



- Los resultados de los controles ajustados se presentan en la Tabla 32.

**Tabla 32: Controles ajustados de los tres lotes consecutivos de la vacuna Hexaxim**

Pruebas	Criterios de aceptación	Números de lote		
		FDNC0491	FDNC0504	FDNC0505
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	No se detecta presencia de colorante en el contenido de ninguna de las jeringas ensayadas.	Cumple	Cumple	Cumple
Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico	Para información (en %)	31	42	24
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico.	Para información (en %)	53	54	52
Porcentaje de adsorción: hepatitis B.	Para información (en %)	89	90	92

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación o se ajustan al valor esperado.

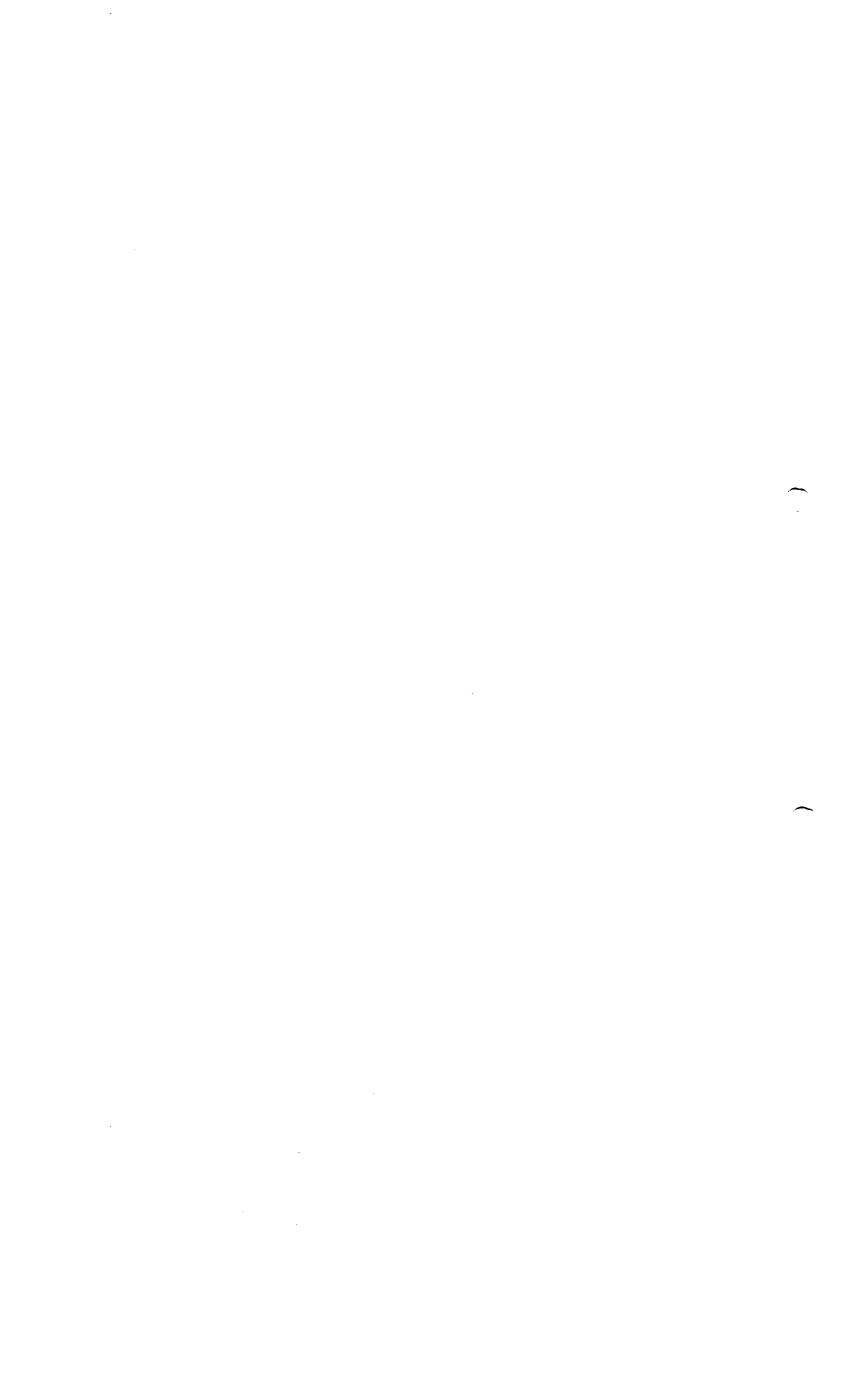
Después del proceso de llenado, se inspeccionó el 100 % de los lotes de validación y se advirtió una anomalía en los tapones-émbolo. Se tomaron medidas correctoras in situ y se llenaron otros tres lotes para confirmar que no existiera efecto alguno sobre los datos de validación presentados más arriba.

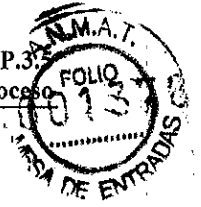
De acuerdo con todos los resultados y conclusiones de la anomalía (medidas correctoras, llenado e inspección visual de otros tres lotes), la conformidad y la reproducibilidad de la calidad del producto quedan demostradas.

#### 2.4.2.6 Conclusión general sobre la validación del proceso de llenado

Han quedado demostrados los siguientes aspectos:

- La capacidad del proceso de llenado.
- La homogeneidad del producto llenado durante el proceso de llenado.
- Con el proceso de llenado se obtienen, de modo uniforme, lotes que cumplen los criterios de aceptación de liberación.





### 3 Estudios de validación en la planta de Val de Reuil

Los estudios de validación llevados a cabo en la planta de Val de Reuil se resumen en los párrafos siguientes.

#### 3.1 Llenado aséptico de viales

##### 3.1.1 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 del proceso de llenado en la planta de Val de Reuil se presentan en la Tabla 33.

**Tabla 33: Resultados de la prueba de llenado con medios obtenidos para el proceso de llenado en la planta de Val de Reuil**

Número de lote	Fecha de llenado	N.º de viales incubados	Criterios de aceptación	N.º de viales contaminados	Resultados
0000343813	09 mar 2009	13 868	0 viales contaminados	0	Cumple
0000343814	11 mar 2009	13 085	0 viales contaminados	0	Cumple
0000343815	13 mar 2009	12 276	0 viales contaminados	0	Cumple

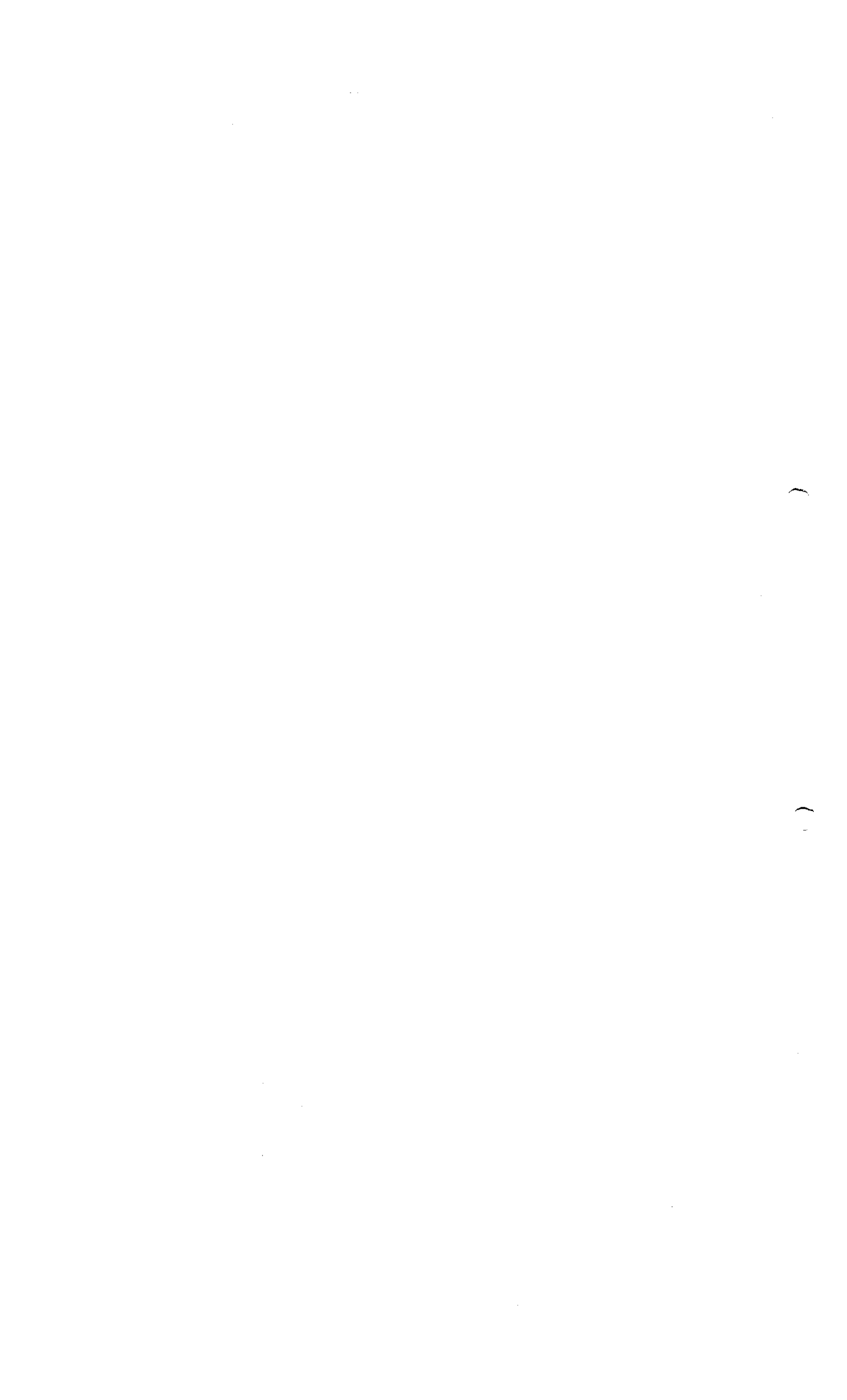
Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación y validan las condiciones asépticas del llenado.

#### 3.1.2 Validación del proceso de llenado (incluida la homogeneidad)

##### 3.1.2.1 Introducción

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

- 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 (en especial la conformidad con los criterios de aceptación de tres lotes consecutivos).





### 3.1.2.2 Lotes de validación

Las características de los lotes representativos de vacuna (PFAG y lotes llenados) utilizados en la validación de la capacidad y homogeneidad del proceso de llenado se presentan en la Tabla 34.

Se envasó cada uno de 3 productos finales a granel en 2 productos finales en VDR. Los primeros sublotes se utilizaron para preparar lotes clínicos (vea los lotes S4312, S4313 y S4314 en la Tabla 34). La cantidad restante se utilizó para respaldar la validación del proceso de llenado (vea los lotes INDV10003, INDV10004 y INDV10005 en la Tabla 34).

**Tabla 34: Lotes de la vacuna Hexaxim utilizados en la conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto**

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
S4312	20.354 viales	08 feb 2010	Planta de Val de Reuil	FDV01398	250 L	04 nov 2009	Planta de Marcy l'Étoile
INDV10003	54.542 viales	11 feb 2010	Planta de Val de Reuil				
S4313	20.217 viales	09 feb 2010	Planta de Val de Reuil	FDV01416	250 L	18 nov 2009	Planta de Marcy l'Étoile
INDV10004	48.133 viales	09 feb 2010	Planta de Val de Reuil				
S4314	19.765 viales	10 feb 2010	Planta de Val de Reuil	FDV01420	250 L	02 dic 2009	Planta de Marcy l'Étoile
INDV10005	47.539 viales	10 feb 2010	Planta de Val de Reuil				

### 3.1.2.3 Capacidad del proceso de llenado

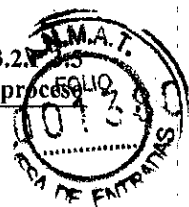
#### Protocolo

La conformidad del proceso se verifica comprobando el volumen llenado en viales con regularidad a lo largo de toda la duración del llenado:

- T0: inicio del llenado del sub lote clínico.
- T1: inicio del llenado del sub lote complementario.
- T2: mitad del llenado del sub lote complementario.
- T3: final del llenado del sub lote complementario.

El volumen llenado objetivo permite la extracción de una dosis de 0,5 mL en función de la capacidad de la máquina de llenado.





**Criterios de aceptación**

Las pruebas de volumen llenado deben cumplir con los criterios de aceptación:  $\geq$  volumen nominal.

**Resultados**

Los resultados de volumen llenado obtenidos durante toda la validación del proceso de llenado se presentan en la Tabla 35.

**Tabla 35: Resultados de volúmenes de llenado durante toda la validación del proceso de llenado**

	Lote INDV10003*	Lote S4313/INDV10004	Lote S4314/INDV10005
Número de viales analizados durante toda la validación del proceso de llenado	90	120	120
Media de los pesos extraíbles	0,5527 g	0,5481 g	0,5454 g
Desviación estándar (g)	0,0153	0,0096	0,0085
Cpk o Cpk'†	2,41	1,67	1,79

\* Los volúmenes extraíbles no pudieron analizarse en el lote S4312 como estaba previsto. No obstante, los controles de rutina demostraron que el volumen llenado cumple con las especificaciones: 0,54456-0,54156-0,52934-0,53867-0,53229.

† Cuando no se verifica la normalidad de la distribución debido a una disimetría de los datos, se calcula Cpk'.

Los resultados obtenidos muestran que el volumen llenado cumple con la especificación durante todo el proceso de llenado.

**3.1.2.4 Homogeneidad del producto durante todo el proceso de llenado**

**Protocolo**

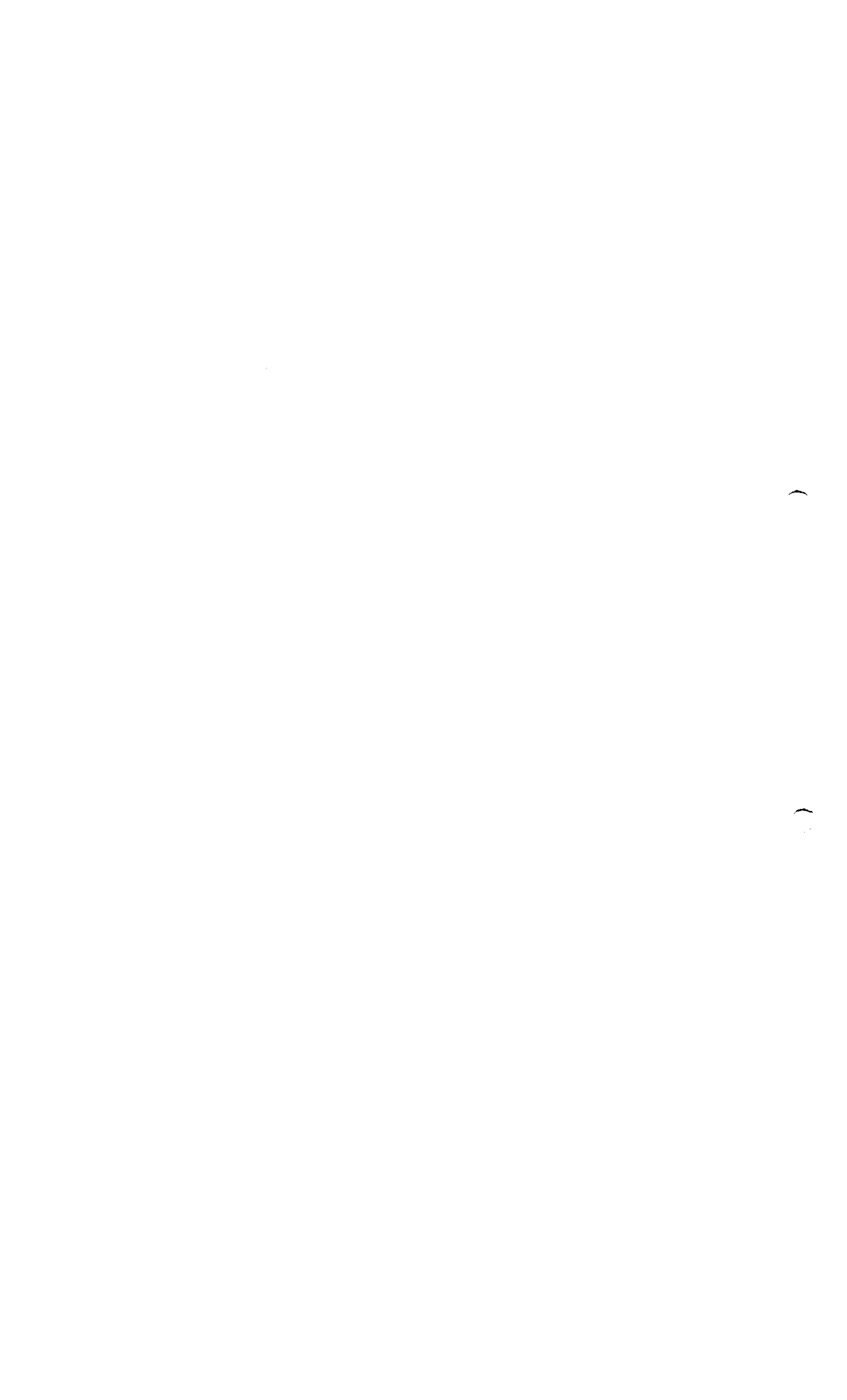
Se estudió la homogeneidad del producto llenado analizando lo siguiente:

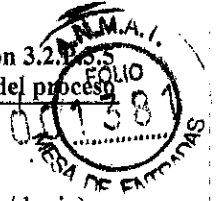
- Los valores de la densidad óptica durante toda la operación de llenado, incluso tras 4 paradas de más de 5 minutos de duración.
- El contenido de aluminio de todas las muestras de sublotos a diversos intervalos: antes del llenado (PFAG) y al principio del llenado de los sublotos clínicos (T0), después al principio del llenado de los sublotos complementarios (T1), en el punto medio (T2) y al final de los sublotos complementarios (T3).

**Criterios de aceptación**

El producto llenado es homogéneo si:

- Todos los valores de la densidad óptica obtenidos en muestras llenadas se hallan dentro de los valores límite obtenidos en el PFAG antes del llenado y resumidos en la Tabla 36.





- El contenido de aluminio de cada muestra cumple las especificaciones (0,40-0,80 mg/dosis) y se demuestra la homogeneidad de los resultados dentro de los lotes ( $\leq 0,10$  mg/dosis).

Tabla 36: Criterios de aceptación durante el llenado (medidos en absorbancia a 700 nm)

N° de lote del producto llenado	PFAG Valor inferior	PFAG Valor central	PFAG Valor superior
S4312	0,239	0,265	0,291
INDV10003	0,239	0,265	0,291
S4313/INDV10004	0,243	0,269	0,295
S4314/INDV10005	0,222	0,246	0,270

**Resultados**

Los resultados se presentan en la Figura 6 a la Figura 9 para la densidad óptica y en la Tabla 37 y en la Tabla 38 para el contenido de aluminio.

Figura 6: Resultados de la densidad óptica obtenidos con el lote S4312

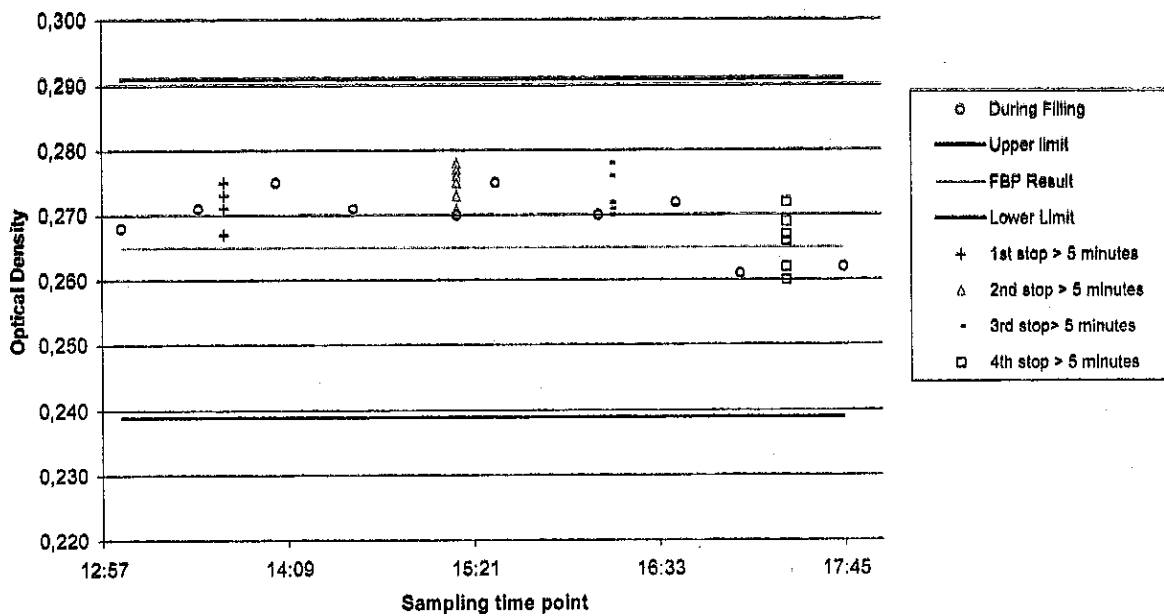
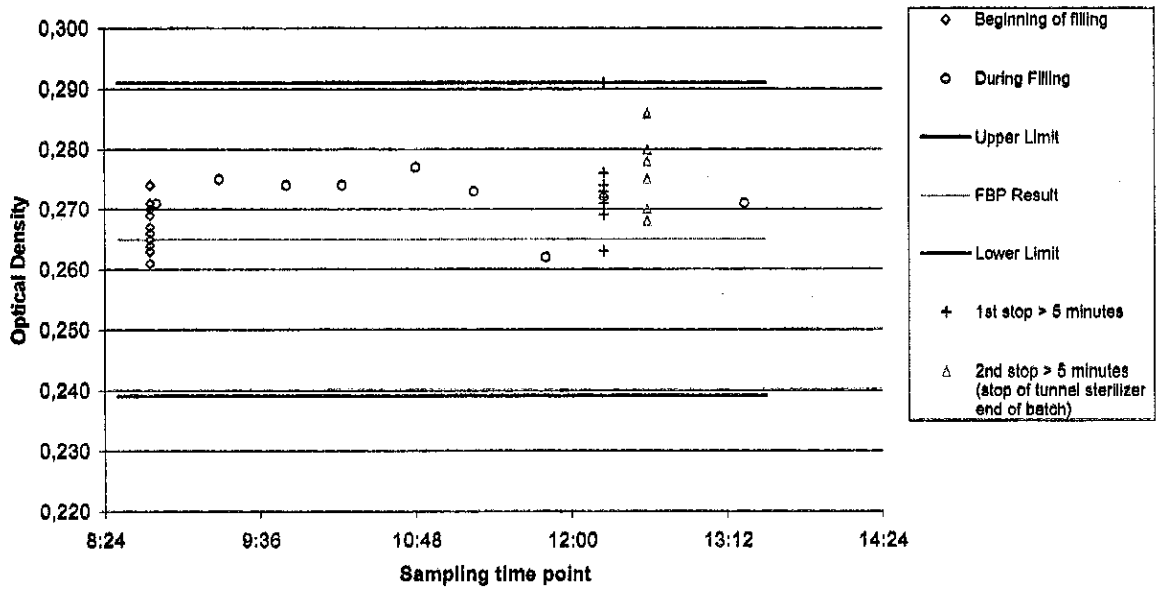






Figura 7: Resultados de la densidad óptica obtenidos con el lote INDV10003



*[Signature]*  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

*[Signature]*  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

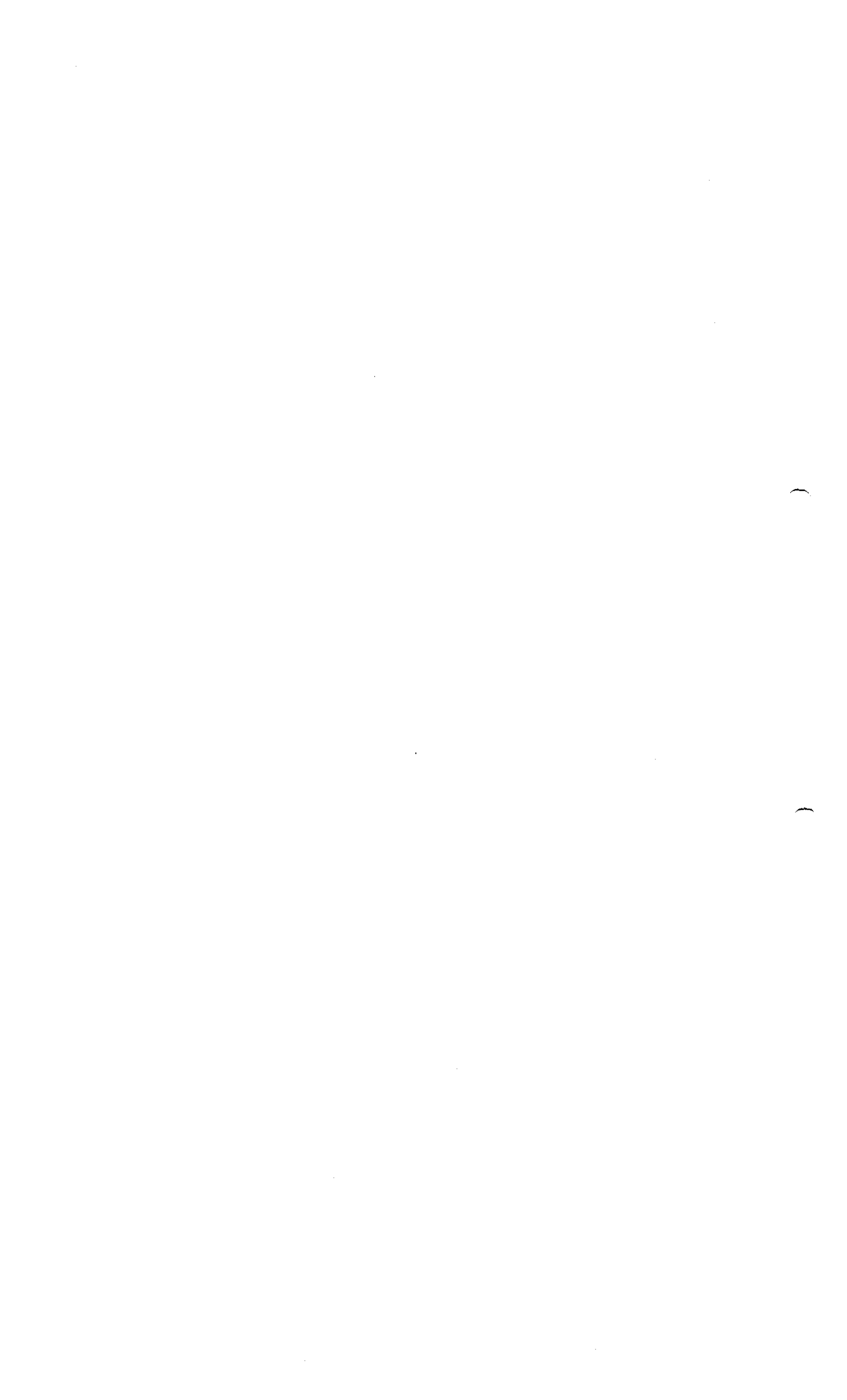
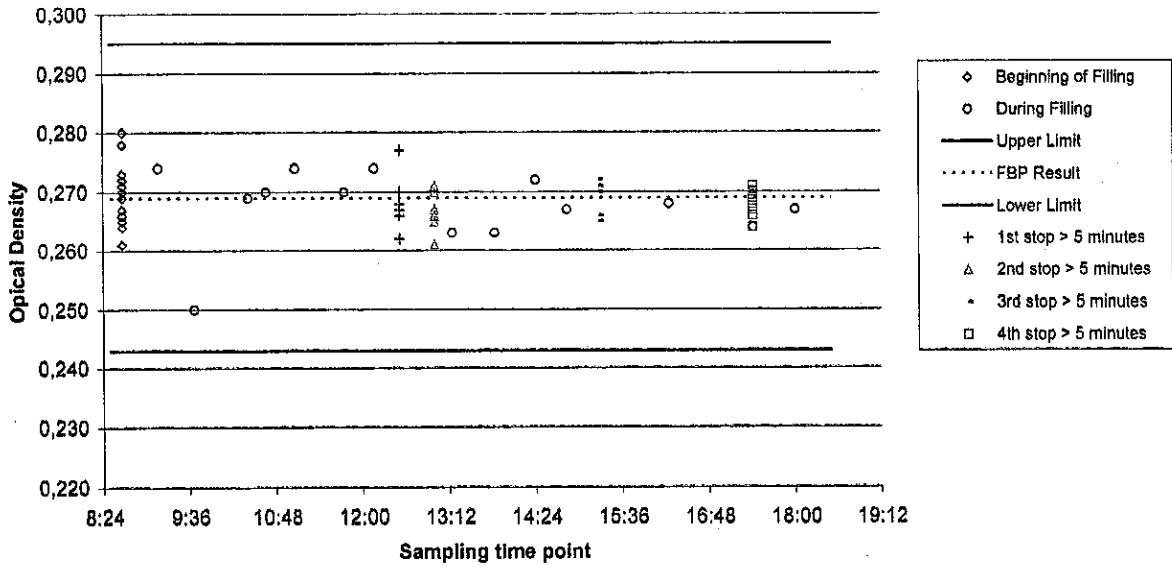




Figura 8: Resultados de la densidad óptica obtenidos con el lote S4313/INDV10004



ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

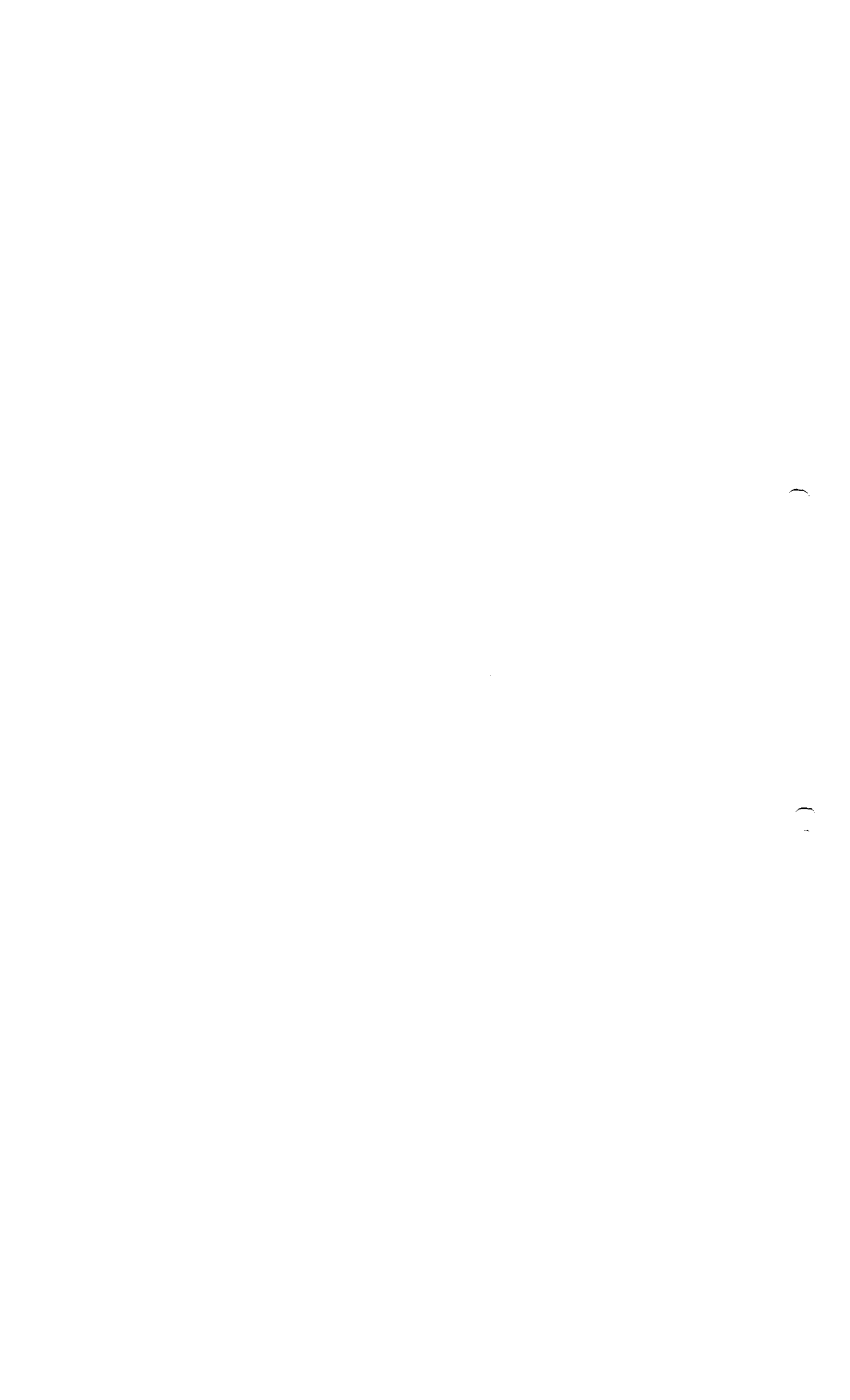




Figura 9: Resultados de la densidad óptica obtenidos con el lote S4314/INDV10005

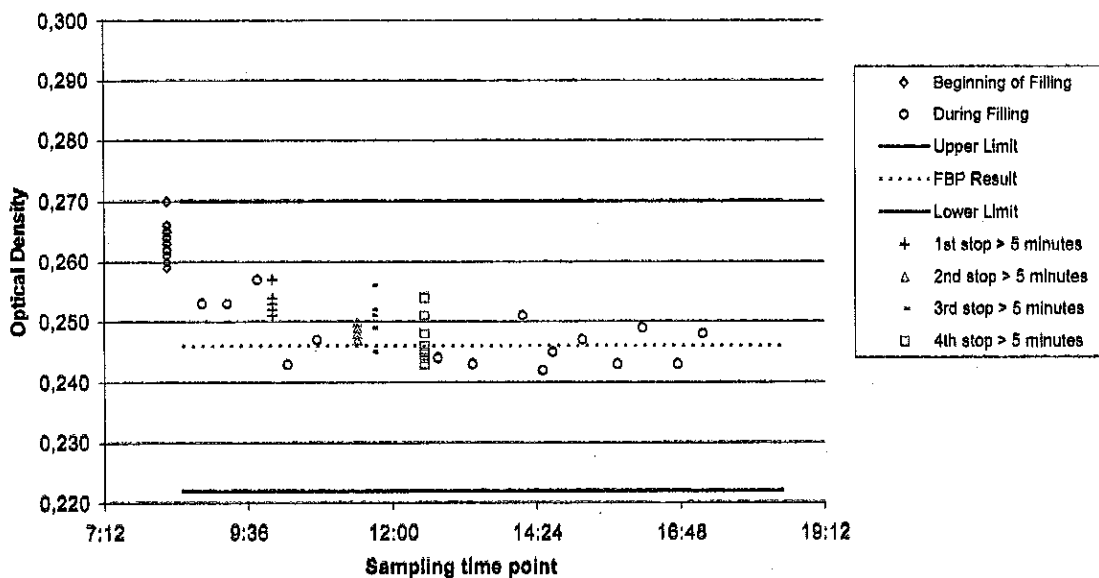


Tabla 37: Resultados del contenido de aluminio durante el llenado

Número de lote	Contenido de aluminio (mg/dosis)				
	PFAG	T0	T1	T2	T3
S4312/INDV10003	0,60	0,62	0,61	0,63	0,62
S4313/INDV10004	0,58	0,61	0,60	0,58	0,58
S4314/INDV10005	0,59	0,64	0,60	0,61	0,61

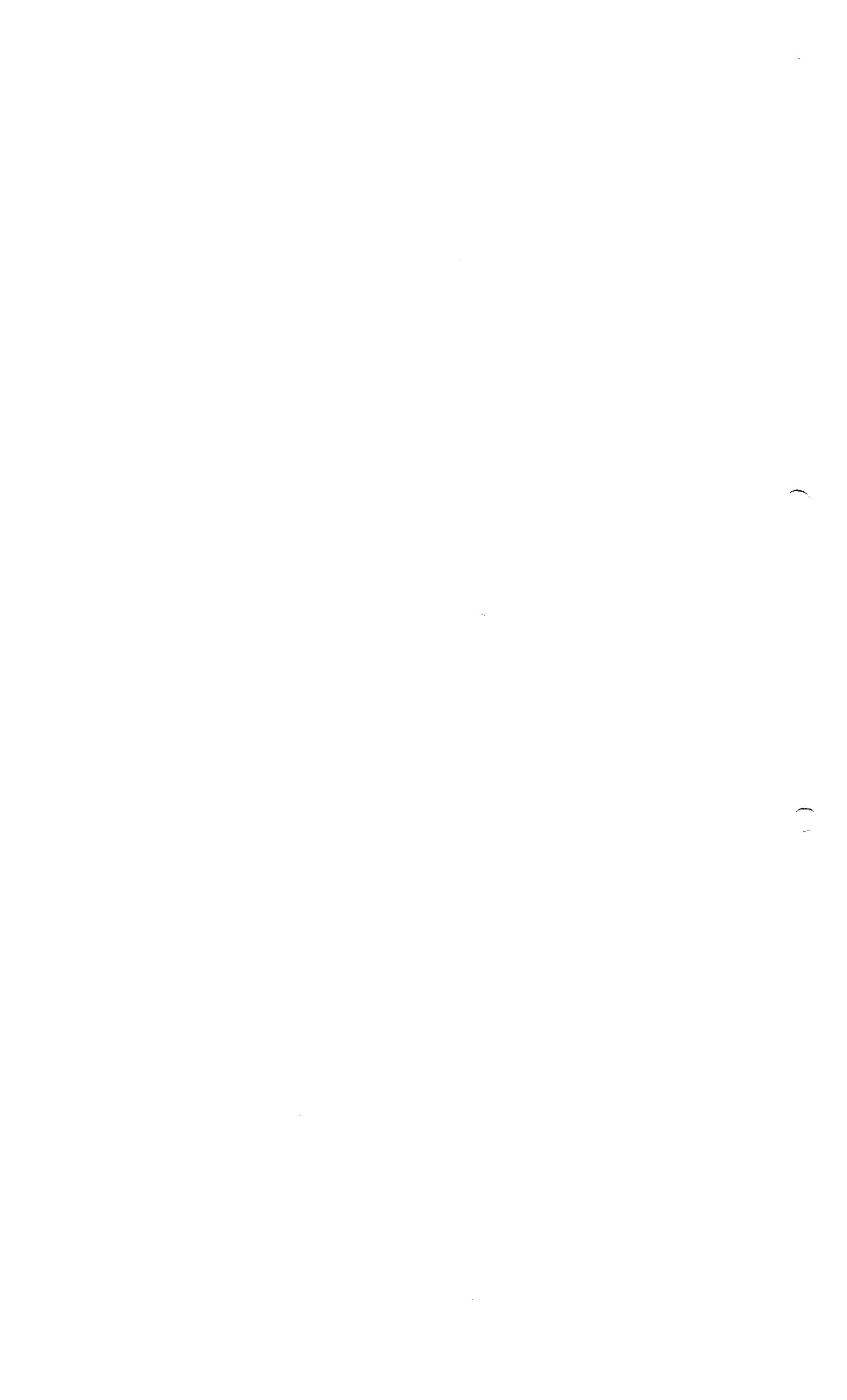
Tabla 38: Homogeneidad dentro del lote para el contenido de aluminio

Número de lote	Criterios de aceptación	Homogeneidad dentro del lote (mg/dosis)
S4312/INDV10003	≤0,10 mg/dosis	0,02
S4313/INDV10004		0,03
S4314/INDV10005		0,04

Todos los resultados cumplen los criterios correspondientes. Por lo tanto, la homogeneidad del producto llenado queda demostrada durante todo el proceso de llenado.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.1.2.5 Conformidad y reproducibilidad de la calidad del producto

#### Protocolo

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

#### Criterios de aceptación

La conformidad y la reproducibilidad quedan demostradas si:

- Los resultados analíticos de cada uno de los tres sublotes clínicos cumplen los criterios de aceptación.
- Los análisis complementarios correspondientes a unos controles ajustados cumplen los criterios de aceptación para cada sub lote clínico. Estos controles se presentan en la Tabla 39.
- Los 3 sublotes complementarios (lotes INDV10003, INDV10004 e INDV10005) no se analizaron según las especificaciones de liberación; para validar la operación de llenado, se eligieron dos pruebas como representativas del proceso de llenado. Los resultados de estas pruebas (pH y aspecto) deben cumplir los criterios de aceptación presentados en la Tabla 39.
- La prueba de integridad del cierre del envase (CCIT) correspondiente a unos controles ajustados cumple con los criterios de aceptación, para cada sub lote de validación (sublotes clínicos y complementarios). Este control se presenta en la Tabla 39 con las especificaciones asociadas.

**Tabla 39: Controles ajustados para validar la conformidad y la reproducibilidad de la calidad del producto**

Controles ajustados	Criterios de aceptación	Métodos	Datos de los métodos
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Ph. Eur. 2.9.20 Inspección visual	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Medición del pH*	6,5-7,5	Ph. Eur. 2.2.3 Método potenciométrico	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	No se detecta presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales ensayados.	Prueba de tinción.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico	Para información.	Método de Rocket.	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico	Para información.	Método de Rocket.	Vea la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Porcentaje de adsorción: hepatitis B	Para información.	Método de enzimoanálisis de adsorción (ELISA).	Vea la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos

\* 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.





**Resultados**

- Los resultados analíticos correspondientes a los tres sublotos clínicos consecutivos de la vacuna Hexaxim elaborados en la planta de Val de Reuil se presentan en la Tabla 40.

**Tabla 40: Análisis de tres sublotos clínicos de la vacuna Hexaxim**

Pruebas*	Criterios de aceptación	Números de lote		
		S4312	S4313	S4314
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple
Medición del pH	6,5-7,5	7,29	7,18	7,20
Volumen extraíble	≥0,5 mL para cada uno de los 5 viales individuales ensayados.	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido de aluminio	0,40-0,80 mg/dosis	0,62	0,60	0,62
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.	0°36 (0°13-0°13-0°10) Cumple	0°63 (0°14-0°40-0°09) Cumple	0°44 (0°22-0°10-0°13) 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	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad del tétanos	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad de la tos ferina	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad de la poliomielitis	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad de la hepatitis B	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad de <i>Haemophilus</i>	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva

\* 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 Val de Reuil cumplen los criterios de aceptación.

  
 MONTEMILONE  
 INGENIERA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APCDERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





- Los resultados de los controles ajustados realizados sobre los sublotos clínicos se presentan en la Tabla 41.

**Tabla 41: Controles ajustados de los tres sublotos clínicos de la vacuna Hexaxim**

Pruebas	Criterios de aceptación	Números de lote		
		S4312	S4313	S4314
Porcentaje de adsorción: toxoide diftérico	Para información.	54 %	55 %	52 %
Porcentaje de adsorción: toxoide tetánico	Para información.	25 %	27 %	18 %
Porcentaje de adsorción: hepatitis B	Para información.	88 %	88 %	90 %

- Los resultados analíticos correspondientes a los tres sublotos clínicos complementarios de la vacuna Hexaxim elaborados en la planta de Val de Reuil se presentan en la Tabla 42.

**Tabla 42: Análisis de tres sublotos complementarios de la vacuna Hexaxim**

Pruebas	Criterios de aceptación	Números de lote		
		INDV10003	INDV10004	INDV10005
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	Cumple	Cumple
Medición del pH	6,8-7,5	7,28	7,18	7,20

Los resultados analíticos de los tres sublotos complementarios de validación elaborados en la planta de Val de Reuil cumplen los criterios de aceptación.

- Los resultados de la prueba de integridad del cierre del envase realizados con la vacuna Hexaxim elaborada en la planta de Val de Reuil se presentan en la Tabla 43.

**Tabla 43: Resultados de la prueba de integridad del cierre del envase**

Pruebas	Criterios de aceptación	Método	Números de lote					
			S4312	S4313	S4314	INDV10003	INDV10004	INDV10005
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)	No se detecta presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales ensayados.	Prueba de tinción.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Los resultados de la CCIT cumplen los criterios de aceptación.

