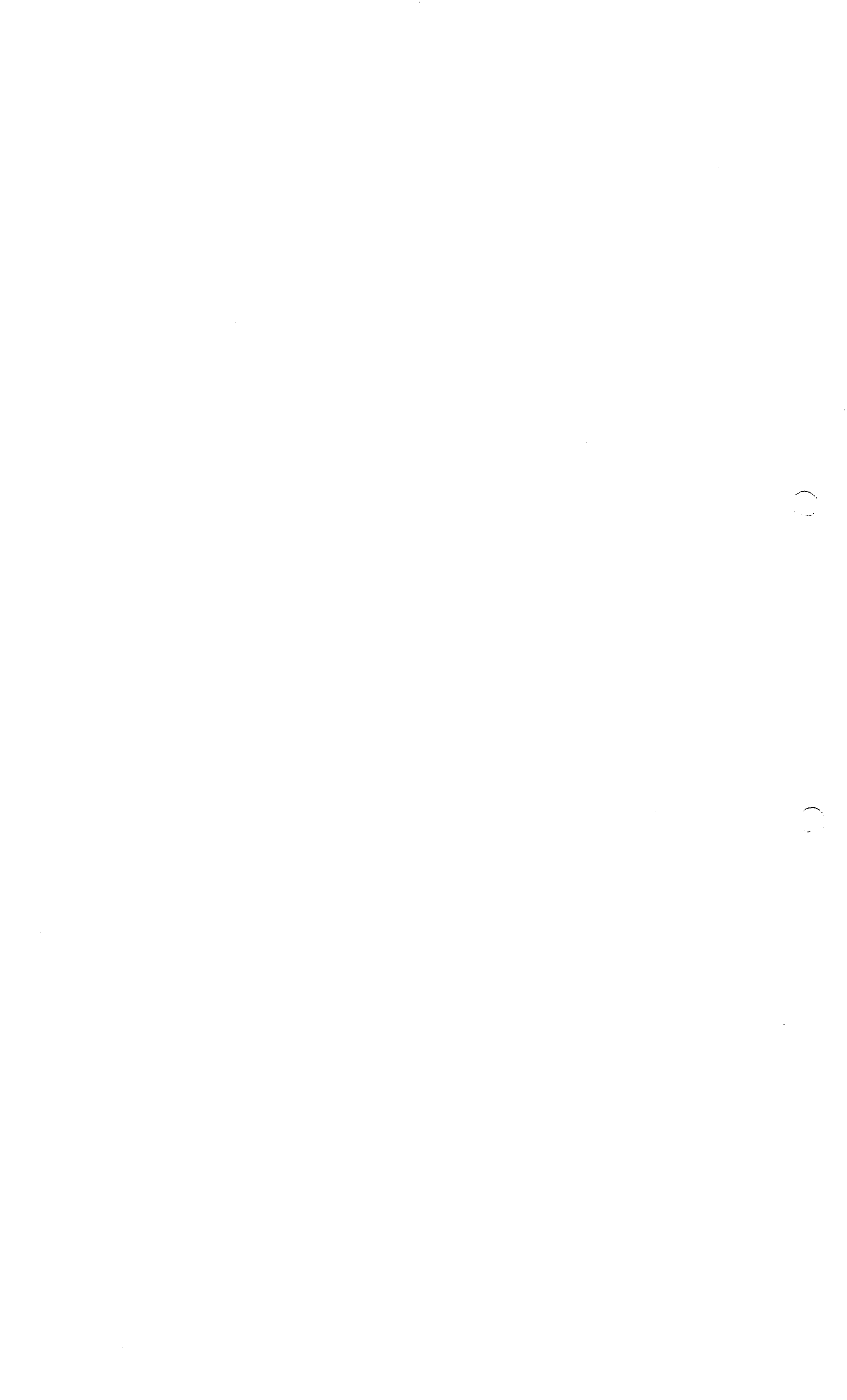


4^o CUERPO



22767-11-1





7 Estabilidad

7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

7.1.1 Protocolo del estudio

Los estudios de estabilidad del intermedio PRP-AH se resumen en la tabla 32.

Tabla 32: Panorama de los estudios de estabilidad del PRP-AH

	Polisacárido-AH activado de <i>Haemophilus</i> (PRP-AH)	
Objetivo	Avalar la vida útil del PRP-AH a $\leq -35^{\circ}\text{C}$	Confirmar la vida útil del PRP a $\leq -35^{\circ}\text{C}$ para los lotes de PRP reprocesados (vea la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación)
Pruebas	Contenido de cianuro residual (análisis cuantitativo)* Contenido de polisacárido (contenido de fósforo) Porcentaje de ADH unida al polisacárido Proporción de ADH libre/ADH total Distribución del tamaño molecular Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Contenido de cianuro residual (análisis cuantitativo)* Contenido de polisacárido (contenido de fósforo) Porcentaje de ADH unida al polisacárido Proporción de ADH libre/ADH total Distribución del tamaño molecular Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b
Diseño del estudio	Número de lotes: 3 Estudio a $\leq -35^{\circ}\text{C}$ Calendario (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18 y T24	Número de lotes: 3 Estudio a $\leq -35^{\circ}\text{C}$ Calendario (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18 y T24
Estado	Completado	Completado

* Método analítico vigente en el momento del estudio. Este método analítico se describe en el capítulo 8.3.

7.1.2 Diseño del estudio

La estabilidad de los tres lotes de polisacárido-AH activado de *Haemophilus* (PRP-AH) se evalúa analizando el producto almacenado a $\leq -35^{\circ}\text{C}$ durante un período de 24 meses. Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 33.



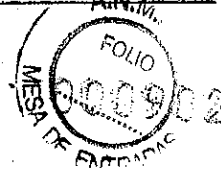


Tabla 33: Información general del producto de los lotes de PRP-AH

Nombre del producto	Polisacárido-AH activado de <i>Haemophilus</i>		
Número de lote	FA023616 24 sep. 1999	FA023617 24 sep. 1999	FA023666 01 oct. 1999
Tipo de lote	Lotes industriales		
Envase	Viales de vidrio llenados para imitar las condiciones normales de almacenamiento.		
Vida útil	24 meses a ≤ -35 °C		

La estabilidad de los tres lotes de polisacárido-AH activado de *Haemophilus* (PRP-AH) obtenido a partir del PRP se evalúa analizando el producto almacenado a ≤ -35 °C durante un período de 24 meses. Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 34.

Tabla 34: Información general del producto de los lotes de PRP-AH obtenidos a partir de PRP reprocesado

Nombre del producto	Polisacárido-AH activado de <i>Haemophilus</i>		
Número de lote	FA005263 26 feb. 1999	FA007600 05 mar. 1999	FA007602 05 mar. 1999
Tipo de lote	Lotes industriales		
Envase	Viales de vidrio llenados para imitar las condiciones normales de almacenamiento.		
Vida útil	24 meses a ≤ -35 °C		

7.1.3 Pruebas seleccionadas y criterios de aceptación

Las pruebas seleccionadas corresponden a las que se aplican para el control de liberación.

Los criterios de aceptación corresponden a los que se presentan en el capítulo 1, a excepción del porcentaje de ADH unida (1,4 a 2,6 %) y de la distribución del tamaño molecular (porcentaje de polisacárido eluido antes de K_D de 0,20 inferior o igual al 15 % y K_D incluido entre el 0,40 y el 0,60).

El criterio de aceptación para el porcentaje de ADH unida está relacionado con la humedad residual determinada en la etapa del PRP. Los lotes de PRP-AH almacenados en estos estudios de estabilidad se elaboraron a partir del PRP preparado cuando se utilizaba la determinación de la humedad residual mediante termogravimetría, antes de los métodos de Karl Fisher y CG (controles durante el proceso del PRP, vea la sección 3.2.S.2.2 Cultivo celular y cosecha). Como los lotes de PRP-AH almacenados se fabricaron a partir del PRP preparado antes de este cambio, los criterios de aceptación afectados por la modificación no se modificaron en los estudios de estabilidad.

El criterio de aceptación para la distribución del tamaño molecular corresponde al criterio que se aplica con el método inicial mediante LP-SEC, ya que los estudios de estabilidad se realizaron con este método.

0

0



7.1.4 Procedimientos analíticos

Los procedimientos analíticos utilizados en los estudios de estabilidad del PRP se presentan en el capítulo 2, excepto:

- La distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC; el procedimiento analítico aplicado para este método se presenta en el capítulo 8,
- El contenido de ADH libre mediante colorimetría; el procedimiento analítico aplicado corresponde al método inicial que se proporciona en el capítulo 8. No se modificaron los métodos para calcular la proporción de ADH libre/ADH total ni el porcentaje de ADH unida.
- El contenido de cianuro residual; el procedimiento analítico aplicado corresponde al método inicial que se proporciona en el capítulo 8.

Los datos de validación de los procedimientos analíticos se presentan en el capítulo 2, excepto la distribución del tamaño molecular mediante LP-SEC, el contenido de ADH libre mediante colorimetría y el contenido de cianuro residual, cuyos datos de validación se presentan en el capítulo 8.

7.1.5 Discusiones

- PRP-AH elaborado con PRP no reprocesado

El contenido de polisacárido, el cianuro residual, la ADH unida a polisacárido, la proporción ADH libre/ADH total y el K_D del polisacárido, que se considera el principal parámetro que indica estabilidad, permanecen estables sin tendencia estadística observada cuando se almacena el PRP-AH durante 24 meses a ≤ -35 °C.

El porcentaje de polisacárido eluido antes de K_D 0,20 es levemente inferior para el lote FA023666 que para los otros dos. Se señala un aparente incremento del polisacárido eluido antes de K_D 0,20 para los tres lotes. Este aumento es notable entre T0 y los 3 meses, y parece ser menos importante entre los 3 y los 24 meses. El análisis estadístico realizado en los datos de los tres lotes entre los 3 y los 24 meses no muestra una tendencia que confirme la observación anterior.

Este aumento aparente no se esperaba, ya que el K_D (coeficiente de partición, es decir, la estimación del tamaño molecular medio) no se modificó durante todo el estudio. Además, durante el proceso de elaboración el tamaño de PRP-AH se redujo en comparación con el PRP debido al tratamiento básico y a que la fracción del polisacárido de alto peso molecular debe ser baja (< 15 %). Se podría suponer la presencia de agregados en el PRP-AH estudiado, así como la variabilidad del método (vea los coeficientes de variación para la repetibilidad y las precisiones intermedias que se obtuvieron a partir de la validación de la precisión al final de esta sección). Los tres lotes de PRP-T preparados a partir de estos lotes de PRP-AH elaborados hace un año son muy similares en cuanto a los parámetros fisicoquímicos y, especialmente, para la distribución del tamaño molecular (% de polisacárido antes de K_D 0,20 = 76,8 - 73,2 - 76,5%). Por lo tanto, la pequeña diferencia de la distribución del tamaño molecular entre los tres lotes de PRP-AH no afectó la calidad del PRP-T conjugado.

()

()



Con base en estos datos de estabilidad, el polisacárido activado de *Haemophilus* (PRP-AH) se puede considerar estable durante 24 meses a ≤ -35 °C. Esto respalda una vida útil de 24 meses a ≤ -35 °C.

- PRP-AH elaborado con PRP reprocesado

El contenido de polisacárido, el cianuro residual, la proporción de ADH libre/ADH total, el K_D del polisacárido y el porcentaje de polisacárido eluido antes de K_D de 0,20 se mantuvieron estables sin tendencia estadística observada cuando el PRP-AH se almacena durante 24 meses a ≤ -35 °C.

Se observa un leve aumento del porcentaje de ADH unida a polisacárido (regresión estadísticamente significativa en los tres lotes con una pendiente común) durante el almacenamiento a ≤ -35 °C. No obstante, todos los resultados obtenidos para este parámetro al igual que el límite de confianza superior del valor previsto a 24 meses (2,10 %) se mantuvieron dentro de los criterios de aceptación.

Con base en estos datos de estabilidad, el polisacárido activado de *Haemophilus* (PRP-AH) elaborado a partir del PRP reprocesado se puede considerar estable durante 24 meses a ≤ -35 °C.

7.1.6 Conclusión

Los resultados obtenidos en el PRP-AH permiten respaldar una vida útil de 24 meses a ≤ -35 °C, y demuestran que el uso del PRP reprocesado no afecta la calidad del producto.

7.2 Datos de estabilidad

7.2.1 PRP-AH elaborado con PRP no reprocesado

Los resultados obtenidos para los 3 lotes se presentan en la tabla 35, en la tabla 36 y en la tabla 37.



Tabla 35: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ 35 °C: Lote FA023616

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Contenido de cianuro residual	≤ 5 µg/mL	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Para cálculo	13,39	13,19	13,03	12,70	13,00	13,20	13,10
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	1,4 - 2,6 % p/p	1,85	2,05	No válido	2,05	2,14	1,93	2,06
Proporción de ADH libre/ADH total	$< 0,1$	0,019	0,034	No válido	0,039	0,030	0,056	0,031
Distribución del tamaño molecular								
Polisacárido eluido antes de K_D 0,20	≤ 15 %	3,60	9,91	9,44	13,37	9,64	R1: 17,92† R2: 12,46 R3: 11,97	14,15
K_D del polisacárido	0,40 - 0,60	0,45	0,48	Cancelado	0,46	0,48*	0,47†	0,46
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

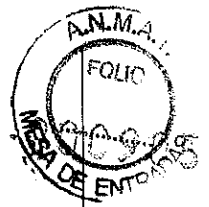
Prueba realizada a los 14 meses

Prueba realizada a los 20 meses

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA GENERAL
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

KA_0302398



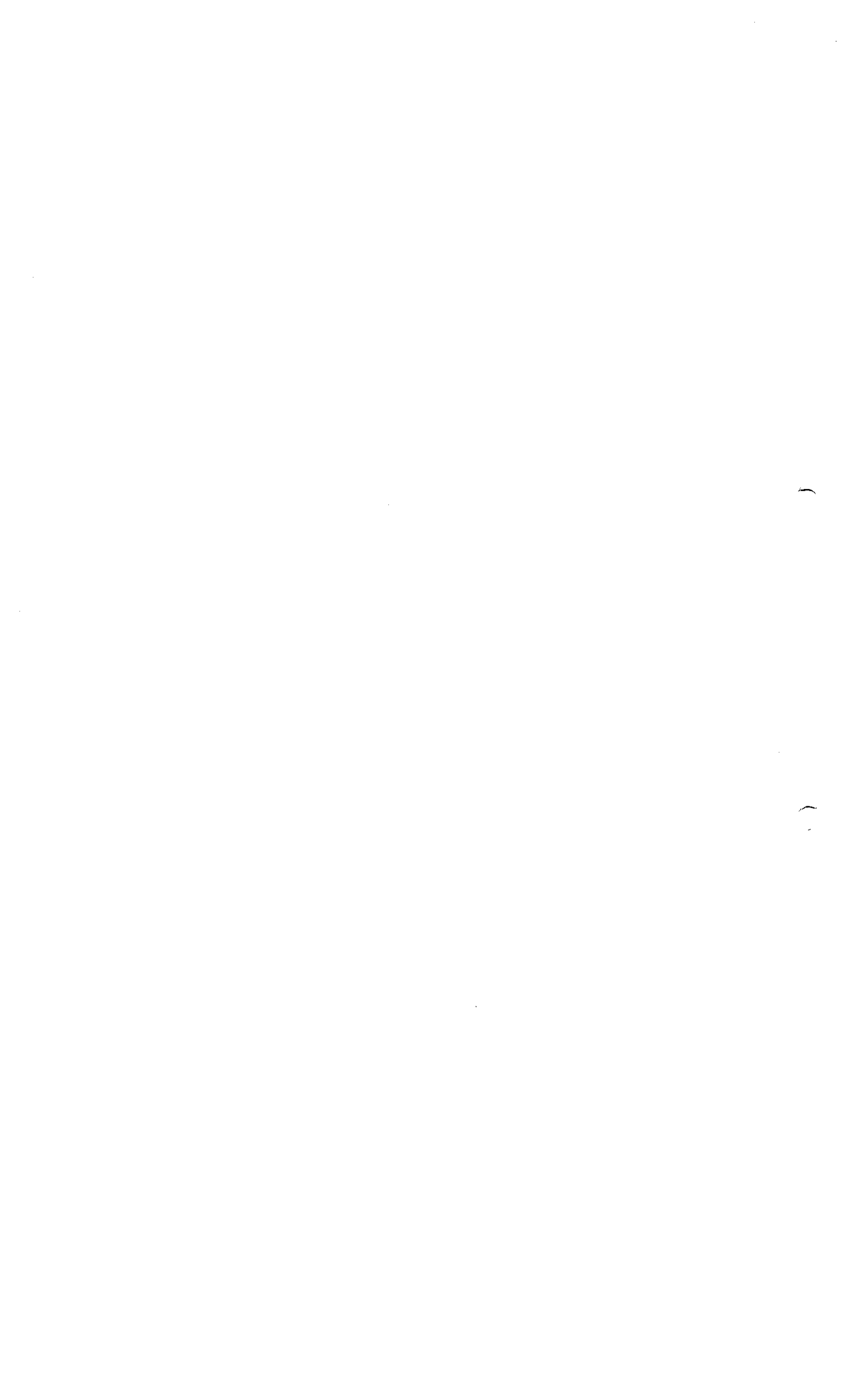


Tabla 36: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ 35 °C: Lote FA023617

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Contenido de cianuro residual	≤ 5 µg/mL	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Para cálculo	13,14	13,26	13,10	12,90	12,90	13,20	12,80
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	1,4 - 2,6% p/p	1,69	2,02	1,96	1,93	2,06	1,90	1,93
Proporción de ADH libre/ADH total	$< 0,1$	0,056	0,027	0,035	0,053	0,036	0,025	0,061
Distribución del tamaño molecular	≤ 15 %	7,50	11,53	10,75	11,36	R1: 20,52 R2: 14,53 R3: 12,37	25,05*	12,12
Polisacárido eluido antes de K_D 0,20	0,40 - 0,60	0,44	0,46	0,48	0,46	0,45; 0,45; 0,46	0,45	0,46
K_D del polisacárido	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

No se pudo efectuar la prueba nuevamente debido a la falta de muestras restantes

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

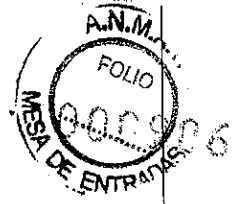




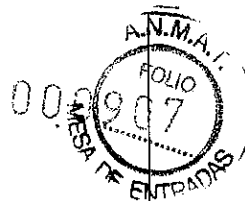
Tabla 37: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP no reprocesado, almacenado a ≤ 35 °C: Lote FA023666

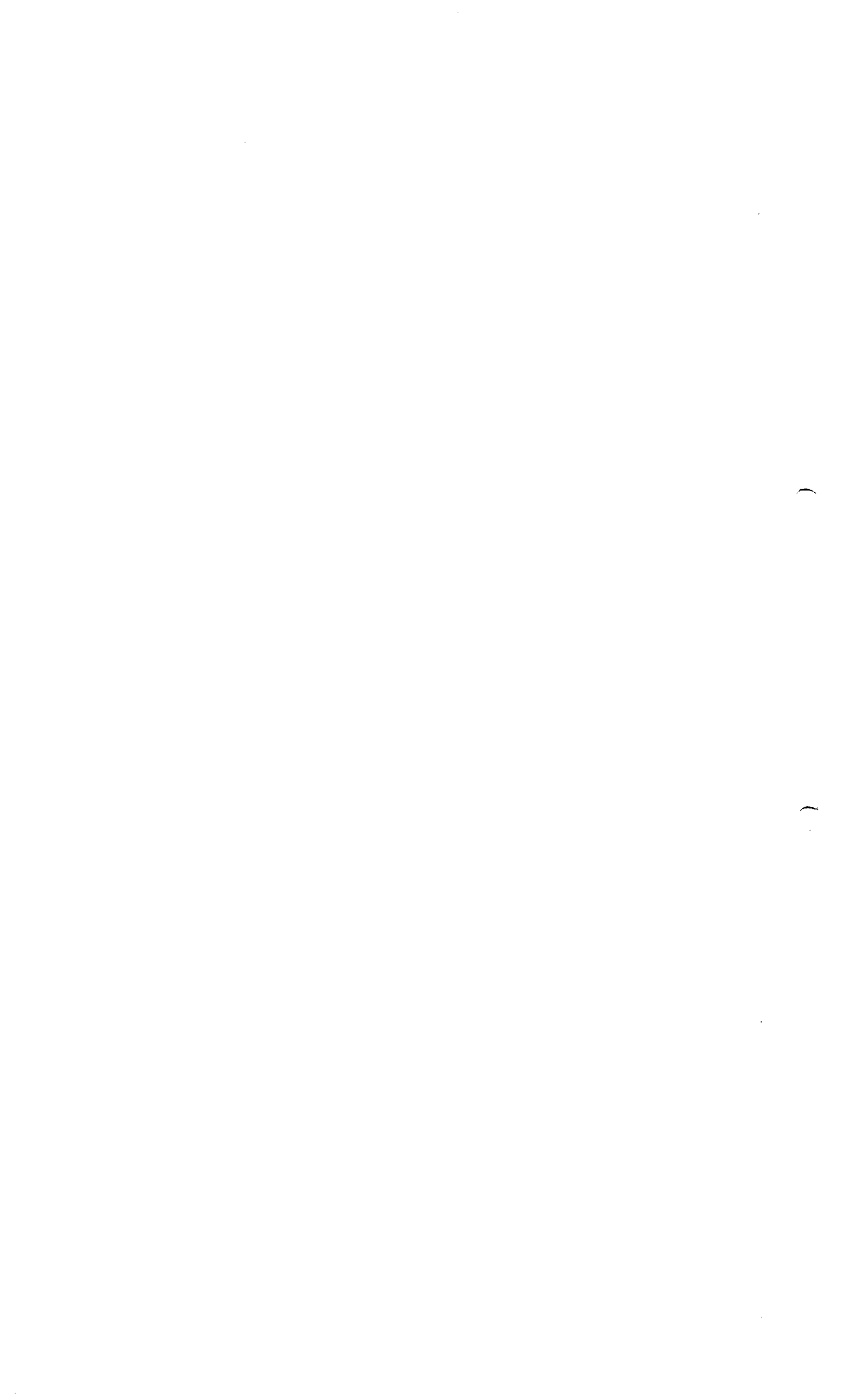
Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Contenido de cianuro residual	≤ 5 µg/mL	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Para cálculo	13,19	13,49	13,30	13,30	13,00	12,90	13,30
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	1,4 - 2,6% p/p	1,89	2,17	2,13*	2,08	2,19	2,10	2,03
Proporción de ADH libre/ADH total	$< 0,1$	0,033	0,007	0,006*	0,032	0,006	0,026	0,034
Distribución del tamaño molecular	≤ 15 %	2,66	1,66	1,72	2,10	2,58	5,65	5,09
Polisacárido eluido antes de K_D 0,20	0,40 - 0,60	0,47	0,50	0,50	0,50	0,48	0,48	0,48
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

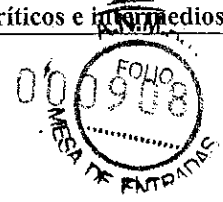
* Prueba realizada a los 7 meses

ROXANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







7.2.2 PRP-AH elaborado con PRP reprocesado

Los resultados obtenidos para los 3 lotes se presentan en la tabla 38, en la tabla 39 y en la tabla 40.

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

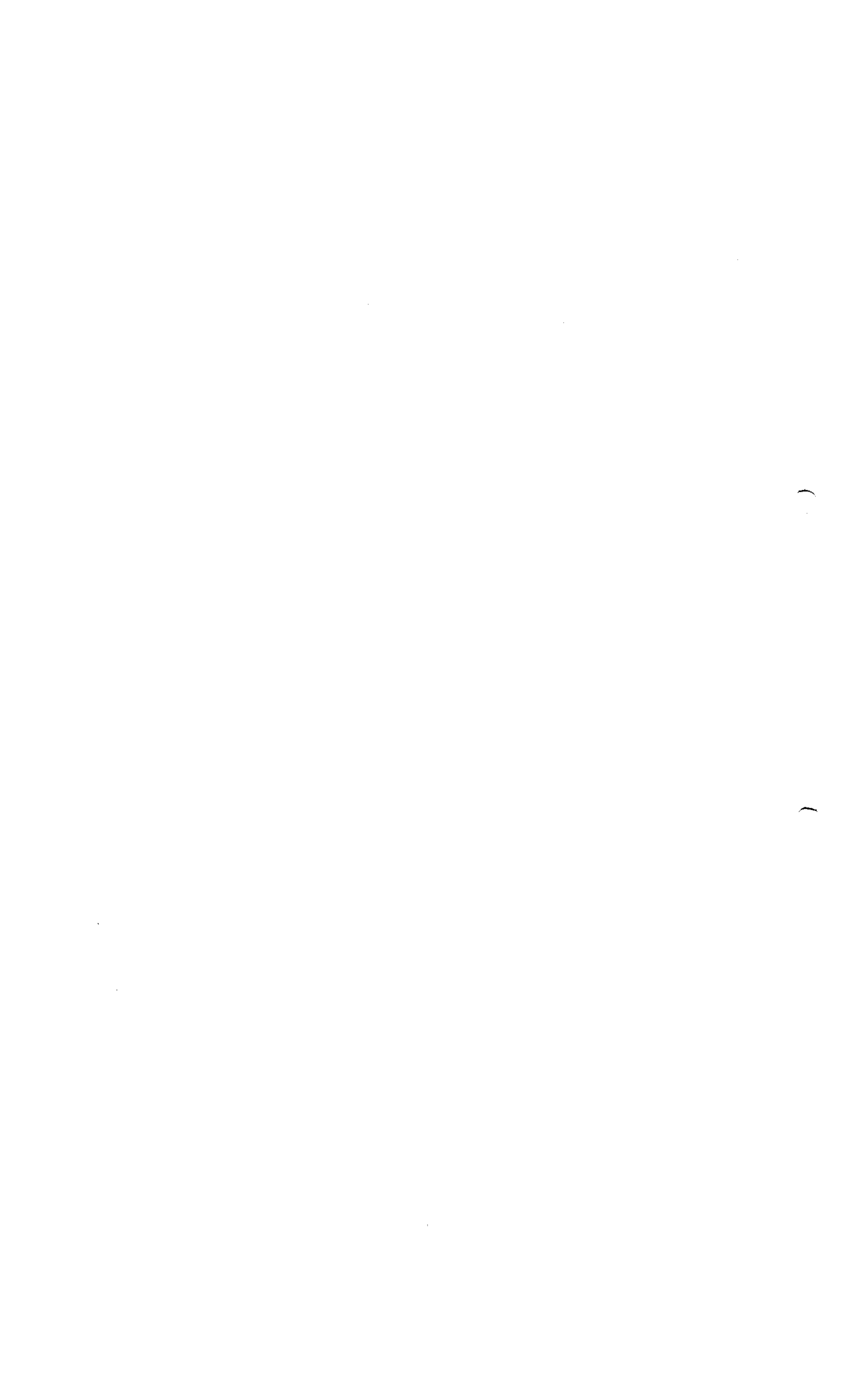


Tabla 38: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP reprocesado, almacenado a ≤ 35 °C: Lote FA005263

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Contenido de cianuro residual	≤ 5 µg/mL	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Para cálculo	13,14	12,69	13,28	11,89	13,20	13,40	13,20
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	1,4 - 2,6% p/p	1,82	1,90	No válido	1,93	1,85	1,89	2,03
Proporción de ADH libre/ADH total	$< 0,1$	0,051	0,100	No válido	0,093	0,091	0,100	0,064
Distribución del tamaño molecular								
Polisacárido eluido antes de K_D 0,20	≤ 15 %	3,64	4,92	No válido	5,31	4,92	4,43	5,46
K_D del polisacárido	0,40 - 0,60	0,50	0,50	0,48*	0,43	0,47	0,48	0,45
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

* Prueba realizada a los 7 meses


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

0302398

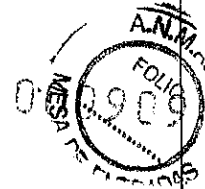




Tabla 39: Resultados de estabilidad para el PRP-AH elaborado a partir de PRP reprocesado, almacenado a $\leq 35^{\circ}\text{C}$: Lote FA007600

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Contenido de cianuro residual	$\leq 5 \mu\text{g/mL}$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$	$< 0,004$
Contenido de polisacárido (contenido de fósforo)	Para cálculo	12,35	12,53	11,43	12,75	12,94	11,60	13,20
Porcentaje de ADH unida al polisacárido	1,4 - 2,6% p/p	1,83	1,69	1,84	1,92	1,95	2,08	1,94
Proporción de ADH libre/ADH total	$< 0,1$	0,019	0,072	0,068	0,060	0,034	0,032	0,047
Distribución del tamaño molecular				*		†		
Polisacárido eluido antes de $K_D 0,20$	$\leq 15\%$	1,77	8,64	4,91	6,79	4,75	3,23	6,64
K_D del polisacárido	0,40 - 0,60	0,51	0,51	0,44	0,43	0,49	0,50	0,46
Prueba de identificación de <i>Haemophilus</i> tipo b	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo

* Primera prueba inválida, segunda prueba realizada a los 7,5 meses

Prueba realizada a los 16 meses

† ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.

