



## 2 Pasos críticos

### 2.1 Descripción de los pasos críticos

#### 2.1.1 Elaboración del producto final a granel

La elaboración del producto final a granel consta de dos pasos clave:

- La esterilización de los componentes del producto final a granel, que incluye:
  - Esterilización con vapor de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio;
  - Filtración esterilizante de los excipientes y de los principios activos (excepto los componentes preadsorbidos: toxoide pertúsico purificado (PTxd) y hemaglutinina filamentosa purificada (FHA), que se introducen asépticamente);
- El proceso de mezcla.

Estos dos pasos clave son críticos para los atributos de calidad de la vacuna como se explica a continuación.

##### 2.1.1.1 Esterilización de los componentes del producto final a granel

- Esterilización con vapor de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio

Como la suspensión de gel de hidróxido de aluminio no se puede filtrar en una membrana de 0,22  $\mu\text{m}$ , la suspensión de gel se esteriliza con vapor utilizando los parámetros del ciclo de esterilización establecidos para asegurar  $F_0 > 15$  y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$ .

Este paso es crítico para la calidad microbiana de la vacuna.

- Filtración esterilizante de los excipientes y de los principios activos

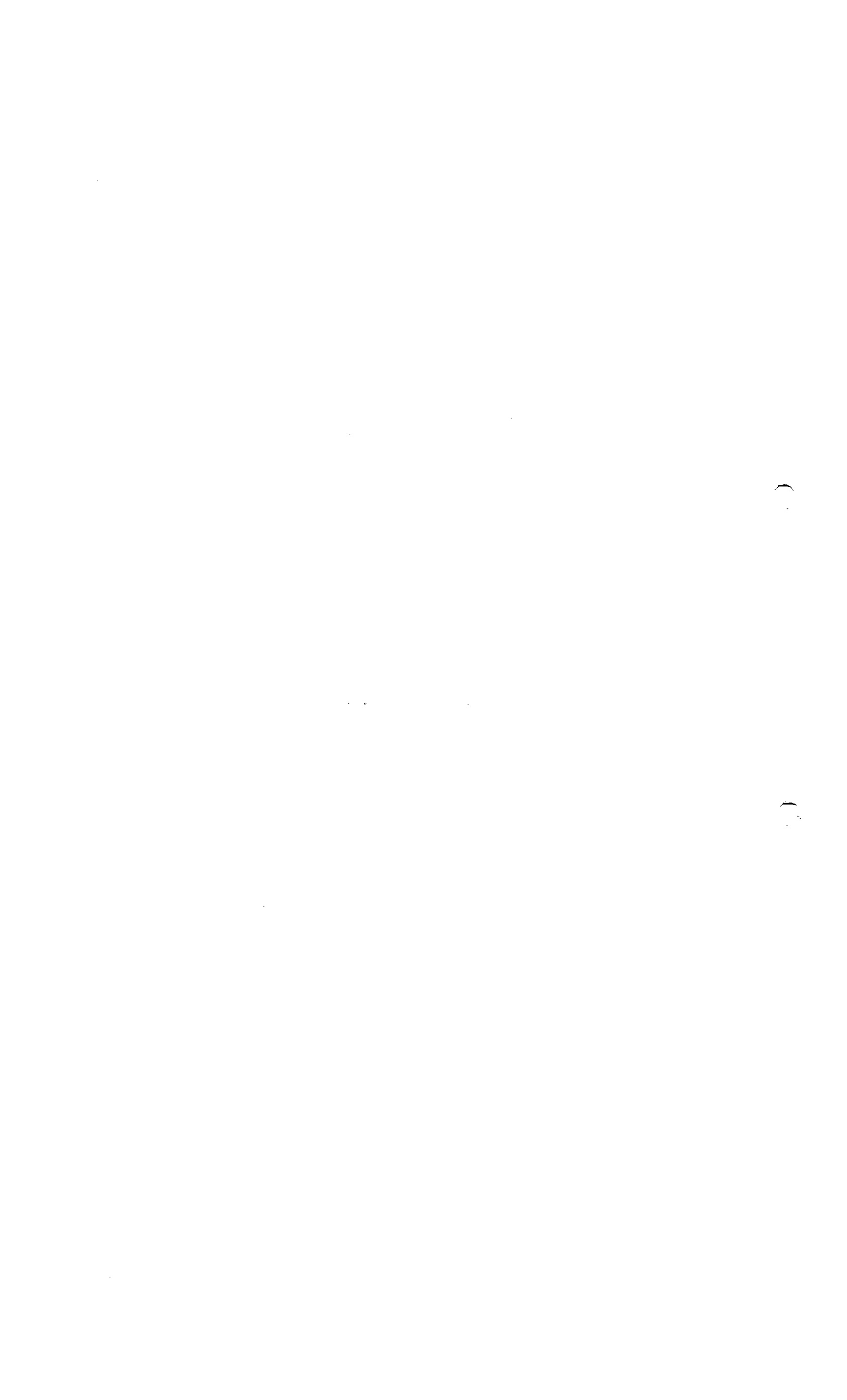
Se llevan a cabo filtraciones esterilizantes de los excipientes y de los principios activos a través de un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  (excepto los componentes preadsorbidos: PTxd y FHA, que se introducen asépticamente), de conformidad con la Ph. Eur. y las BPM.

El objetivo de estos pasos es garantizar la esterilidad de la vacuna. Estos pasos son críticos para la calidad microbiana de la vacuna.

##### 2.1.1.2 Proceso de mezcla

La elaboración del producto final a granel es un proceso aséptico. El control estricto de la asepticidad de la mezcla y la transferencia a los tanques de llenado es crítico para evitar la contaminación de la vacuna (calidad microbiana).

En la formulación de Hexaxim se utiliza una suspensión de gel de hidróxido de aluminio como adyuvante para potenciar la respuesta inmunitaria. Por consiguiente, el paso de mezcla es crítico





en la vacuna Hexaxim con respecto a la adsorción de los antígenos (PRP-T y HBsAg) en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio.

**2.1.2 Llenado del producto final a granel**

El llenado del producto final a granel estéril en el sistema de envase es un proceso aséptico. El control estricto de la operación de llenado aséptico es crítico para evitar la contaminación de la vacuna (calidad microbiana).

El paso de llenado consiste en la distribución homogénea del producto final a granel en los envases finales. Por consiguiente, este paso es crítico para garantizar la homogeneidad de la vacuna Hexaxim en cada envase final, lo cual es necesario para asegurar que el paciente recibe una dosis que cumple con la composición cuantitativa.


La exactitud y precisión del llenado son críticas también para garantizar la uniformidad del volumen extraíble cuando al paciente se le administra una dosis completa de vacuna (0,5 mL).


**2.2 Parámetros del proceso en los pasos críticos**

Los pasos críticos (la elaboración del producto final a granel y el llenado del producto final a granel) se controlan mediante parámetros del proceso que se aplican para garantizar que todos los atributos de calidad de la vacuna elaborada cumplan con los criterios de aceptación:

**Tabla 1: Parámetros del proceso en los pasos críticos**

Pasos críticos		Parámetros del proceso	Atributos de calidad
Elaboración del producto final a granel	Esterilización con vapor de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio	Tiempo y temperatura	Calidad microbiana
	Filtraciones esterilizantes de los excipientes y de los principios activos	Velocidad de flujo de la filtración	
	Introducción aséptica de PTxd y FHA	Elaboración según los requisitos de las BPM	
	Mezcla		Elaboración según los requisitos de las BPM
Ajuste del pH			Adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio
Velocidad y duración de la agitación			
Velocidad de flujo para la introducción de los componentes			
Llenado del PFAG		Elaboración según los requisitos de las BPM	Calidad microbiana
		Velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión	Homogeneidad de la vacuna Hexaxim en cada envase final
		Volumen llenado	Uniformidad del volumen extraíble

  
**ROXANA MONTEMILONE**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
**CHRISTIAN DOMÍNGUEZ**  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.

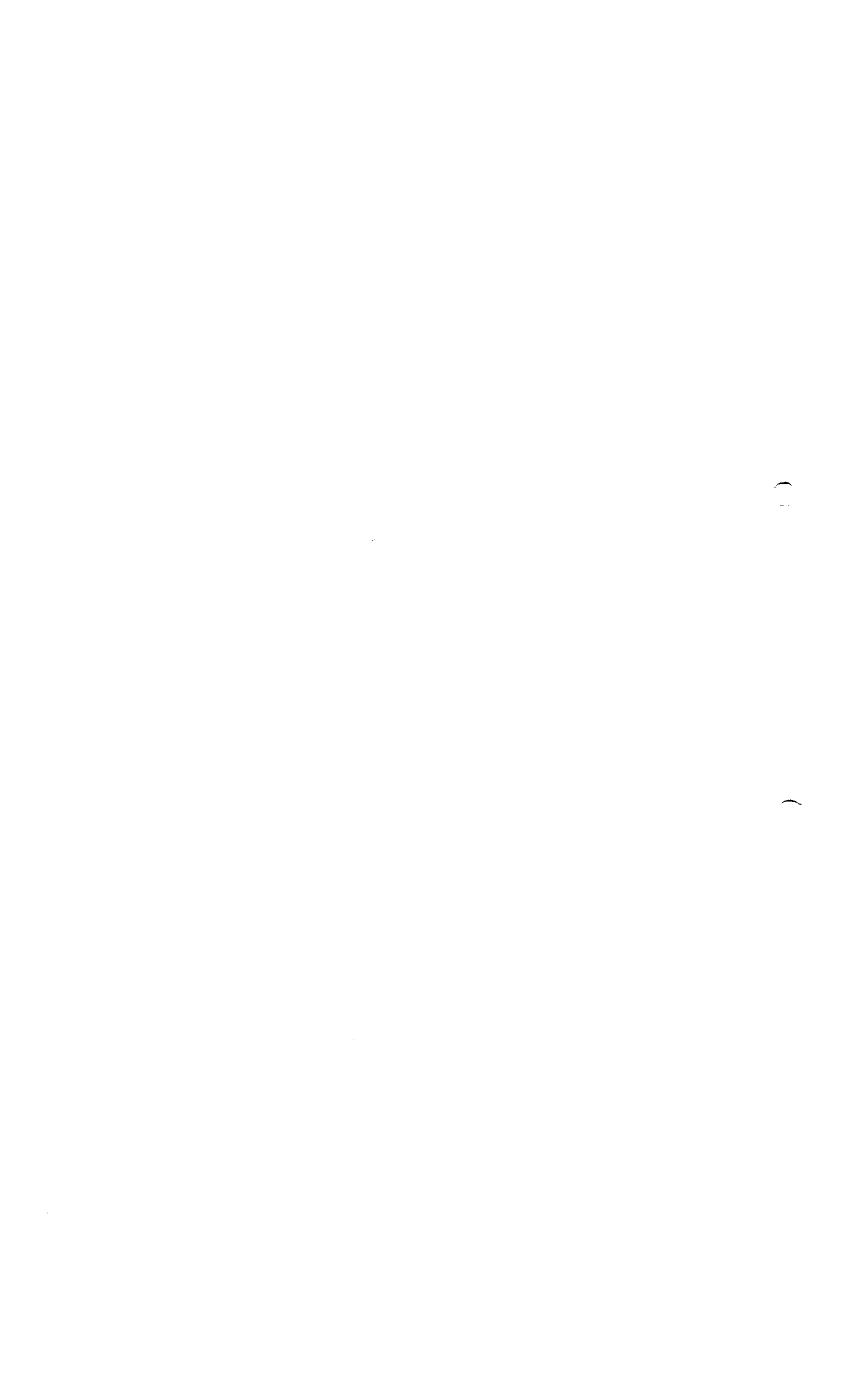




Estos parámetros del proceso fueron estudiados, cuando procedía, durante los estudios para el desarrollo del proceso de elaboración que se presentan en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.

### 2.3 Controles de los pasos críticos

Durante la producción de rutina, se establecen controles de los pasos críticos para garantizar los atributos de calidad del producto medicinal. Estos controles se presentan en la tabla 2.



**Tabla 2: Pruebas de control de los pasos críticos**

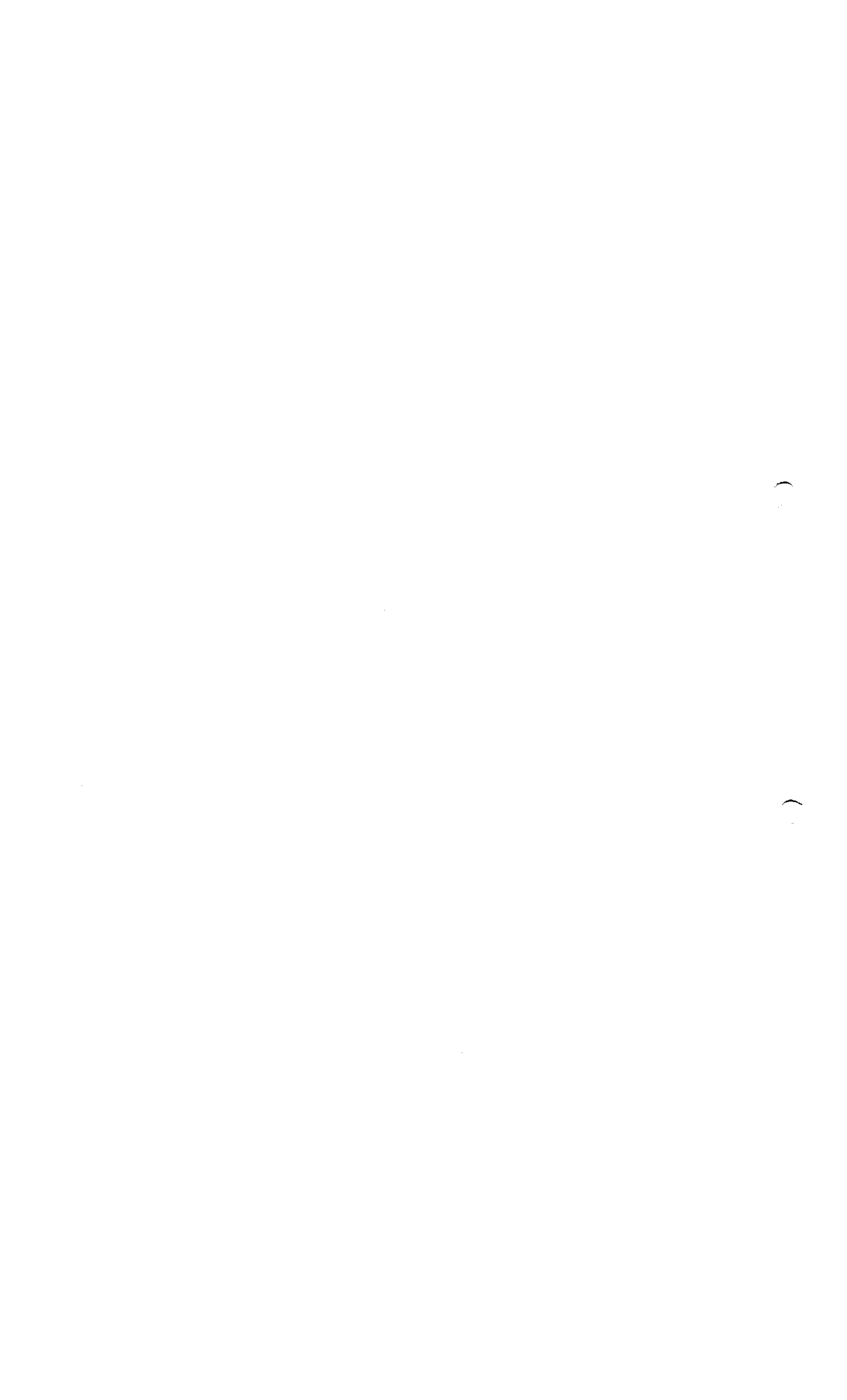
Pasos críticos		Atributos de calidad	Pruebas de control	Criterios de aceptación	Referencia	Justificación
Elaboración del producto final a granel	Esterilización con vapor de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio	Calidad microbiana	Prueba de esterilidad bacteriana y fungica (control de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio)	No se observa crecimiento microbiano.	Ph. Eur. 2.6.1	Para controlar la eficacia de la esterilización con vapor
	Filtraciones esterilizantes de los excipientes y de los principios activos	Calidad microbiana	Carga biológica (controles durante el proceso durante la elaboración del PFAG)	$\leq 10$ UFC/100 mL	Ph. Eur. 2.6.12	Para determinar la biocontaminación antes de las filtraciones esterilizantes
Introducción aseptica de PTxd y FHA	Mezcla	Calidad microbiana	Prueba de esterilidad bacteriana y fungica (Control de calidad del PFAG)	No se observa crecimiento microbiano.	Ph. Eur. 2.6.1	Para controlar la eficacia de las filtraciones esterilizantes
		Calidad microbiana	Prueba de esterilidad bacteriana y fungica (Control de calidad del PFAG)	No se observa crecimiento microbiano.	Ph. Eur. 2.6.1	Para confirmar la esterilidad del PFAG
Llenado del PFAG		Calidad microbiana	Prueba de esterilidad bacteriana y fungica (Control de calidad del PFAG)	No se observa crecimiento microbiano.	Ph. Eur. 2.6.1	Para confirmar la esterilidad del PFAG
		Adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio	PRP no adsorbido (sobrenadante) (Control de calidad del PFAG)	$\geq 8,0$ µg/dosis	Ph. Eur. 2.2.29	Para confirmar el nivel de no adsorción de PRP-T
			Adsorción de la HepB (%) (Control de calidad del PFAG)	$\geq 64$ %	No se aplica	Para confirmar la adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B
		Calidad microbiana	Prueba de esterilidad bacteriana y fungica (Control de calidad del PL)	No se observa crecimiento microbiano.	Ph. Eur. 2.6.1	Para confirmar la esterilidad del PL
		Homogeneidad de la vacuna Hexaxim en cada envase final	Volumen llenado durante el proceso durante la elaboración del PL)	Prueba de homogeneidad (controles durante el proceso del PL, método por espectrofotometría)	Las mediciones de las muestras de PL no deben desviarse en más de un 10 % del valor de referencia del PFAG	No se aplica
	Uniformidad del volumen extraíble	Volumen llenado (controles durante el proceso durante la elaboración del PL)	Volumen llenado objetivo* $\pm 5$ %	No se aplica	Para garantizar que cada unidad contiene el volumen adecuado	
			Volumen extraíble (control de calidad del PL)	$\geq$ volumen nominal (0,5 mL)	Ph. Eur. 2.9.17	

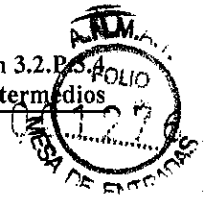
El volumen llenado objetivo es aquel que permite que el volumen extraíble cumpla el criterio de aceptación ( $\geq$  valor nominal (0,5 mL)).

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303357





La demostración de los atributos de calidad se realizó durante los estudios de validación de los pasos críticos y se presenta en la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso.

### 3 Productos intermedios

No se aíslan productos intermedios durante el proceso de elaboración del producto farmacéutico.

Los controles de calidad y los datos de estabilidad del PFAG de Hexaxim se detallan en las secciones correspondientes, 3.2.P.5.1 Especificaciones y 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad.



CORP	Requerimiento Corporativo de Calidad	Número de documento <b>GQ_001001</b>
Número de doc. anterior <b>N/A</b>		Número de versión <b>2.0</b>
		Nivel <b>N/A</b>
<b>Control de las operaciones de acondicionamiento</b>		

Departamento: Operaciones de Calidad de sanofi pasteur
Sección:

Información adicional:
------------------------

Sección	Motivo de la revisión (incluir el motivo en la página 2 si corresponde)

Aprobación Nombre	Cargo	Fecha	Firma
Autor SHILLING Mark	Subdirector	01 dic 2010 12:51:43	Apruebo este documento
Aprobador AITCHISON Bill	VICEPRESIDENTE SENIOR	03 dic 2010 13:28:48	Apruebo este documento
Aprobador de Calidad HANSELAER Johan	Vicepresidente de Operaciones de Calidad Global	03 dic 2010 13:33:49	Apruebo este documento

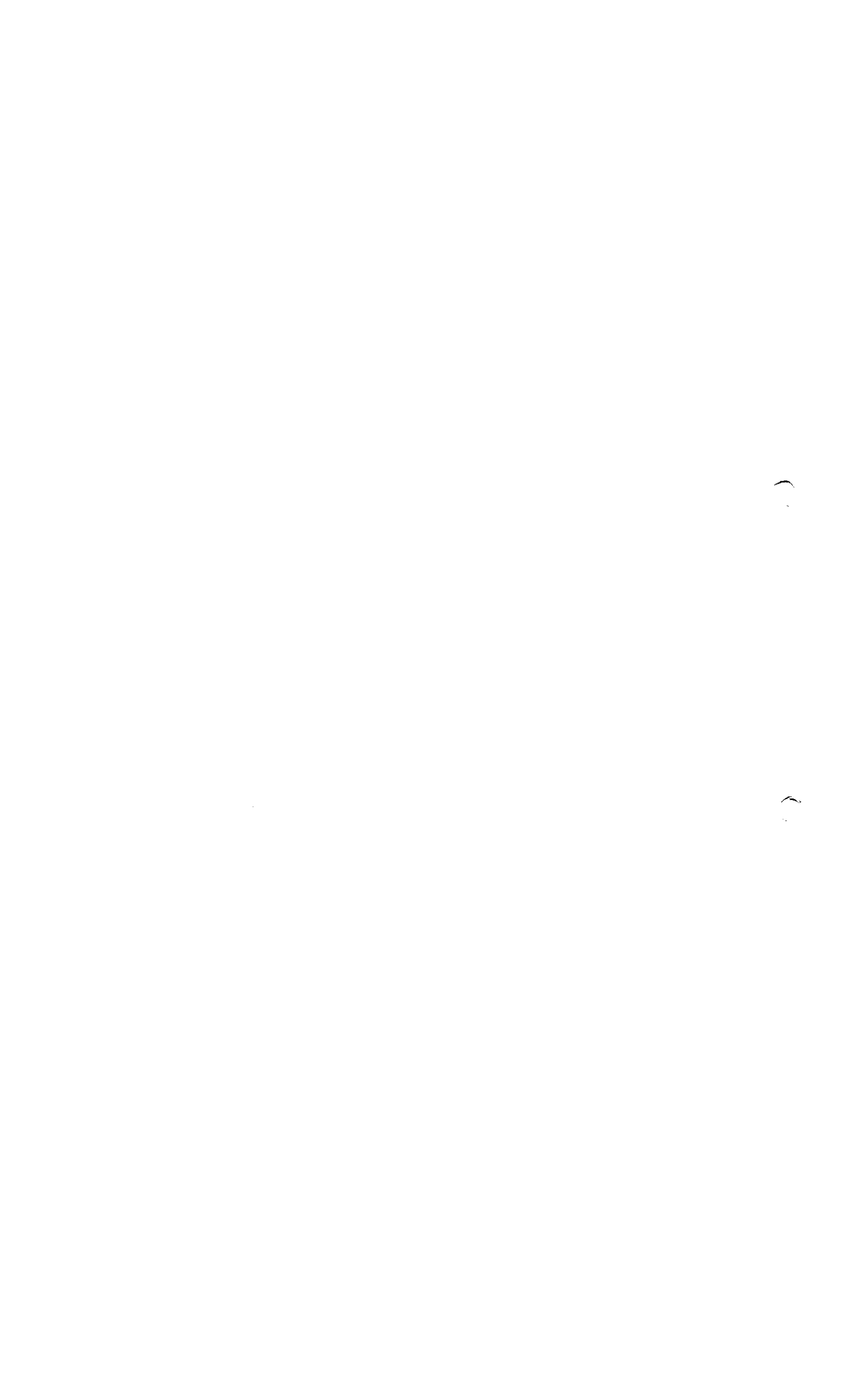
Fecha de vigencia: 17 dic 2010

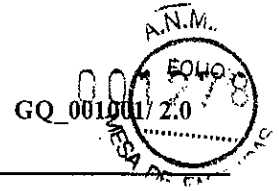
Primera revisión			
Segunda revisión			

**Información confidencial/propietaria**  
Página 1 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros de ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

10.1.6  
SUXANA MONTEMILONE CHIRI  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A. SAN





Motivo de la revisión	
Sección	Revisiones (incluir el motivo cuando corresponda)
Todo el documento	Cambio administrativo: Se eliminaron todas las referencias a directivas y se reemplazaron con Requerimientos de Calidad Corporativos (CQR).

**Información confidencial/propietaria**  
**Página 2 de 10**

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, con el fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

UXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

( )

( )

## Índice

1	FINALIDAD Y OBJETIVOS .....	4
2	ALCANCE .....	4
3	GLOSARIO Y REFERENCIAS .....	4
3.1	Glosario .....	4
3.2	Referencias .....	5
4	RESPONSABILIDADES .....	5
4.1	Operaciones de Calidad de Planta (SQO) .....	5
4.2	Gerencia de la planta .....	5
4.3	Llenado, etiquetado y acondicionamiento .....	6
5	REQUERIMIENTOS .....	6
5.1	Instalaciones y equipos .....	6
5.2	Componentes y materiales de acondicionamiento impresos .....	6
5.2.1	Almacenamiento .....	6
5.2.2	Toma de muestras y pruebas .....	7
5.2.3	Identificación y condiciones de uso .....	7
5.2.4	Condiciones de producción .....	7
5.3	Operaciones de acondicionamiento .....	8
5.3.1	Especificaciones de producción .....	8
5.3.2	Control de las operaciones de acondicionamiento .....	8
5.3.3	Requerimientos de trazabilidad .....	9
5.3.4	Diseño del proceso .....	9
5.3.5	Reetiquetado .....	9
5.4	Control y verificación electrónica .....	10
5.4.1	Operaciones de acondicionamiento automatizado .....	10
5.4.2	Operaciones de acondicionamiento manual .....	10

---

Información confidencial/propietaria  
Página 3 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

UXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMINQUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



## 1 FINALIDAD Y OBJETIVOS

Todos los productos deben acondicionarse conforme a las GMP vigentes y siguiendo procedimientos que controlen las operaciones de acondicionamiento, que incluyan la minimización/eliminación de contaminación con partículas, contaminación cruzada, sustitución y mix-up.

## 2 ALCANCE

El presente Requerimiento de Calidad Corporativo (CQR) se aplica a todas las plantas de elaboración, filiales y subcontratistas de sanofi pasteur en relación con productos farmacéuticos (vacunas) y dispositivos médicos cuando corresponda.

Los requisitos establecidos en este CQR se aplican a las operaciones de llenado, etiquetado y acondicionamiento.

El material de estudios clínicos no entra dentro del alcance del presente CQR.

## 3 GLOSARIO Y REFERENCIAS

### 3.1 Glosario

**Material de acondicionamiento primario:** material de acondicionamiento que entra en contacto directo con el producto y los dispositivos médicos (p.ej. viales, jeringas, ampollas, frascos, tubos, tapones).

**Material de acondicionamiento impreso:** materiales de acondicionamiento que no entran en contacto directo con el producto y que llevan impresa (en forma interna o realizada por un proveedor) información específica en relación con el producto, para identificar el producto o suministrando instrucciones de uso para el cliente. El material de acondicionamiento impreso puede incluir componentes de acondicionamiento primarios, secundarios o terciarios (p.ej. caja, prospecto, etiqueta, adhesivo, sellos, agujas individuales, película de recubrimiento, etc.).

**Material de acondicionamiento secundario:** materiales de acondicionamiento que no entran en contacto directo con el producto (p.ej. blister, soporte de ampollas, etc.).

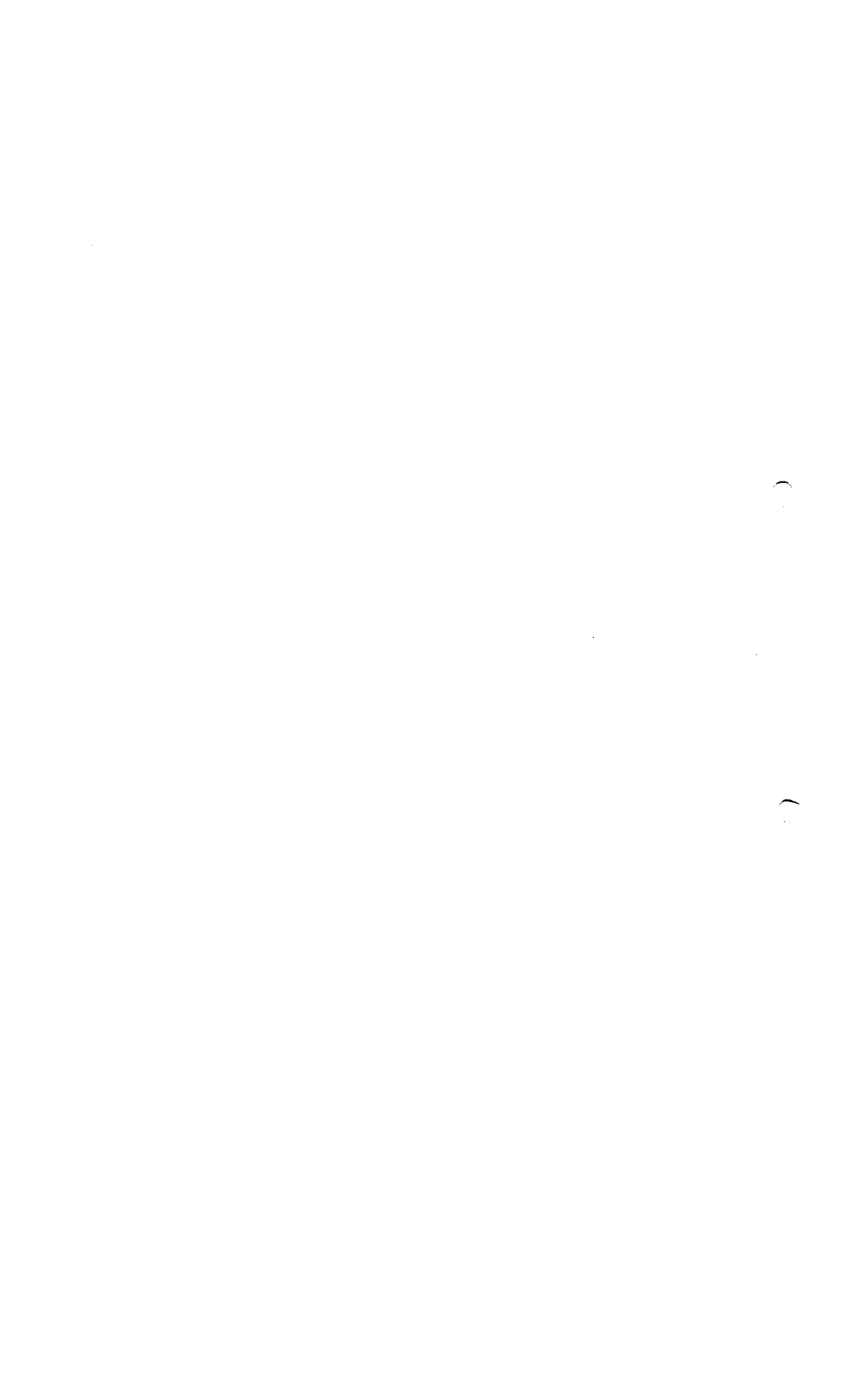
**Material de acondicionamiento terciario:** componentes de acondicionamiento que no entran en contacto directo con el producto y que se utilizan en la operación final de acondicionamiento (p.ej. cajas para envío, bandejas, etc.).

Información confidencial/propietaria  
Página 4 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin ni propósito, ni ser utilizada o ser divulgada en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

ROXANA MONTENEGRO  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE GENERAL  
SANOFI PASTEUR S.A.



### 3.2 Referencias

IQC, D (SA)-E-05-15-01-01 de Sanofi-aventis

Guías de EE.UU.: Guía para la Industria (Productos farmacéuticos estériles elaborados mediante procesamiento aséptico), GMP vigentes

Guías de la UE: Buenas Prácticas de Manufactura

Requerimiento de Calidad Corporativo (CQR) de Sanofi pasteur:

- GQ\_000974, Prevención de mix-up de productos
- GQ\_001016, Desarrollo, aprobación y control de materiales de acondicionamiento impresos
- GQ\_000863, Almacenamiento y distribución
- GQ\_000502, Identificación de materiales, estado de calidad, etiquetado de estado
- GQ\_001000, Validación y calificación de equipos de llenado y acondicionamiento
- GQ\_000857, Registros maestros de elaboración y registros de elaboración de lote
- GQ\_000520, Reconciliación

## 4 RESPONSABILIDADES

### 4.1 Operaciones de Calidad de Planta (SQO)

SQO tiene las siguientes responsabilidades:

- Asegurar que haya sistemas y procedimientos implementados para respaldar/cumplir este CQR. La finalidad de tales sistemas y procedimientos consiste en asegurar el control de las operaciones de llenado, etiquetado y acondicionamiento.
- Aprobar los registros maestros de llenado, etiquetado y acondicionamiento de lote.
- Realizar controles en planta así como auditorías periódicas de las operaciones.
- Revisar y aprobar las especificaciones técnicas de los componentes de acondicionamiento.

### 4.2 Gerencia de la planta

La Gerencia de Planta tiene la responsabilidad de asegurar la disponibilidad de instalaciones, servicios, equipos y personal adecuados para todas las operaciones de acondicionamiento.

Información confidencial/propietaria

Página 5 de 10

Los documentos impresos son copias no controladas y deben verificarse respecto de la versión electrónica vigente actual antes de usarse, a fin de asegurar el control de la versión. La información que contiene este documento, en todo o en parte, debe tratarse como propiedad confidencial de sanofi pasteur o sus filiales. No puede publicarse ni divulgarse con ningún fin a personas no autorizadas o a terceros, en ninguna forma, sin que medie el consentimiento previo por escrito de sanofi pasteur.

OXANA MONTMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
MODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

