

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

Los resultados de los estudios de estabilidad se presentan en la Tabla 14, Tabla 15 y Tabla 16.

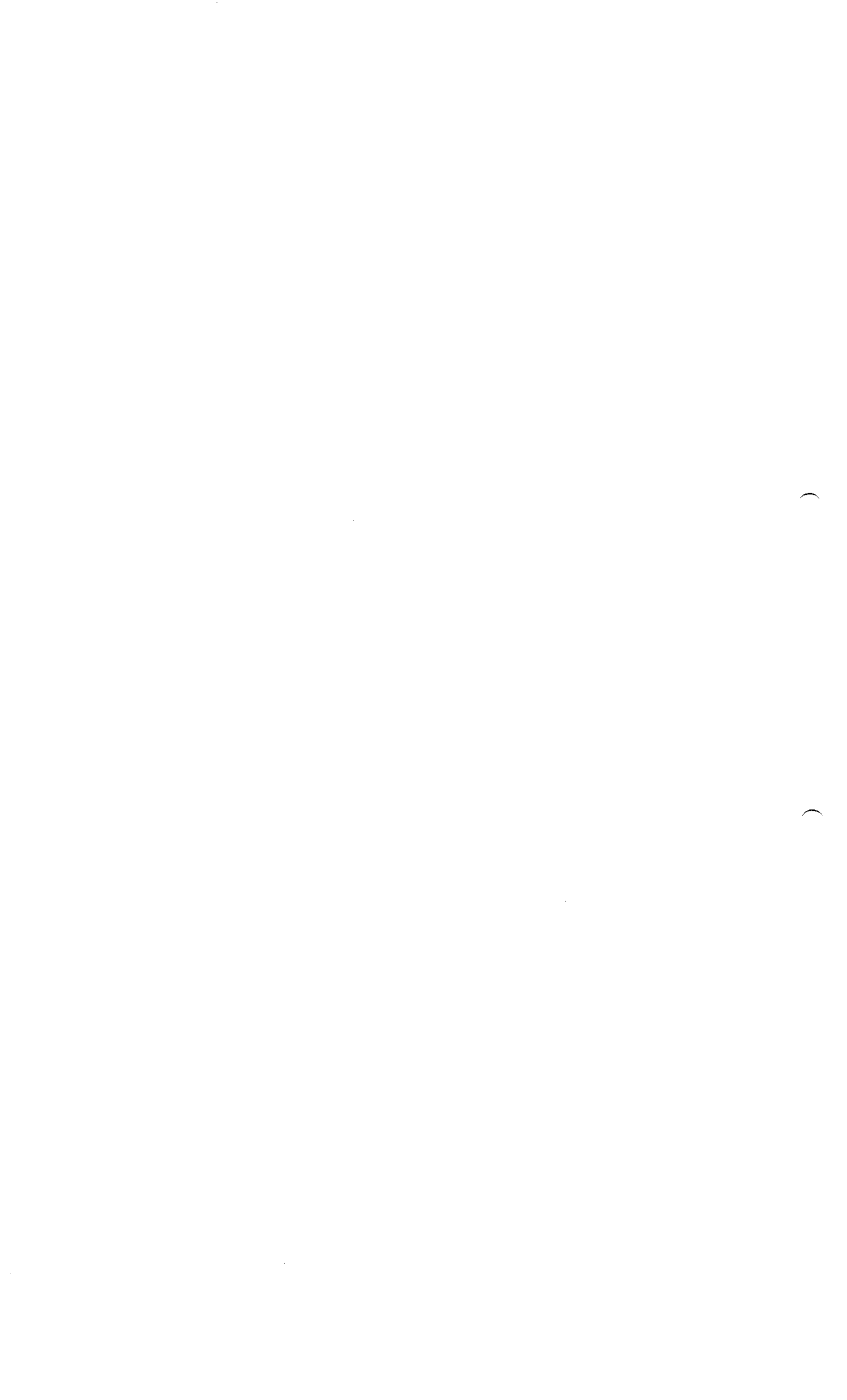


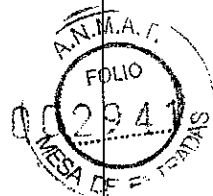
Tabla 14: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tanque de acero inoxidable para el lote FA091845

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T3 meses	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses
Aspecto	Solución límpida, incolora.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Medición del pH	6,5 - 7,5	6,92	7,08	7,12	7,06	7,03	7,09	7,07
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200\text{ }\mu\text{g/mL}$	50,21	48,51	37,62	48,33	44,92	44,71	42,13
Contenido de endotoxinas bacterianas	$\leq 1000\text{ UI/mL}$	<0,50	NR*	NR	NR	NR	NR	0,89
Prueba de esterilidad bacteriana y fungica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple.
Contenido de antígeno D (líneas paralelas)								
- Tipo 1	[280 - 520] UD/mL.	405	414	410	377	396	386	393
- Tipo 2	[56 - 104] UD/mL	81,4	81,7	90,9	81,9	83,6	80,7	78,7
- Tipo 3	[224 - 416] UD/mL.	313	307	345	314	328	310	288

* NR equivalente a no realizada.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
Vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero a granel

Tabla 15: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $\pm 5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ en un tanque de acero inoxidable para el lote FA093084

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T3 meses	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses
Aspecto	Solución límpida, incolora.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Medición del pH	6,5 - 7,5	7,10	7,04	6,96	7,05	7,09	7,02	7,05
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200 \mu\text{g/mL}$	51,45	48,51	50,31	48,90	48,09	47,80	46,97
Contenido de endotoxinas bacterianas	$\leq 1000 \text{ UI/mL}$	<0,50	NR*	NR	NR	NR	NR	<0,50
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple.
Contenido de antígeno D (líneas paralelas)	[280 - 520] UD/mL	372	378	399	396	404	384	434
- Tipo 1	[56 - 104] UD/mL	82,8	81,1	84,0	84,2	88,4	82,0	89,1
- Tipo 2	[224 - 416] UD/mL	302	312	330	316	327	324	321
- Tipo 3								

* NR equivalente a no realizada.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
SUPERVISOR
SANOFI PASTEUR S.A.

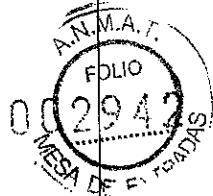




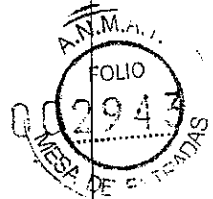
Tabla 16: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un tanque de acero inoxidable para el lote FA098294

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T3 meses	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses
Aspecto	Solución límpida, incolora.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Medición del pH	6,5 - 7,5	7,17	7,05	7,07	7,02	7,09	7,11	7,07
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200\text{ }\mu\text{g/mL}$	51,24	49,78	47,83	49,53	49,32	49,67	47,56
Contenido de endotoxinas bacterianas	$\leq 1000\text{ UI/mL}$	$< 0,5$	NR*	NR	NR	NR	NR	$< 0,5$
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple.
Contenido de antígeno D (líneas paralelas)								
- Tipo 1	[280 - 520] UD/mL.	404	383	408	404	402	407	396
- Tipo 2	[56 - 104] UD/mL	83,3	81,8	82,0	83,2	80,9	83,9	79,0
- Tipo 3	[224 - 416] UD/mL.	315	320	320	312	309	315	325

NR equivalente a no realizada.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.







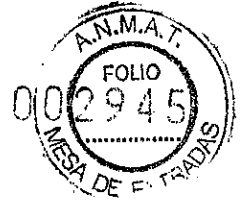
3.2.S.6

Sistema de Cierre del Envase - PRP-T


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



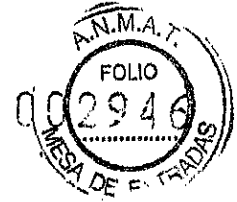


Sección 3.2.S.6 - Sistema de cierre del envase

Índice


Lista de tablas	2
1 Acondicionamiento primario	3
1.1 Identidad de los materiales de construcción	3
1.2 Especificaciones.....	3
2 Acondicionamiento secundario	3
3 Idoneidad.....	3






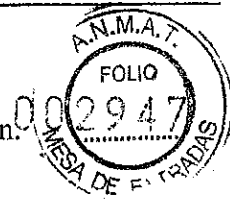
Lista de tablas

Tabla 1: Composición del sistema de cierre del envase utilizado para almacenar el granel.....3


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





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

1 Acondicionamiento primario

1.1 Identidad de los materiales de construcción

Se utilizan matraces de polipropileno para acondicionar el granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus* b. En la tabla 1 se presenta un panorama de la composición del sistema de cierre del envase.

Tabla 1: Composición del sistema de cierre del envase utilizado para almacenar el granel

Parte del sistema de cierre del envase	Material de construcción
Frascos	Polipropileno
Sellos de cierre	Polipropileno

1.2 Especificaciones

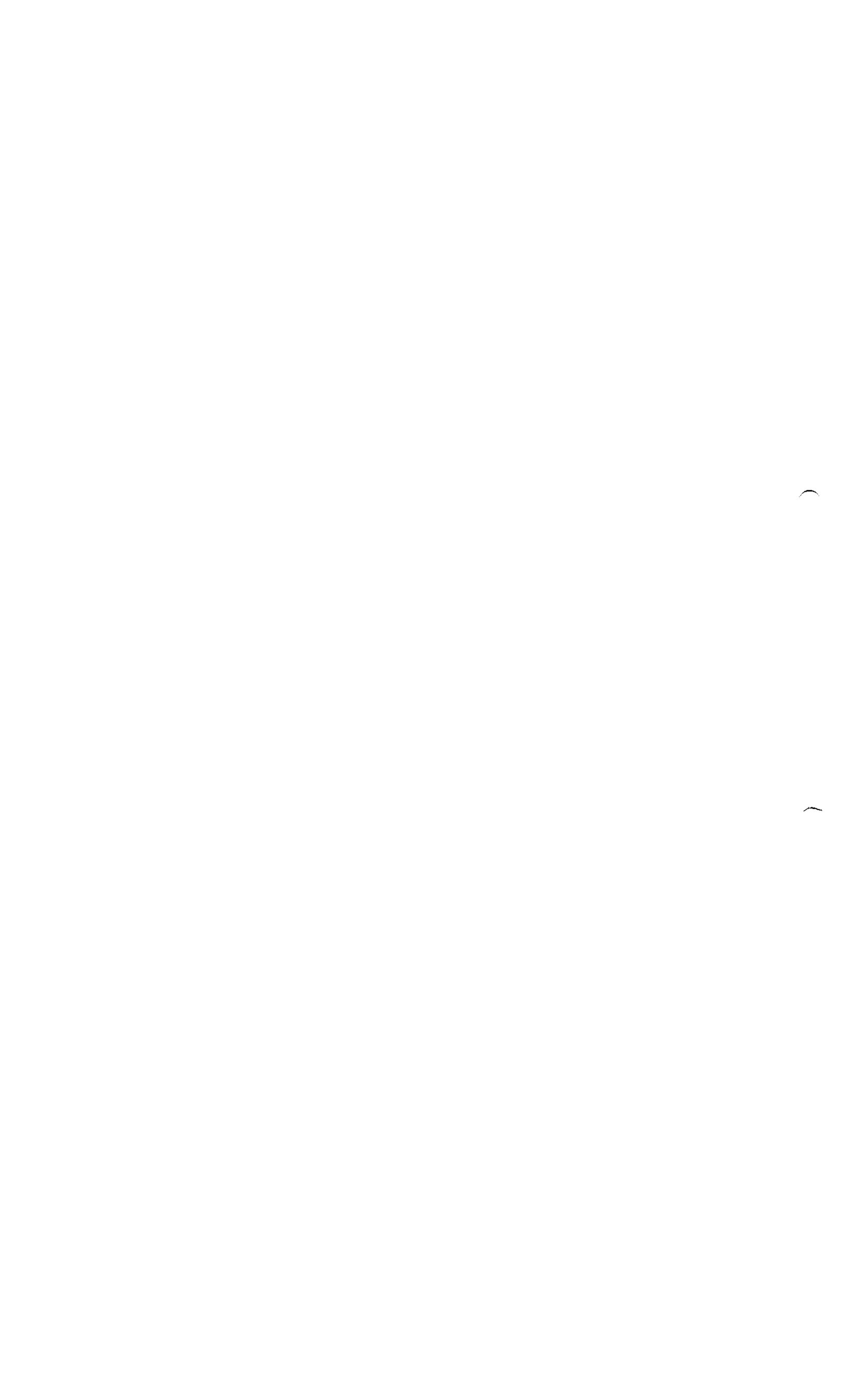
El polipropileno cumple con las normativas de contacto con alimentos.

2 Acondicionamiento secundario

Cada matraz de polipropileno se almacena en una bolsa de aluminio.

3 Idoneidad

La idoneidad del sistema de cierre del envase para almacenar el granel polisacárido conjugado de *Haemophilus* b quedó demostrada por los estudios de estabilidad (consulte la sección 3.2.S.7.1. Resumen de estabilidad y conclusiones y 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad).



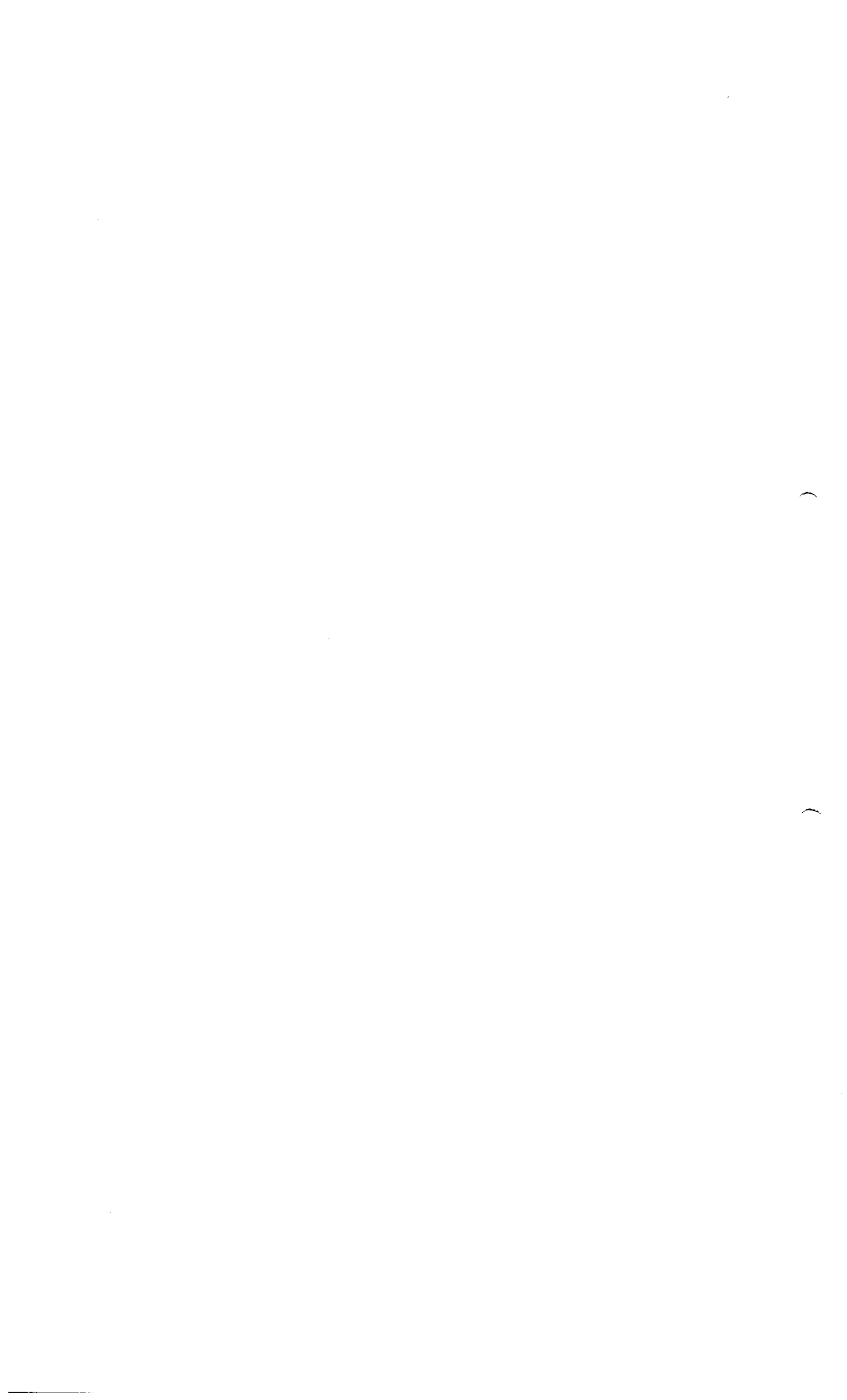


3.2.S.7.1

Resumen y Conclusiones de Estabilidad - PRP-T


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

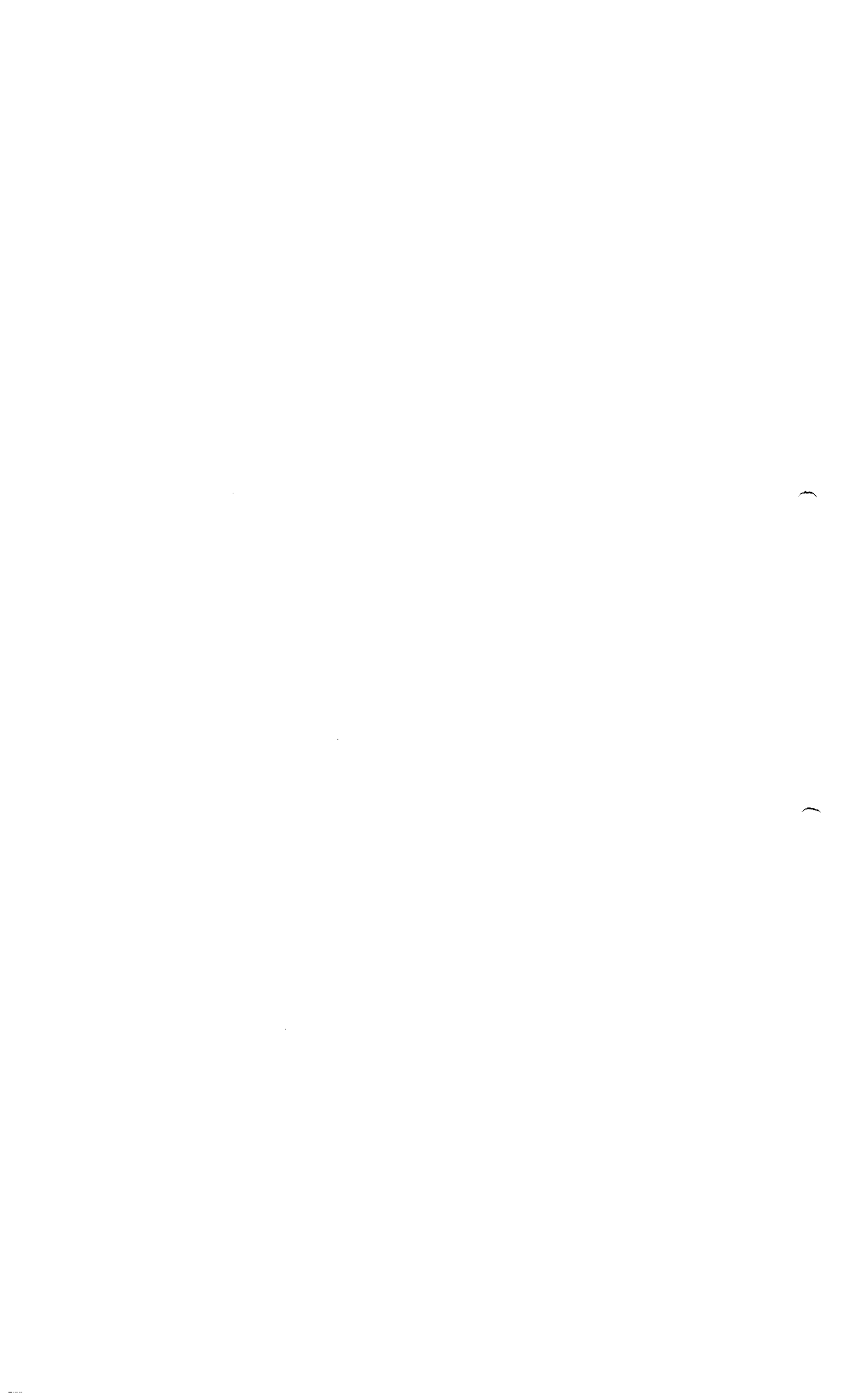




Sección 3.2.S.7.1 - Resumen y conclusiones de estabilidad

Índice

Lista de tablas	3
1 Introducción	4
2 Protocolo del estudio	8
2.1 Lotes estudiados.....	8
2.1.1 Estudio de estabilidad 1: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 2400 L de PTP	8
2.1.2 Estudio de estabilidad 2: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP y PRP no reprocesado.....	8
2.1.3 Estudio de estabilidad 3: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP y PRP reprocesado.....	9
2.1.4 Estudio de estabilidad 4: Estudio complementario de estabilidad realizado en lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP y PRP no reprocesado.....	9
2.1.5 Estudio de estabilidad 5: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP en condiciones aceleradas.....	10
2.2 Parámetros estudiados y criterios de aceptación.....	10
2.3 Fundamentación de la selección de pruebas y justificación de los criterios de aceptación	12
2.3.1 Estudio de estabilidad 1: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de fermentación de 2400 L de PTP	12
2.3.2 Estudios de estabilidad 2 y 3: PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP y PRP no reprocesado y procesado.....	13
2.3.3 Estudio de estabilidad 4: Estudio complementario de estabilidad realizado con PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP	14
2.3.4 Estudio de estabilidad 5: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP en condiciones aceleradas.....	14
3 Resultados	15
3.1 Estudio de estabilidad 1: Lotes de PRP-T elaborados con el tamaño de lote industrial de fermentación de 2400 L de PTP.....	15





3.2 Estudios de estabilidad previos realizados con PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP.....


3.2.1 Estudio 2: PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP y PRP no reprocesado..... 15

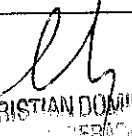
3.2.2 Estudio 3: PRP-T elaborado con PRP reprocesada y con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP 17

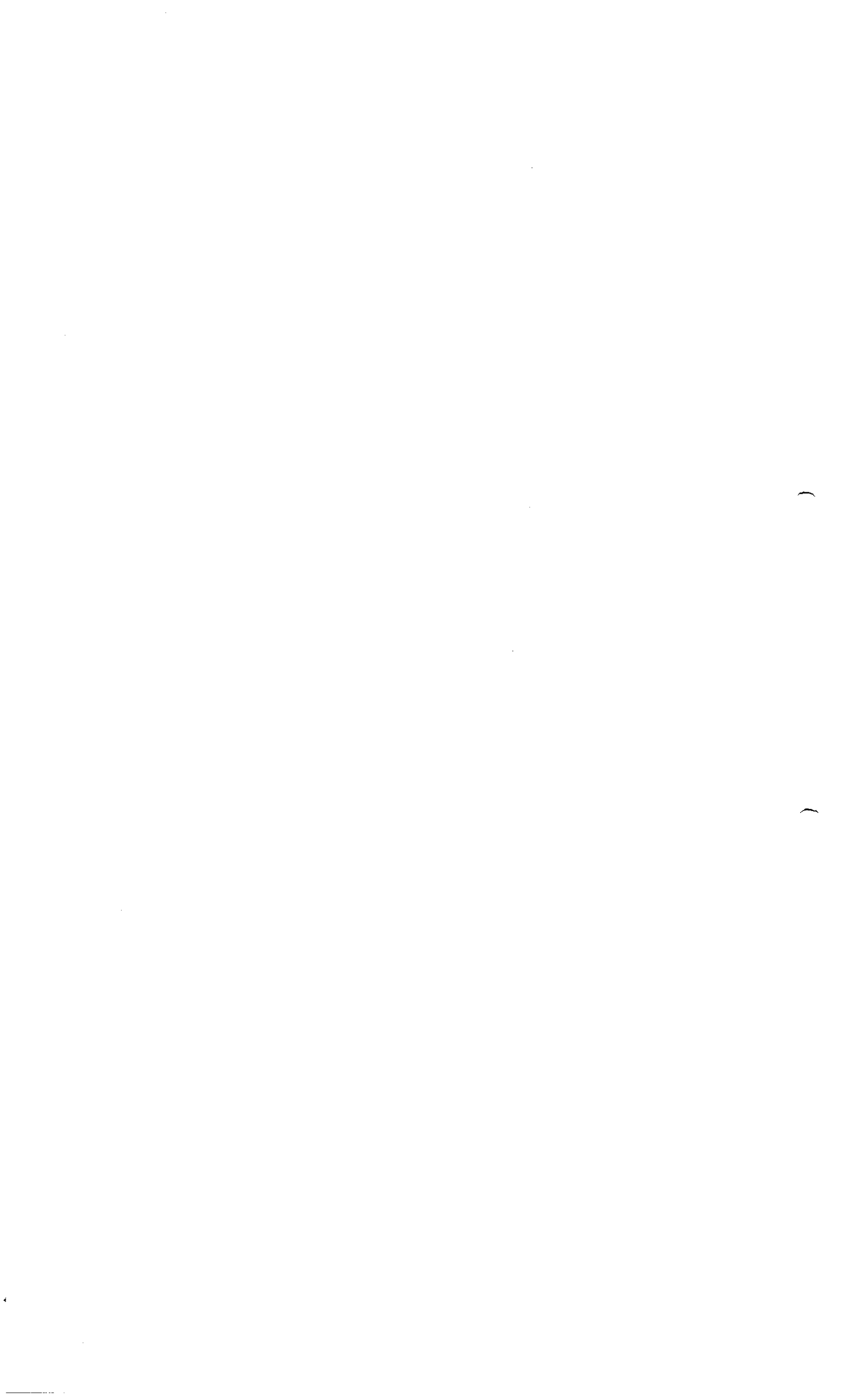
3.2.3 Estudio 4: Estudio complementario de estabilidad realizado en el PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de 1200 L de PTP y PRP no reprocesado..... 17

3.2.4 Estudio 5: Estudio de estabilidad realizado con PRP-T elaborado con el tamaño de lote industrial de fermentación de 1200 L de PTP en condiciones aceleradas..... 18

4 Conclusión..... 19


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

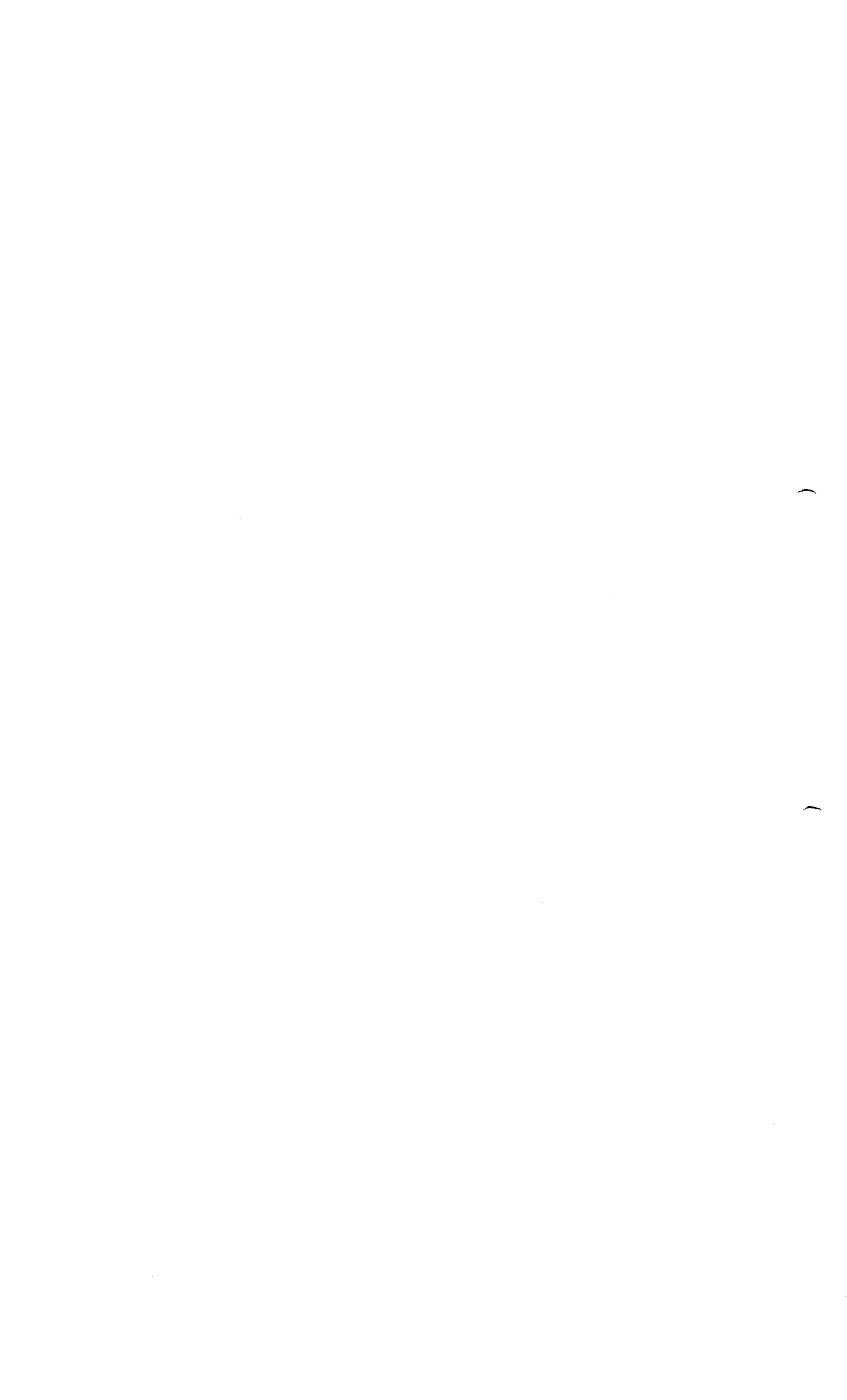

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

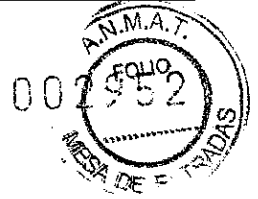




Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad5
Tabla 2: Panorama de las pruebas realizadas durante los estudios de estabilidad7
Tabla 3: Descripción de los lotes de PRP-T utilizados en el estudio 18
Tabla 4: Descripción de los lotes de PRP-T utilizados en el estudio 29
Tabla 5: Descripción de los lotes de PRP-T utilizados en el estudio 39
Tabla 6: Descripción de los lotes de PRP-T del estudio complementario de estabilidad utilizados en el estudio 4.....10
Tabla 7: Métodos de prueba y criterios de aceptación10





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

1 Introducción

Esta sección describe los estudios de estabilidad realizados con el granel de polisacárido conjugado de *Haemophilus b* (PRP-T)

Se llevaron a cabo cinco estudios de estabilidad con el fin de documentar y respaldar la vida útil del principio activo:

- Estudio 1: realizado con 3 lotes de PRP-T, elaborados con el proceso actual; es decir, PTP proveniente del lote de tamaño industrial de 2400 L, almacenado en condiciones de largo plazo a $\leq -35\text{ °C}$ durante 36 meses.
- Estudio 2: realizado con 3 lotes de PRP-T, elaborados con PTP proveniente del lote de tamaño industrial de 1200 L y con PRP reprocesado, almacenado en condiciones de largo plazo a $\leq -35\text{ °C}$ durante 36 meses.
- Estudio 3: realizado con 3 lotes de PRP-T, elaborados con PTP proveniente del lote de tamaño industrial de 1200 L y con PRP reprocesado (vea la sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y control del proceso), almacenado en condiciones de largo plazo a $\leq -35\text{ °C}$ durante 36 meses.
- Estudio 4: estudio complementario realizado con 3 lotes de PRP-T, elaborados con PTP proveniente del lote de tamaño industrial de 1200 L y con PRP reprocesado, almacenado en condiciones de largo plazo a $\leq -35\text{ °C}$ durante 36 meses para validar la esterilidad y respaldar la vida útil.
- Estudio 5: realizado con 6 lotes de PRP-T, elaborados con PTP proveniente del lote de tamaño industrial de 1200 L, almacenado en condiciones aceleradas a $+22\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 24 meses y a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 24 meses.

El tamaño del lote industrial de fermentación de 1200 L respalda una vida útil de 36 meses, pero ya no se utiliza. Ha sido reemplazado por un tamaño de lote industrial de fermentación de 2400 L (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración).

Todos los estudios de estabilidad se han completado.

Los detalles de estos estudios de estabilidad se resumen en la tabla 1 y en la tabla 2. Las pruebas analíticas y los criterios de aceptación presentados fueron los que estaban en vigor al momento de iniciar los estudios de estabilidad.

