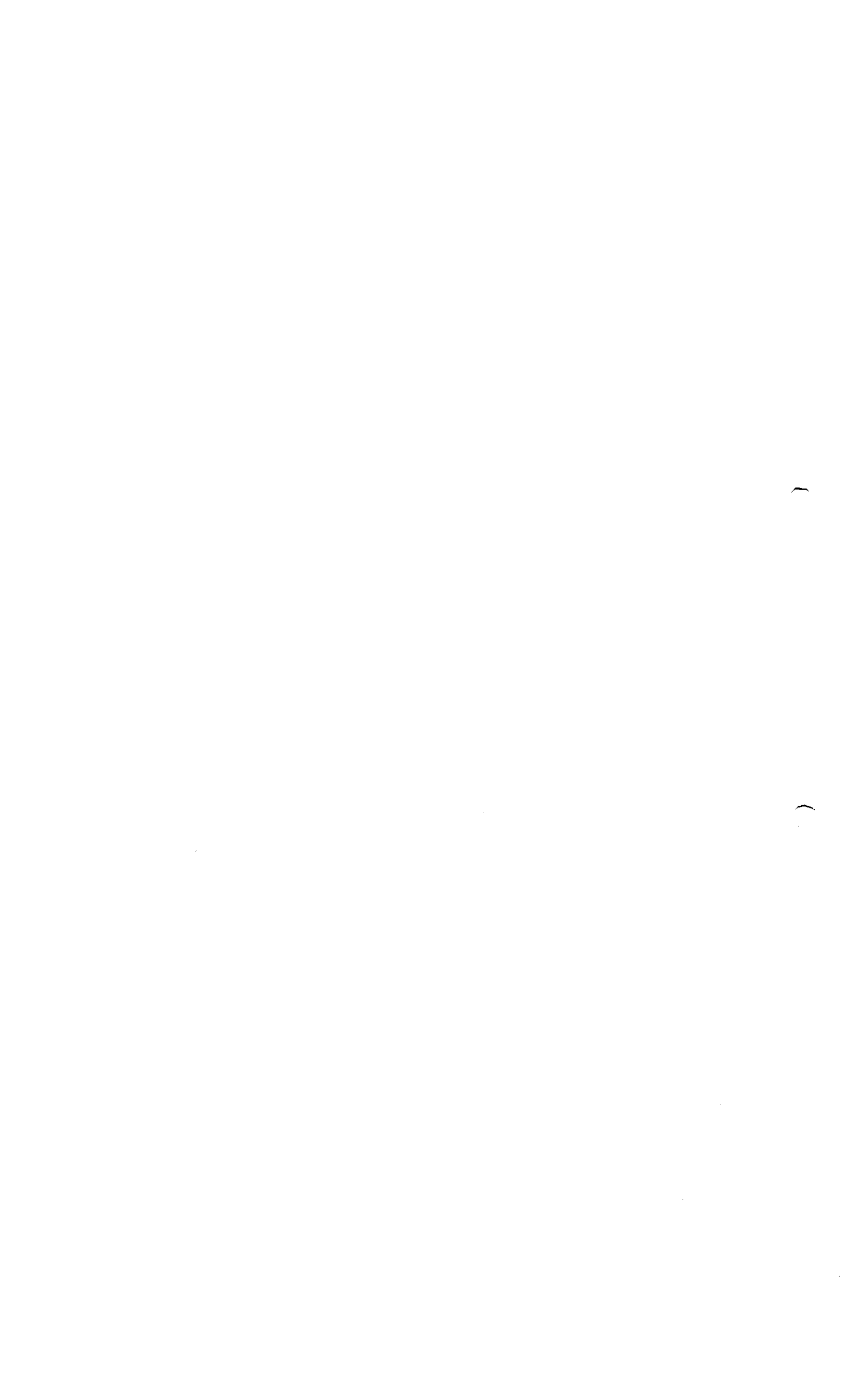




Número del estudio	Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Tamaño del lote (litros)	Envase
	FA098294	20 mar 2002		~ 295	Minitanques de acero inoxidable.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 2.2 Parámetros estudiados y criterios de aceptación

Los dos estudios de estabilidad se llevaron a cabo en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, esto es,  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 36 meses o 24 meses.

A continuación se presentan los parámetros estudiados en los momentos de medición definidos y los criterios de aceptación para los estudios de estabilidad del trivalente antipoliomielítico concentrado.

### 2.2.1 Estudio 1: Estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente poliomiélfítico concentrado en botellas de vidrio

Las especificaciones utilizadas para las pruebas aplicadas durante el estudio 1 de estabilidad se enumeran en la Tabla 2.

*Nota: los lotes utilizados en el estudio 1 no estaban destinados al mercado europeo y las especificaciones utilizadas para este estudio de estabilidad (contenido de formaldehído residual y de antígeno D) eran diferentes de las vigentes para Europa presentadas en la Tabla 4.*

**Tabla 2: Parámetros estudiados y criterios de aceptación del estudio de estabilidad del trivalente concentrado de poliomiélfitis almacenado en viales de vidrio**

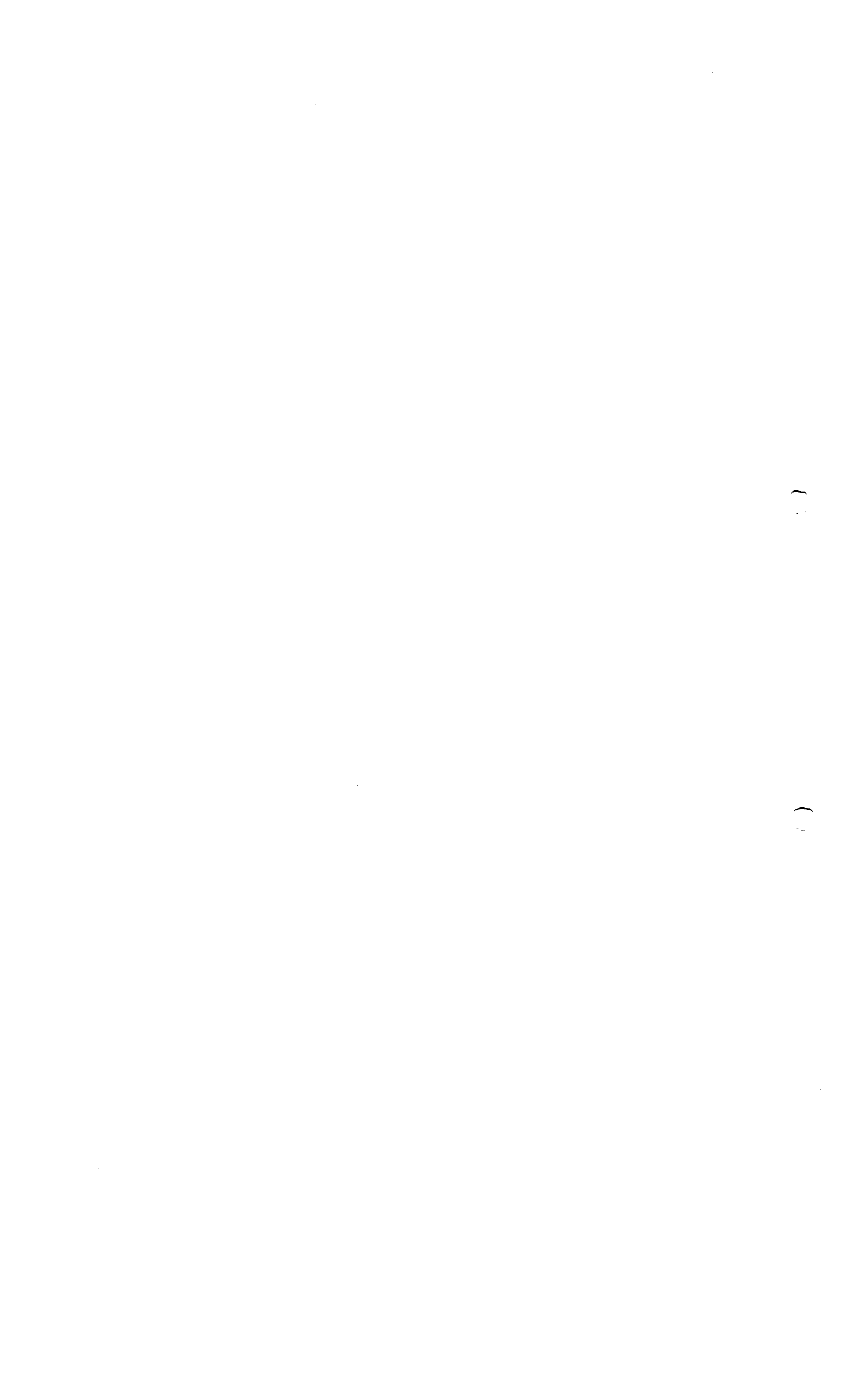
Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación	Momentos de medición (en meses)
Medición del pH	USP < 791 > Ph. Eur. 2.2.3 Potenciometría	6,8 - 7,5	0 - 6 - 9 - 12* - 18 - 24 - 30 - 36†
Contenido de formaldehído residual	Colorimetría (método de Nash).	$\leq 200\text{ }\mu\text{g/mL}$	
Contenido de antígeno D (método sigmoideo): - Tipo 1 - Tipo 2 - Tipo 3	Según la Ph. Eur. 2.7.1 Método ELISA.	Criterio 1: $\geq 200\text{ UD}\ddagger/\text{mL}$ $\geq 40\text{ UD/mL}$ $\geq 160\text{ UD/mL}$ Criterio 2: la pendiente de la curva no muestra una pérdida mayor del 30 %.	
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica§	21 CFR 610.12 Ph. Eur. 2.6.1 Filtración por membrana. Utilización de 2 medios diferentes.	No se observa crecimiento microbiano.	36

\* T14 para el lote P098.

† Los controles para el lote 093 se iniciaron tras 18 meses de conservación del producto. No hubo datos de estabilidad disponibles antes de 18 meses.

‡ UD equivale a unidades de antígeno D.

§ No se realizó para el lote P111.





**2.2.2 Estudio 2: estudio de estabilidad para respaldar la conservación del trivalente poliomiélfítico concentrado en tanques de acero inoxidable**

Las especificaciones utilizadas para las pruebas aplicadas durante el estudio 2 de estabilidad se enumeran en la Tabla 3.

*Nota: los lotes utilizados en el estudio 2 estaban destinados al mercado estadounidense, los métodos y los criterios de aceptación asociados utilizados para las pruebas aplicadas durante este estudio de estabilidad eran los vigentes para este país y eran diferentes de los vigentes para Europa presentados en la Tabla 4 (medición del pH, contenido de formaldehído residual, contenido de antígeno D y contenido de endotoxinas bacterianas).*

**Tabla 3: Parámetros estudiados y criterios de aceptación asociados del estudio de estabilidad del trivalente poliomiélfítico concentrado conservado en minitanques de acero inoxidable**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación	Momentos de medición (en meses)
Aspecto*	Ph. Eur. 2.9.20 Inspección visual	Solución límpida, incolora.	0 - 3 - 6 - 9 - 12 - 18 - 24
Medición del pH	USP < 791 > Ph. Eur. 2.2.3 Potenciometría	6,5 - 7,5	
Contenido de formaldehído residual	Colorimetría (método de Nash).	≤ 200 µg/mL	
Contenido de antígeno D (método de líneas paralelas) - Tipo 1 - Tipo 2 - Tipo 3	Según la Ph. Eur. 2.7.1 Método ELISA.	[280 - 520] UD†/mL [56 - 104] UD/mL [224 - 416] UD/mL	
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14 Prueba cromogénica cinética con lisado de amebocitos de <i>Limulus</i> .	£ 1000 UI/ml	0 - 24
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	21 CFR 610.12 Ph. Eur. 2.6.1 Filtración por membrana. Utilización de 2 medios diferentes.	No se observa crecimiento microbiano.	

\* Prueba suprimida en las especificaciones europeas actuales (*Cambio de las especificaciones del principio activo y de algunos productos intermedios utilizados en la elaboración de vacuna antipoliomielítica, variación de tipo II aprobada en 2006*).

† UD equivale a unidades de antígeno D.





No obstante, los resultados de ambos estudios de estabilidad se analizaron también según las especificaciones registradas en Europa (Tabla 4).

**Tabla 4: Especificaciones de liberación vigentes en Europa relativas a las pruebas utilizadas para el estudio de estabilidad**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación
Medición del pH	Ph. Eur. 2.2.3 Potenciometría	6,8 – 7,5
Contenido de formaldehído residual	Colorimetría (método de Nash).	≤ 100 µg/mL
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14 Prueba cromogénica cinética con lisado de amebocitos de <i>Limulus</i> .	£ 50 UI/ml
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo) - Tipo 1 - Tipo 2 - Tipo 3	Según la Ph. Eur. 2.7.1 Método ELISA.	240 – 560 UD*/mL 48 – 112 UD/mL 192 – 448 UD/mL
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1 Filtración por membrana. Utilización de 2 medios diferentes.	No se observa crecimiento microbiano.

\* UD equivale a unidades de antígeno D.

Como los tres lotes utilizados en el estudio de estabilidad fueron analizados según las especificaciones estadounidenses, el contenido de antígeno D se midió con el método registrado en EE.UU., esto es, el método de líneas paralelas. Este método se describe en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

La determinación del contenido de antígeno D en el paso de liberación correspondió al momento de evaluación T0 del estudio de estabilidad. Como el método empleado para evaluar un parámetro durante un estudio de estabilidad debe ser el mismo todo a lo largo del estudio, se utilizó el método de líneas paralelas todo a lo largo del estudio de estabilidad para controlar el contenido de antígeno D en el trivalente poliomiéltico concentrado, incluso para el momento de evaluación T0.

El objeto del estudio de estabilidad era proporcionar datos para demostrar la estabilidad del trivalente poliomiéltico concentrado durante toda su conservación, independientemente del método utilizado para la determinación del contenido de antígeno D, ya que tanto el método de líneas paralelas como el método sigmoideo dan la misma información. De hecho, según la directriz Q1A (R2) de la Conferencia Internacional de Armonización para "Pruebas de estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos", "el objeto de las pruebas de estabilidad es aportar pruebas de cómo varía la calidad de un principio activo o medicamento con el tiempo bajo la influencia de diversos factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz, y para establecer un período para realizar nuevos análisis del principio activo o un período de validez para el medicamento y recomendar condiciones de conservación".

Por tanto, este estudio de estabilidad también es aplicable para países donde está registrado el método sigmoideo para la determinación del contenido de antígeno D.





### 3 Resultados

Los resultados detallados se presentan en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

#### 3.1 Estudio 1: estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente poliomielítico concentrado en botellas de vidrio

El contenido de formaldehído residual, el contenido de antígeno D y el nivel de biocontaminación (bacteriana y fúngica) permanecieron estables hasta 36 meses de conservación inclusive a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  y cumplieron los criterios de aceptación previstos.

El criterio de aceptabilidad del pH no se cumplió en algunos momentos de medición en el lote 093 y en el lote P095; sin embargo, se cumplió en los momentos siguientes. Se inició un estudio de estabilidad adicional en un nuevo lote (P111) para evaluar y confirmar la hipótesis de las fluctuaciones de pH observadas con el tiempo en los lotes 093 y P095.

Los resultados de estabilidad obtenidos del lote P111 muestran que el parámetro del pH es perfectamente estable durante todo el período de almacenamiento. Con base en estos resultados, se piensa que las fluctuaciones observadas en el parámetro del pH se deben a un problema de lavado con los viales utilizados para la prueba.

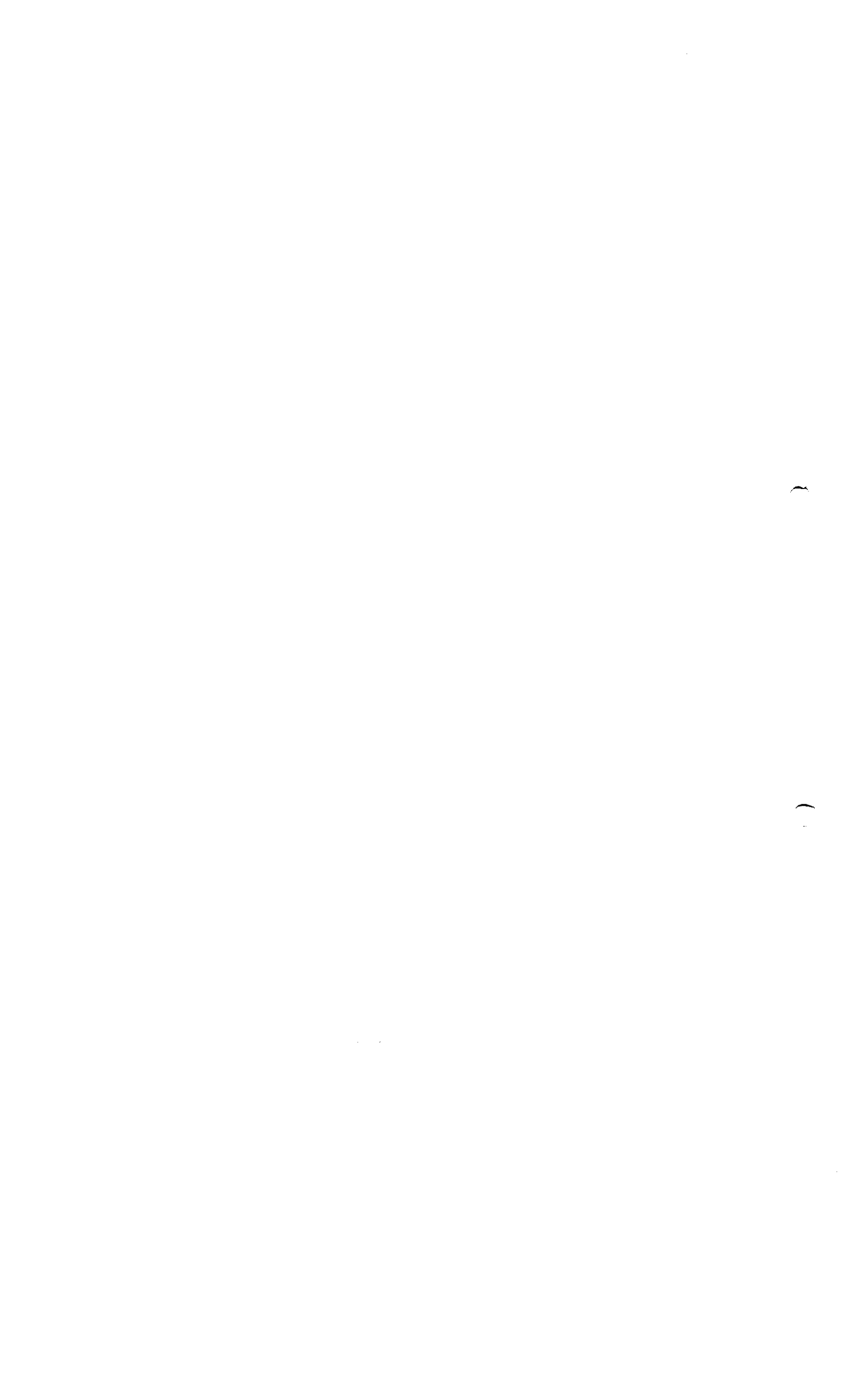
El estudio de estabilidad demuestra que el trivalente antipoliomielítico concentrado almacenado en viales de vidrio es estable durante 36 meses de almacenamiento a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

#### 3.2 Estudio 2: estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente antipoliomielítico concentrado en tanques de acero inoxidable

Los parámetros fisicoquímicos (aspecto, pH), el contenido de formaldehído residual y el nivel de biocontaminación (bacteriana, fúngica y endotoxinas bacterianas) permanecieron estables hasta 24 meses de conservación inclusive a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  y cumplieron los criterios de aceptación previstos.

Todos los resultados obtenidos para el contenido de antígeno D cumplen con los criterios de aceptación durante todo el estudio. Aunque se observó un ligero aumento del contenido de antígeno D en el tipo 1 para el lote FA093084, el valor a los 24 meses sigue hallándose plenamente dentro de los criterios de aceptación definidos (280 – 520 UD/mL). No se observó ninguna tendencia para el serotipo 1 en los otros dos lotes analizados. El contenido de antígeno D determinado en los serotipos 2 y 3 de los tres lotes se mantuvo estable durante el período del estudio de estabilidad.

El estudio de estabilidad demuestra que el trivalente poliomielítico concentrado conservado en tanques de acero inoxidable es estable durante 24 meses de conservación a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



#### 4 Conclusión

El trivalente antipoliomielítico concentrado es estable durante 36 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  en viales de vidrio y también durante 24 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  en minitanques de acero inoxidable.

Por lo tanto, el período de validez del trivalente poliomiéltico concentrado es de 24 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  cuando se almacena en un tanque de acero inoxidable o en matraces de vidrio.



