

Tabla 17: Resultados analíticos para HBsAg y PRP-T antes y después de las filtraciones esterilizantes

Componentes filtrables	Pruebas	IND09014		IND09015		IND09016	
		Antes de la filtración	Después de la filtración	Antes de la filtración	Después de la filtración	Antes de la filtración	Después de la filtración
HBsAg	IVRP (µg/mL)	113,81	110,55	105,38	100,69	99,19	89,55
	<i>Intervalos de confianza calculados*</i>	[97,27-133,16]	[94,49-129,34]	[90,07-123,29]	[86,06-117,81]	[84,78-116,05]	[76,54-104,77]
	Contenido proteico (mg/mL)	1,56	1,55	1,54	1,54	1,50	1,46
	<i>Intervalos de confianza calculados</i>	[1,39-1,73]	[1,38-1,72]	[1,37-1,71]	[1,37-1,71]	[1,33-1,67]	[1,29-1,63]
PRP-T	Contenido de fósforo (µg/mL)	192	187	192	192	194	189
	<i>Intervalos de confianza calculados</i>	[175-209]	[170-204]	[175-209]	[175-209]	[177-211]	[172-206]

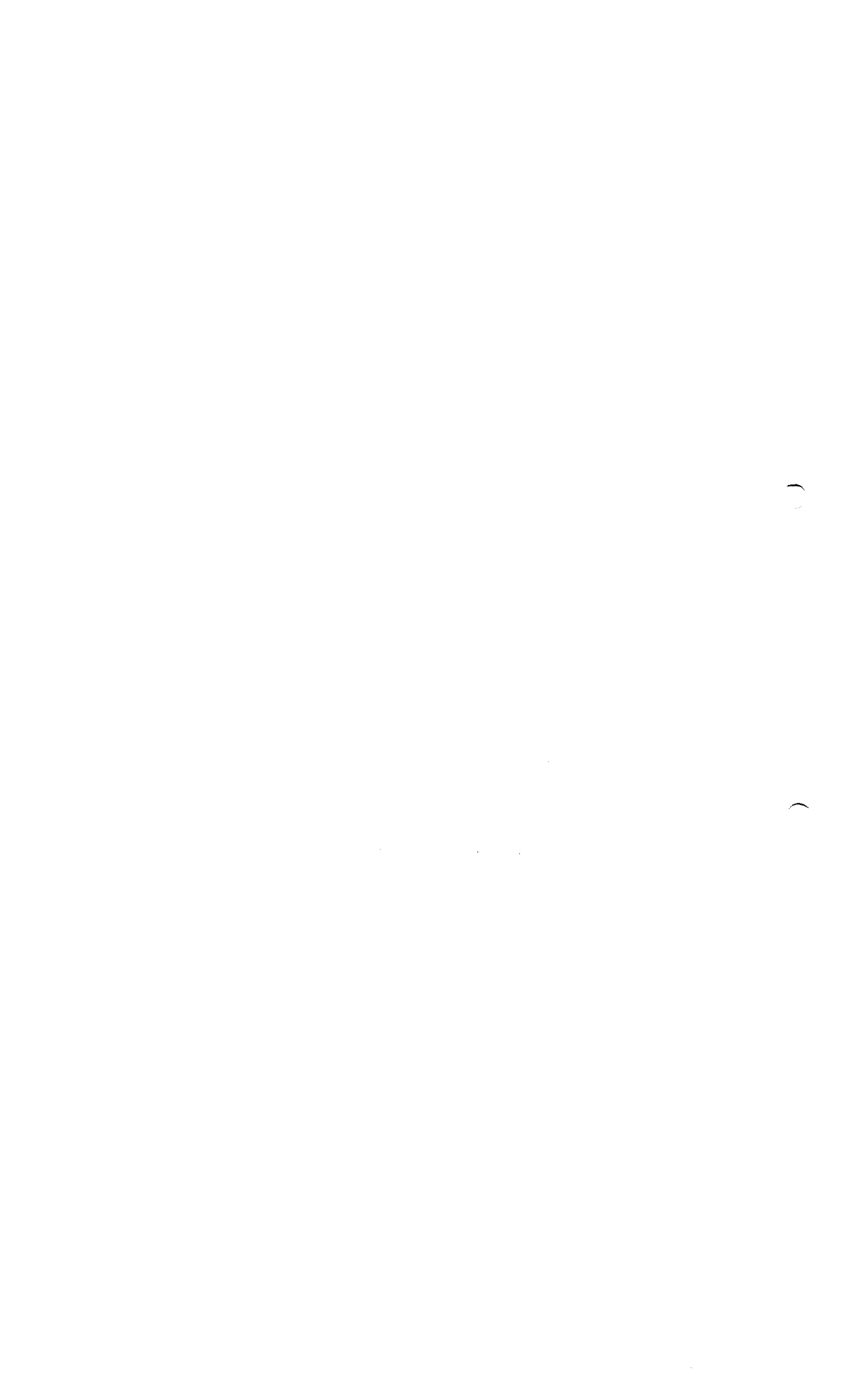
* El intervalo de confianza se calcula teniendo en cuenta la variabilidad del método.

Hay una recuperación entre los intervalos de confianza calculados antes y después de la filtración, salvo para el contenido de nitrógeno proteico del PDT (lote IND09015). No obstante, el resultado después de la filtración (3,5 mg/mL) es más elevado que antes de la filtración (3,10 mg/mL). Así, se demuestra que no se produce adsorción alguna en el filtro esterilizante de este principio activo.

2.2.2.3 Conclusión

Los resultados presentados más arriba demuestran la no adsorción de PDT, PTT, IPV, HBsAg, PRP-T en los filtros esterilizantes.

Considerando estos resultados y los resultados del estudio a escala reducida presentados en el apartado 2.2.1, las filtraciones esterilizantes de los principios activos filtrables de la vacuna Hexaxim quedan validadas.



2.3 Elaboración del producto final a granel

2.3.1 Validación de las condiciones asépticas

Protocolo

La validación del procesamiento aséptico incluye una prueba de simulación del proceso que utiliza un medio nutriente (medio digerido de caseína de soja). La prueba se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las BPM actuales.

Resultados

Los resultados obtenidos para la validación de las condiciones asépticas durante el paso de mezcla en la planta de Marcy l'Étoile se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18: Resultados de la prueba de llenado con medios obtenidos para el proceso de mezcla en la planta de Marcy l'Étoile

Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Criterios de aceptación	Resultados
FDNC0290	183 L	11 jun 2009	Ninguna muestra contaminada.	Cumple
FDNC0296	183 L	25 jun 2009		Cumple
FDNC0333	168,7 L	09 sep 2009		Cumple

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación y validan las condiciones asépticas del proceso de mezcla.

2.3.2 Mezcla del producto final a granel

La adsorción de los antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio se ha estudiado de modo especial durante el paso de mezcla de la vacuna Hexaxim.

Se utilizaron tres lotes industriales para validar este paso crítico. Se resumen a continuación los datos de validación.

2.3.2.1 Lotes de validación

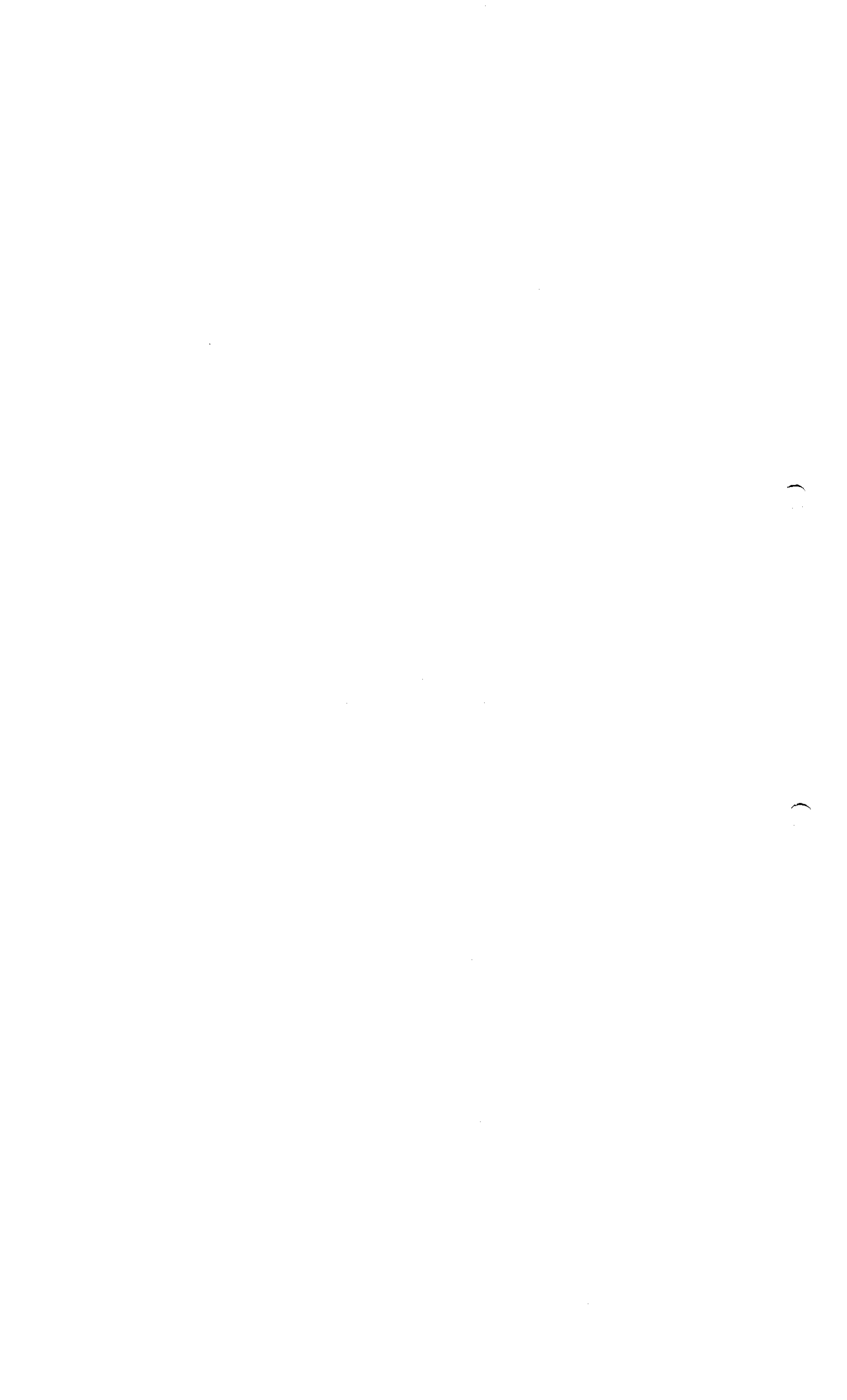
Se utilizaron tres lotes industriales, elaborados en la planta de Marcy l'Étoile, para ensayar la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio durante el paso de mezcla. Los lotes utilizados en el estudio de validación se presentan en la Tabla 19.

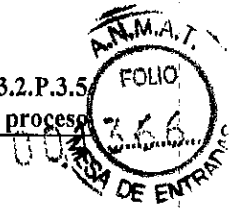




Tabla 19: Características de los lotes de producto final a granel y de los principios activos correspondientes utilizados en el estudio de validación

Producto final a granel			Principios activos correspondientes		
Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Principio activo	Número de lote	Fecha de elaboración
FDV01398	250 L	04 nov 2009	Toxoide diftérico purificado (PDT)	FA293607	03 dic 2007
			Toxoide tetánico purificado (PTT)	FA269112	05 mar 2007
			Toxoide pertúsico purificado (PTxd)	FA329595	18 nov 2008
			Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA)	FA308424	25 abr 2008
			Concentrado antipoliomielítico trivalente inactivado	FA327604	29 oct 2008
			Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)	AC002 AC007 AC011	07 dic 2007 22 mar 2008 11 abr 2008
			Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica (PRP-T)	FA316432 FA327102	13 jun 2008 11 oct 2008
FDV01416	250 L	18 nov 2009	Toxoide diftérico purificado (PDT)	FA293606	19 nov 2007
			Toxoide tetánico purificado (PTT)	FA276217	04 jun 2007
			Toxoide pertúsico purificado (PTxd)	FA326717	31 oct 2008
			Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA)	FA344108	20 mar 2009
			Concentrado antipoliomielítico trivalente inactivado	FA328827	07 nov 2008
			Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)	AC004 AC012	26 dic 2007 03 may 2008
			Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica (PRP-T)	FA328213	23 oct 2008
FDV01420	250 L	02 dic 2009	Toxoide diftérico purificado (PDT)	FA320479	08 sep 2008
			Toxoide tetánico purificado (PTT)	FA309471	19 may 2008
			Toxoide pertúsico purificado (PTxd)	FA326714	17 oct 2008
			Hemaglutinina filamentosa purificada (FHA)	FA360425	11 sep 2009
			Concentrado antipoliomielítico trivalente inactivado	FA331636	18 nov 2008
			Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)	AC005 AC013	29 dic 2007 11 may 2008
			Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica (PRP-T)	FA327148 FA328210	19 oct 2008 22 oct 2008





2.3.2.2 Resultados de la validación

Protocolo

Para comprobar la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio, se llevaron a cabo varias pruebas en muestras de tres lotes de validación durante el paso de mezcla.

El plan de toma de muestras se presenta en la Tabla 20.

Tabla 20: Plan de toma de muestras durante el paso de mezcla, para validar la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio

Etapas de elaboración (paso de mezcla)	Pruebas	Datos de los métodos
Etapa 6: introducción de PDT y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Etapa 8: introducción de PTT y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Antes de la etapa 13: en el HBsAg preadsorbido	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Etapa 13: introducción del HBsAg (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Etapa 15: introducción de solución tamponada (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Antes de la etapa 18: después del ajuste del pH y agitación	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Etapa 19: introducción del IPV y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Etapa 24: introducción del PRP-T con solución tamponada (trometamol y sacarosa; después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Fosfato de polirribosil ribitol (PRP) no adsorbido.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos





Etapas de elaboración (paso de mezcla)	Pruebas	Datos de los métodos
Etapa final (PFAG)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
	Fosfato de polirribosil ribitol (PRP) no adsorbido.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
	Toxoide pertúsico no adsorbido.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
	FHA no adsorbida.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
	Contenido de antígeno D (tipo 1, tipo 2, tipo 3).	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos

Criterios de aceptación

La adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio, en cada etapa de elaboración, no difiere significativamente en los tres lotes de validación.

Resultados

Los resultados referidos a los tres lotes de validación se presentan en la Tabla 21 y en la Figura 5

Tabla 21: Resultados de validación sobre la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio durante el paso de mezcla

Etapas de elaboración (paso de mezcla)	Pruebas	Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Etapa 6: introducción de PDT y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	>99	>99	>99
Etapa 8: introducción de PTT y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)	>99	>99	>99
Antes de la etapa 13: en el HBsAg preadsorbido	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	>99	>99	>99
Etapa 13: introducción del HBsAg (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	>99	>100	>99
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	98	98	>98
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)	84	85	78
Etapa 15: introducción de solución tamponada (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	84	91	90
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	35	38	36
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)	17	23	15
Antes de la etapa 18: después del ajuste del pH y agitación	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	83	90	88
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	42	45	41
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)	24	25	18

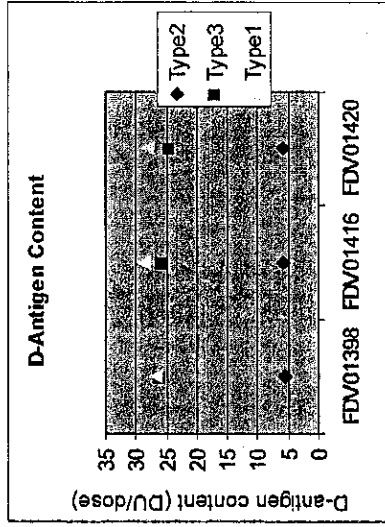
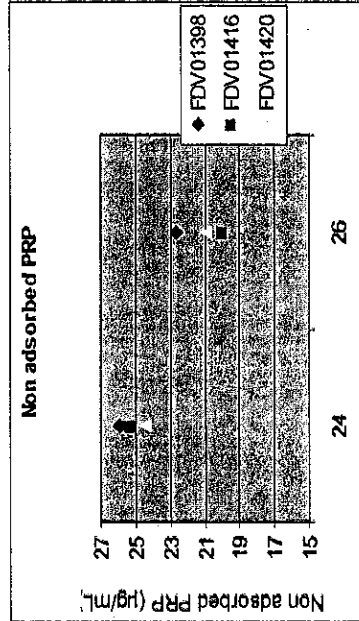
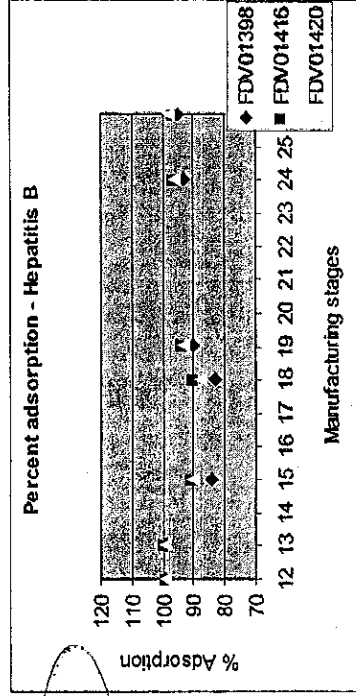
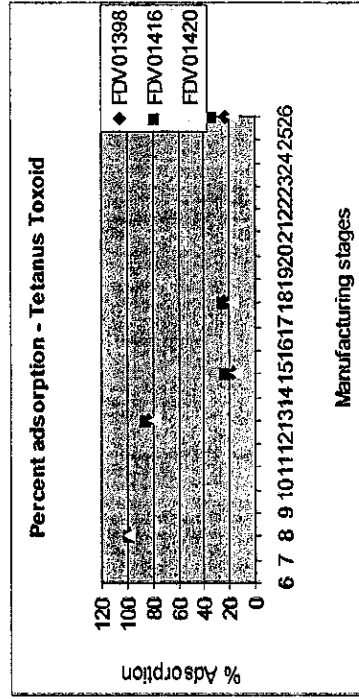
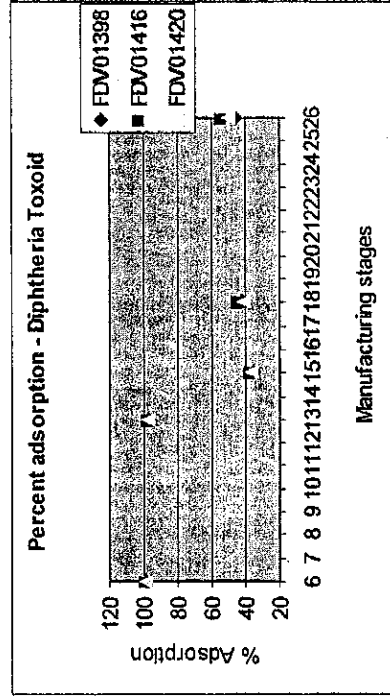




Etapas de elaboración (paso de mezcla)	Pruebas	Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Etapa 19: introducción de IPV y WFI (después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	90	94	93
Etapa 24: introducción de PRP-T con solución tamponada (trometamol y sacarosa; después de agitar)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	93	97	96
	Fosfato de polirribosil ribitol (PRP) no adsorbido (µg/mL)	25,9	25,3	24,5
Etapa final (PFAg)	Porcentaje de adsorción: hepatitis B (%)	95	97	98
	Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico (%)	46	54	49
	Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico (%)	23	33	18
	Fosfato de polirribosil ribitol (PRP) no adsorbido (µg/mL)	22,6	20,0	21
	Toxoide pertúsico no adsorbido (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5
	FHA no adsorbida (µg/mL)	<2,5	<2,5	<2,5
	Contenido de antígeno D (UD/dosis)			
- Tipo 1	26,9	29	28,1	
- Tipo 2	5,5	6	5,8	
- Tipo 3	26,3	26	24,6	



Figura 5: Resultados de la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







En la Tabla 21 y en la Figura 5 se muestra que los resultados de la adsorción de los antígenos PDT, PTT y HBsAg son comparables entre los tres lotes de validación, en cada etapa de elaboración del paso de mezcla.

Los resultados correspondientes al PRP no adsorbido son también comparables en la etapa 24 y al final de la mezcla, en los lotes del PFAG.

Al final de la mezcla, los resultados de PTxd, FHA e IPV son equivalentes entre los tres lotes de validación del PFAG.

2.3.2.3 Conclusión

De acuerdo con todos los resultados presentados más arriba, el paso de mezcla queda validado en cuanto a la adsorción de antígenos en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio.

2.4 Llenado aséptico de jeringas

2.4.1 Validación de las condiciones asépticas

Protocolo

La validación del procesamiento aséptico incluye una prueba de simulación del proceso que utiliza un medio nutritivo (medio digerido de caseína de soja). La prueba se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las BPM actuales.

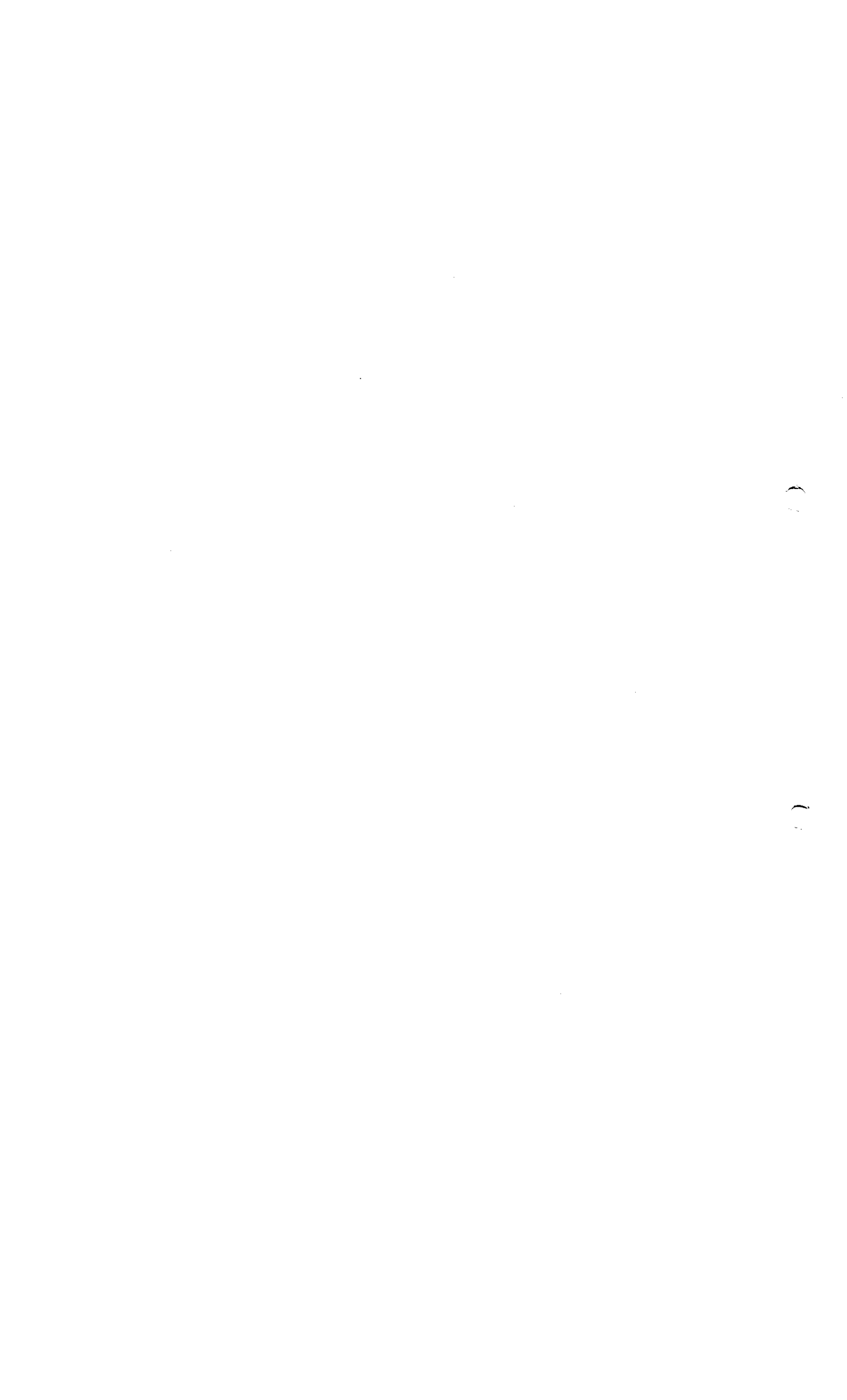
Resultados

Los resultados obtenidos en la validación del proceso de llenado en la planta de Marcy l'Étoile se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados de la prueba de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de Marcy l'Étoile

Número de lote	Fecha de llenado	N.º de jeringas llenadas	Criterios de aceptación	N.º de jeringas contaminadas	Resultados
FDNC0492	19 abr 2010	31163	0 jeringas contaminadas	0	Cumple
FDNC0506	23 abr 2010	6777	0 jeringas contaminadas	0	Cumple
FDNC0676	18 nov 2010	6454	0 jeringas contaminadas	0	Cumple

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación y validan las condiciones asépticas del llenado.





2.4.2 Validación del proceso de llenado (incluida la homogeneidad)

2.4.2.1 Introducción

El estudio de validación del proceso de llenado consiste en demostrar:

- La capacidad del proceso de llenado (uniformidad del volumen llenado).
- La homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado.
- La conformidad y la reproducibilidad de la calidad del producto (conformidad con los criterios de aceptación de tres lotes consecutivos).

Los dos primeros parámetros (capacidad y homogeneidad) fueron validados utilizando un método de validación de procesos basado en familias de productos. La vacuna Hexaxim pertenece a la familia de las vacunas adsorbidas.

Para determinar el producto representativo de esta familia, se ha comparado la tensión superficial y el contenido de aluminio de varias vacunas. De hecho, estas dos características son las más desfavorables para el llenado ya que:

- Cuanto más baja es la tensión superficial, más difícil es ajustar los volúmenes durante el proceso de llenado.
- Cuanto más bajo es el contenido de aluminio, más difícil es obtener un producto homogéneo.
- Cuanto más bajo es el contenido de aluminio, mayor es el valor de la transmitancia, lo que dificulta la comprobación de la homogeneidad del producto.

Este estudio preliminar ha demostrado que el producto representativo (el caso más desfavorable) de la familia de las vacunas adsorbidas es la vacuna contra la hepatitis A (tanto la forma para adultos como la pediátrica), que se envasa solo en producción de rutina en la planta de MLE.

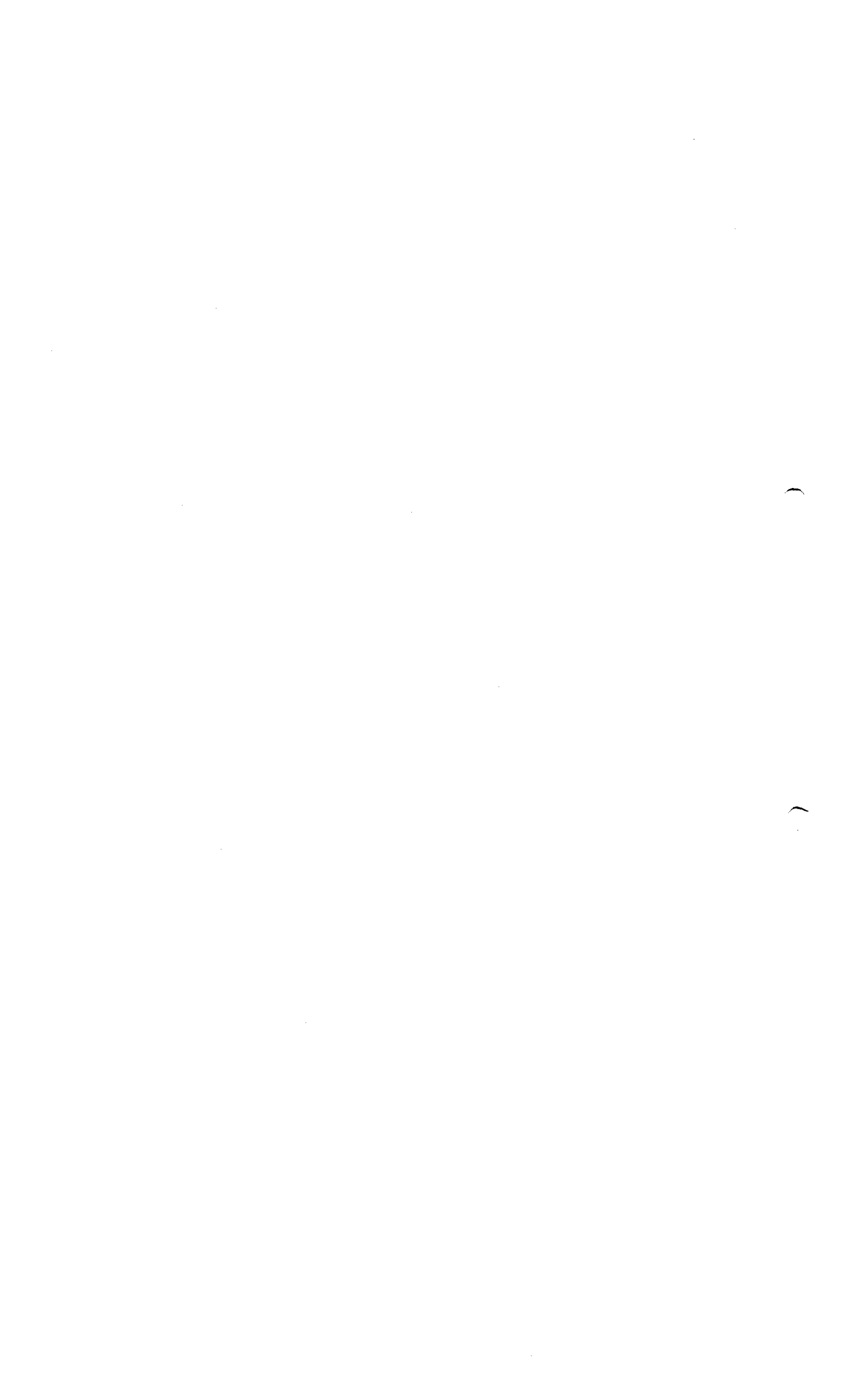
De hecho, como se presenta en la Tabla 23, esta vacuna presenta una tensión superficial y un contenido de aluminio menores que los de la vacuna Hexaxim.

Tabla 23: Comparación fisicoquímica de la vacuna Hexaxim con la vacuna contra la hepatitis A

	Vacuna Hexaxim	Vacuna contra la hepatitis A (forma para adultos)	Vacuna contra la hepatitis A (forma pediátrica)
Tensión superficial	47,7 mN·m	31,8 mN·m	29,2 mN·m
Contenido de aluminio	0,6 mg Al/dosis	0,31 mg Al/dosis	0,14 mg Al/dosis

Así, los parámetros de capacidad y homogeneidad se han validado con una vacuna representativa, la vacuna contra la hepatitis A.

El tercer parámetro (conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto) se validó en tres lotes consecutivos de la vacuna Hexaxim.





2.4.2.2 Lotes de validación

Las características de los lotes representativos de vacuna utilizados en la validación de la capacidad y homogeneidad del proceso de llenado se presentan en la Tabla 25 y en la Tabla 25.

Tabla 24: Lotes representativos de vacuna utilizados en la validación de la capacidad del proceso de llenado

Tipo de vacuna	Producto llenado				PFAG correspondiente			
	Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
Hepatitis A, forma para adultos	B0375	121.721 jeringas	03 may 2007	Planta de Marcy l'Étoile	FA269800	120 L	08 mar 2007	Planta de Marcy l'Étoile
	B0384	152.597 jeringas	16 may 2007	Planta de Marcy l'Étoile	FA272963	120 L	27 abr 2007	Planta de Marcy l'Étoile
	B0430	38.800 jeringas	22 may 2007	Planta de Marcy l'Étoile	FA272963	120 L	27 abr 2007	Planta de Marcy l'Étoile
	D0135	177.111 jeringas	21 feb 2008	Planta de Marcy l'Étoile	FA300426	120 L	01 feb 2008	Planta de Marcy l'Étoile

Tabla 25: Lotes representativos de vacuna utilizados en la validación de la homogeneidad del proceso de llenado

Tipo de vacuna	Producto llenado				PFAG correspondiente			
	Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
Hepatitis A, forma para adultos	A0912	206.547 jeringas	27 sep 2006	Planta de Marcy l'Étoile	FA244984	120 L	28 ago 2006	Planta de Marcy l'Étoile
	A0915	205.052 jeringas	28 sep 2006	Planta de Marcy l'Étoile	FA252288	120 L	04 sep 2006	Planta de Marcy l'Étoile
Hepatitis A, forma pediátrica	A0942	205.833 jeringas	02 oct 2006	Planta de Marcy l'Étoile	FA252402	120 L	05 sep 2006	Planta de Marcy l'Étoile

Las características de los lotes de la vacuna Hexaxim utilizados en la conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto se presentan en la Tabla 26.


ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

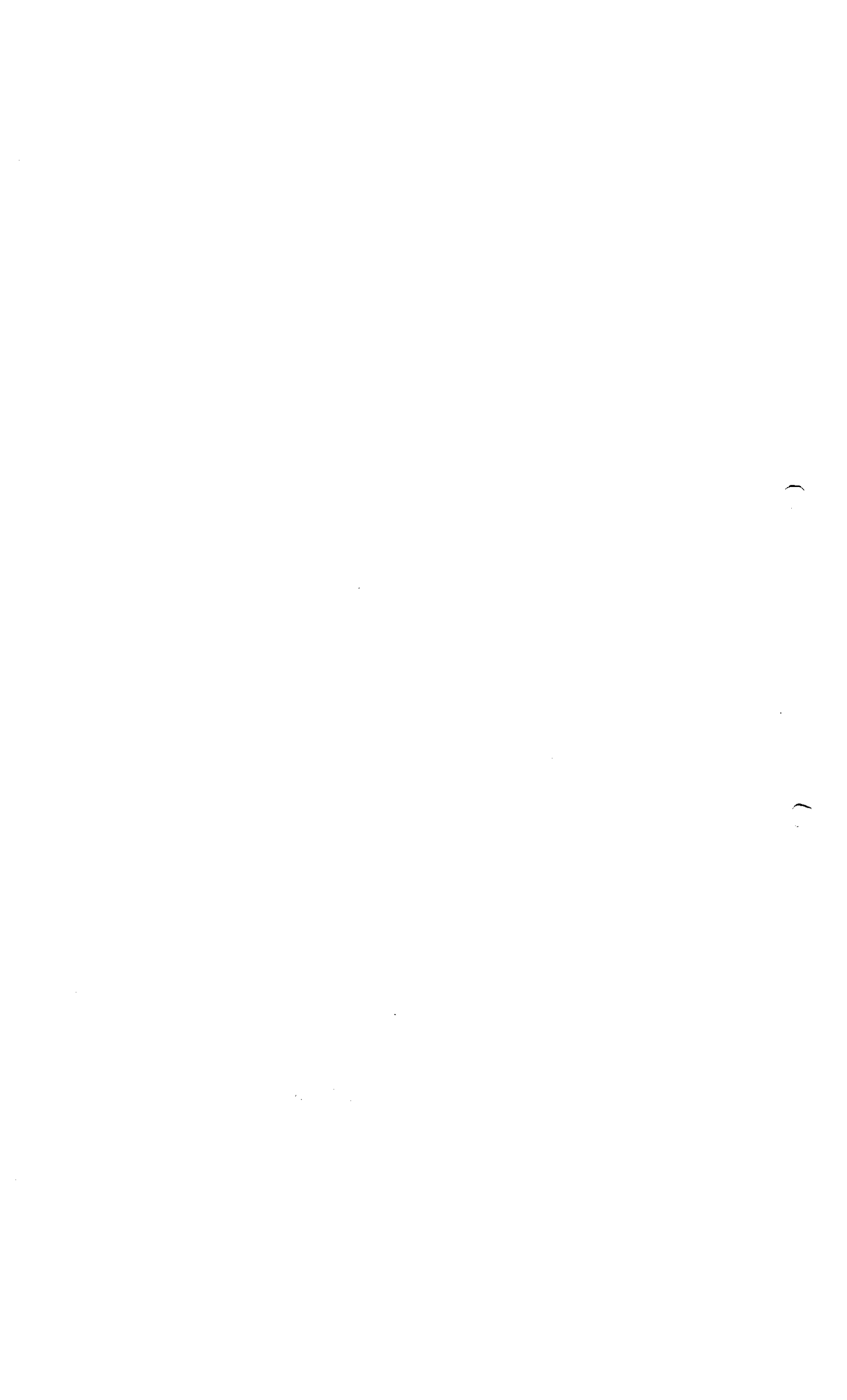




Tabla 26: Lotes de la vacuna Hexaxim utilizados en la conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto

Tipo de vacuna	Producto llenado				PFAG correspondiente			
	Número de lote	Tamaño del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración	Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
Vacuna Hexaxim	FDNC0491	28.115 jeringas	22 abr 2010	Planta de Marcy l'Étoile	FDV01398	250 L	04 nov 2009	Planta de Marcy l'Étoile
	FDNC0504	30.548 jeringas	22 abr 2010	Planta de Marcy l'Étoile	FDV01416	250 L	18 nov 2009	Planta de Marcy l'Étoile
	FDNC0505	33.846 jeringas	22 abr 2010	Planta de Marcy l'Étoile	FDV01420	250 L	02 dic 2009	Planta de Marcy l'Étoile

2.4.2.3 Capacidad del proceso de llenado

Protocolo

La capacidad del proceso se verifica realizando pruebas del volumen llenado con regularidad a lo largo de toda la duración del llenado.

Criterios de aceptación

Los valores de Cp tienen que ser $\geq 1,33$ para demostrar que del proceso de llenado se obtienen dosis llenadas que cumplen el criterio de aceptación: volumen llenado deseado $\pm 5\%$.

Resultados

Los resultados del volumen llenado obtenidos durante toda la validación del proceso de llenado del producto representativo (vacuna contra la hepatitis A en su forma para adultos) se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27: Resultados de volúmenes de llenado durante toda la validación del proceso de llenado

	Lote B0375	Lote B0384	Lote B0430	Lote D0135
Número de jeringas analizadas durante toda la validación del proceso de llenado	120	118	120	119
Media de los pesos extraíbles (mg)	564,91	563,95	567,08	611,42
Desviación estándar (mg)	5,60	5,25	6,03	5,74
Cp*	1,49	1,59	1,38	1,45
Criterio de aceptación del Cp	$\geq 1,33$			

* Cp: índice de capacidad.





Para los cuatro lotes, los valores de Cp cumplen el criterio de aceptación y demuestran que el volumen llenado es uniforme durante todo el proceso de llenado.

2.4.2.4 Homogeneidad del producto durante todo el proceso de llenado

Protocolo

La homogeneidad del producto llenado se estudió analizando los valores de la densidad óptica y el contenido de aluminio del producto representativo (vacuna contra la hepatitis A, formas para adultos y pediátrica).

Criterios de aceptación

El producto llenado es homogéneo si el análisis estadístico muestra que estas características son independientes del factor tiempo.

Resultados

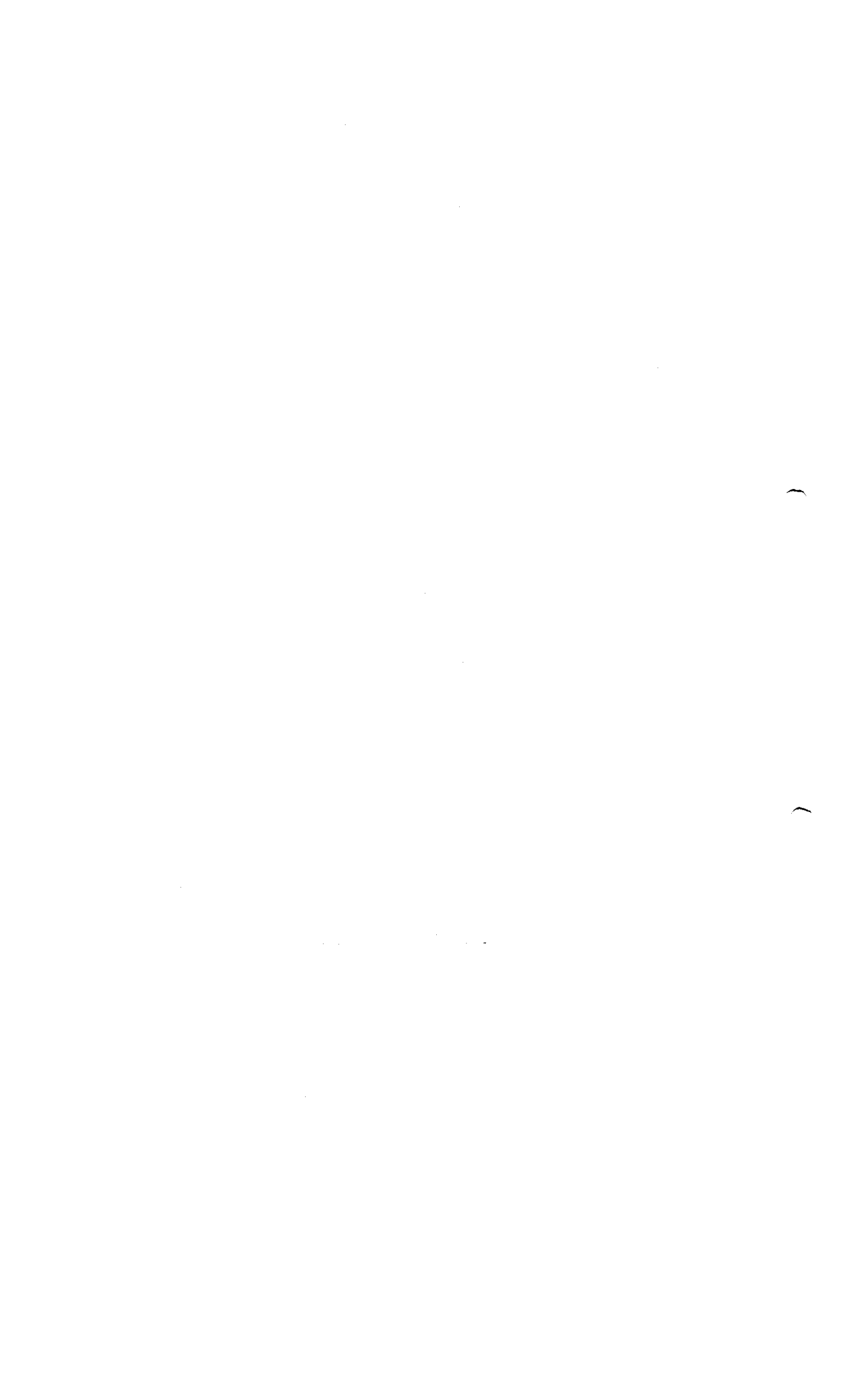
Los resultados del análisis estadístico se presentan en la Tabla 28 y en la Tabla 29.

Tabla 28: Análisis estadístico de las medidas de densidad óptica durante el llenado (medidas en absorbancia a 650 nm)

Parámetros estadísticos	Lote A0912 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0915 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0942 (vacuna contra la hepatitis A, forma pediátrica)
Media de todas las medidas de densidad óptica	0,835	0,773	0,720
Desviación estándar	0,0073	0,013	0,0092
Probabilidad al riesgo significativo α 5 %	0,2828	0,3925	0,7761
Conclusión	0,2828 > 0,05 => Ausencia de evolución de la densidad óptica durante el llenado.	0,3925 > 0,05 => Ausencia de evolución de la densidad óptica durante el llenado.	0,7761 > 0,05 => Ausencia de evolución de la densidad óptica durante el llenado.

Tabla 29: Análisis estadístico del contenido de aluminio durante el llenado

Parámetros estadísticos	Lote A0912 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0915 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0942 (vacuna contra la hepatitis A, forma pediátrica)
Media de todos los contenidos de aluminio	0,31 mg/dosis	0,303 mg/dosis	0,149 mg/dosis
Desviación estándar	0	0,0046	0,0035
Probabilidad al riesgo significativo α 5 %	No calculada ya que todos los resultados son idénticos.	0,0991	0,8533





Parámetros estadísticos	Lote A0912 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0915 (vacuna contra la hepatitis A, forma para adultos)	Lote A0942 (vacuna contra la hepatitis A, forma pediátrica)
Conclusión	Ausencia de evolución del contenido de aluminio durante el llenado.	$0,0991 > 0,05 \Rightarrow$ Ausencia de evolución del contenido de aluminio durante el llenado.	$0,8533 > 0,05 \Rightarrow$ Ausencia de evolución del contenido de aluminio durante el llenado.

El análisis estadístico demostró que no existía correlación entre la duración del llenado y la homogeneidad del producto llenado.

Por lo tanto, la homogeneidad del producto llenado queda demostrada durante todo el proceso de llenado.

2.4.2.5 Conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto

Protocolo

La reproducibilidad se estudia en tres lotes consecutivos de la vacuna Hexaxim para demostrar que del proceso de elaboración se obtiene un producto reproducible con la calidad necesaria.

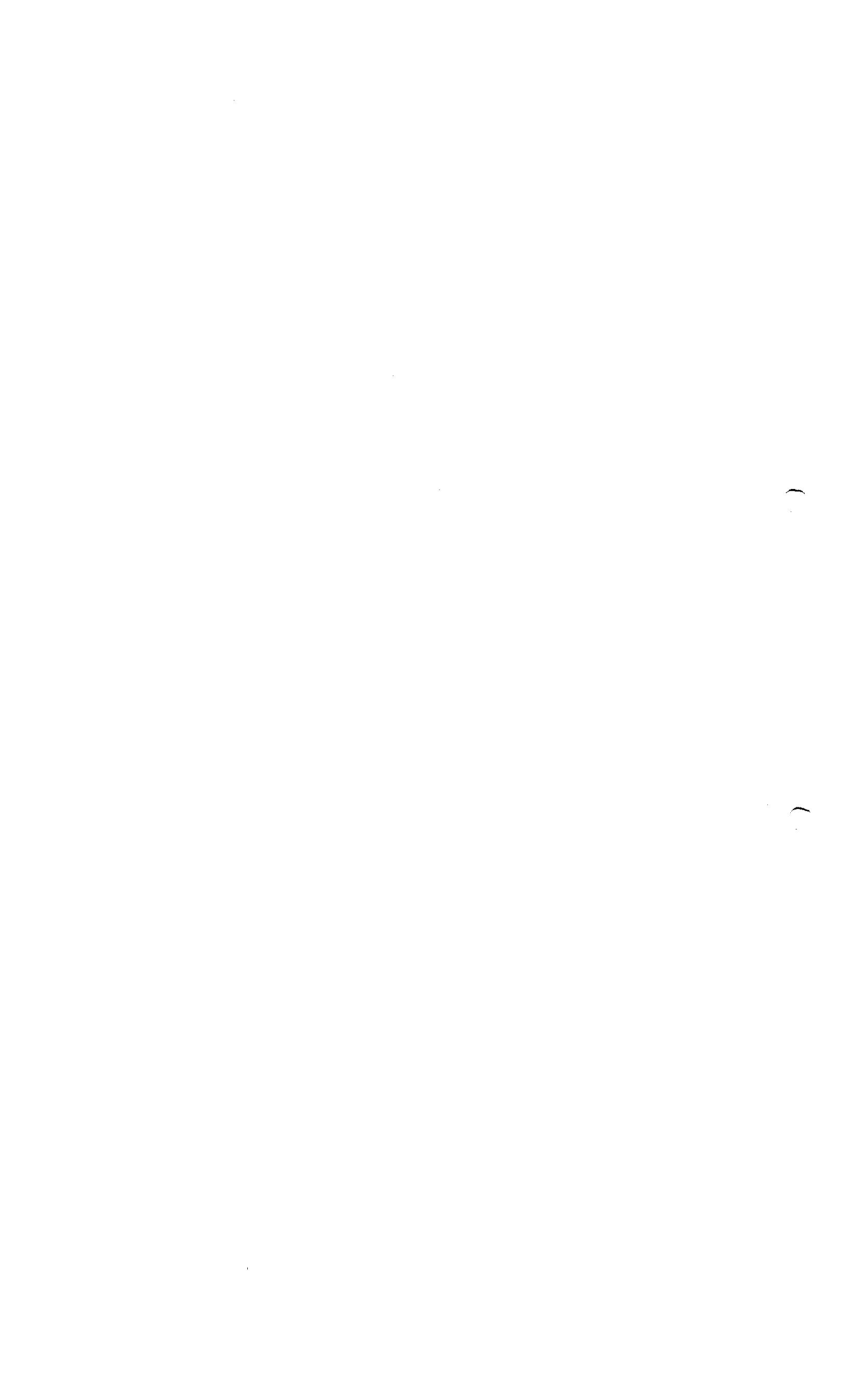
Criterios de aceptación

La conformidad y la reproducibilidad quedan demostradas si:

- Los resultados analíticos de los tres lotes cumplen los criterios de aceptación.
- Los análisis complementarios correspondientes a unos controles ajustados cumplen los criterios de aceptación para cada lote de validación. Estos controles se presentan en la Tabla 30 con las especificaciones asociadas.

Tabla 30: Controles ajustados para validar la conformidad y la reproducibilidad de la calidad del producto

Controles ajustados	Criterios de aceptación	Métodos	Datos de los métodos
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	No se detecta presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas ensayadas.	Prueba de tinción.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico	Para información.	Método de inmunoelectroforesis de Rocket.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Para información.	Método de inmunoelectroforesis de Rocket.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Para información.	Método de enzoinmunoanálisis de adsorción (ELISA).	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos





Resultados

- Los resultados analíticos de los tres lotes consecutivos de la vacuna Hexaxim elaborados en la planta de Marcy l'Étoile se presentan en la Tabla 31.

Tabla 31: Análisis de tres lotes consecutivos de la vacuna Hexaxim

Pruebas*	Criterios de aceptación	Números de lote		
		FDNC0491	FDNC0504	FDNC0505
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple
Medición del pH	6,5-7,5	7,27	7,17	7,19
Volumen extraíble	≥ volumen nominal	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de aluminio	0,40-0,80 mg/dosis	0,61	0,61	0,59
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de pirógenos	Cumple con el criterio de la Ph. Eur.	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de toxicidad anormal	Ausencia de muerte o enfermedad en los 7 días siguientes a la inoculación.	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de la difteria	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad del tétanos	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de la tos ferina	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de la poliomielitis	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de la hepatitis B	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad de <i>Haemophilus</i>	Positiva	Cumple	Cumple	Cumple

* Vea la sección 3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones, que ofrece una síntesis de los criterios de aceptación para liberación aplicados a los diferentes lotes y la justificación de la eliminación de algunas pruebas de liberación realizadas durante el desarrollo del producto.

Los resultados analíticos de los tres lotes de validación elaborados en la planta de Marcy l'Étoile cumplen los criterios de aceptación.

