



Conclusión

Los resultados para los tres lotes de validación cumplen con los criterios de aceptación.

1.2.1.2.2 Integridad del filtro antes y después de la filtración

La prueba de integridad del filtro cumple con la especificación antes y después de la filtración de cada lote.

1.2.1.2.3 Capacidad del proceso de llenado

La capacidad del proceso para suministrar el volumen necesario se verifica en cada dispensador verificando el volumen llenado a intervalos regulares durante todo el llenado.

Criterios de aceptación

La capacidad de llenado se demuestra si el índice de capacidad del proceso (Cpk) es $\geq 1,00$.

Resultados

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados de las pruebas de capacidad realizadas en tres lotes de validación llenados en la planta de Le Trait.

Tabla 4: Resultados de las pruebas de capacidad en los tres lotes de validación

	Lote S4456	Lote S4457	Lote S4458
Cpk*	1,29	1,30	1,29
Criterio de aceptación para Cpk	$\geq 1,00$	$\geq 1,00$	$\geq 1,00$

* Cpk = índice de capacidad del proceso

Conclusión

Queda demostrada la capacidad del proceso de llenado.

1.2.1.2.4 Homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado

La homogeneidad durante el llenado se verifica, para cada lote, midiendo el contenido de antígeno HA de las muestras tomadas después de la filtración esterilizante del FP en diferentes intervalos del proceso de llenado. El plan de toma de muestras se describe en la Tabla 5.

Tabla 5: Plan de toma de muestras para la medición del contenido de antígeno HA en el lote de 400 L

Intervalo de muestreo	Momento de muestreo	Número de jeringas llenadas
V 0	T0	Primeras jeringas llenadas del lote de FP
V ≈ 450 mL	T1	\approx jeringa 800
V ≈ 950 mL	T2	\approx jeringa 1700
V mitad (≈ 200 L)	T3	\approx jeringa 400 000
V final	T4	Últimas jeringas llenadas del lote de FP



Criterios de aceptación

La homogeneidad del llenado se demuestra para cada lote y para cada cepa si:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras es homogénea.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras no difieren de manera significativa.

Resultados

Los resultados se presentan de la Tabla 6 a la Tabla 8.

Tabla 6: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4456

Cepa	Momento de muestreo	Media geométrica $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media en log ($\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$)	Varianza
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T0	18,47	1,27	0,00007
	T1	18,43	1,27	0,00182
	T2	18,72	1,27	0,00007
	T3	17,13	1,23	0,00191
	T4	17,38	1,24	0,00000
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T0	19,42	1,29	0,00011
	T1	18,34	1,26	0,00028
	T2	19,19	1,28	0,00033
	T3	17,97	1,25	0,00149
	T4	17,77	1,25	0,00018
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T0	18,52	1,27	0,00033
	T1	18,43	1,27	0,00058
	T2	18,67	1,27	0,00029
	T3	18,48	1,27	0,00058
	T4	18,30	1,26	0,00053
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T0	17,12	1,23	0,00060
	T1	16,38	1,21	0,00127
	T2	17,01	1,23	0,00059
	T3	16,54	1,22	0,00084
	T4	17,37	1,24	0,00065

Para cada cepa del lote S4456:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras es homogénea.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras no difieren de manera significativa.



Tabla 7: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4457

Cepa	Momento de muestreo	Media geométrica $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media en log ($\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$)	Varianza
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T0	17,62	1,25	0,00048
	T1	18,14	1,26	0,00195
	T2	18,15	1,26	0,00084
	T3	18,03	1,26	0,00091
	T4	18,01	1,26	0,00004
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T0	19,01	1,28	0,00083
	T1	18,12	1,26	0,00028
	T2	18,80	1,27	0,00036
	T3	17,39	1,24	0,00023
	T4	18,78	1,27	0,00039
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T0	18,42	1,27	0,00064
	T1	18,74	1,27	0,00036
	T2	18,71	1,27	0,00022
	T3	18,62	1,27	0,00018
	T4	18,66	1,27	0,00089
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T0	17,29	1,24	0,00039
	T1	16,48	1,22	0,00122
	T2	16,80	1,23	0,00019
	T3	16,54	1,22	0,00054
	T4	17,64	1,25	0,00051

Para cada cepa del lote S4457:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras es homogénea.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras no difieren de manera significativa.

ROXANA MONTEMLONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

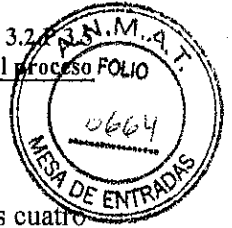


Tabla 8: Resultados del estudio de homogeneidad del lote de FP S4458

Cepa	Momento de muestreo	Media geométrica $\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$	Media en log ($\mu\text{g}/0,5 \text{ mL}$)	Varianza
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	T0	14,97	1,18	0,00065
	T1	14,77	1,17	0,00008
	T2	14,99	1,18	0,00040
	T3	16,77	1,22	0,00000
	T4	15,62	1,19	0,00050
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	T0	16,98	1,23	0,00028
	T1	16,39	1,21	0,00090
	T2	16,79	1,23	0,00034
	T3	17,11	1,23	0,00024
	T4	16,95	1,23	0,00026
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	T0	17,83	1,25	0,00054
	T1	16,93	1,23	0,00044
	T2	17,91	1,25	0,00023
	T3	17,44	1,24	0,00030
	T4	16,99	1,23	0,00027
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	T0	15,80	1,20	0,00066
	T1	15,72	1,20	0,00024
	T2	15,28	1,18	0,00142
	T3	15,73	1,20	0,00041
	T4	14,94	1,17	0,00045

Para cada cepa del lote S4458:

- La varianza de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras es homogénea.
- Las medias de los resultados obtenidos para los diferentes momentos de toma de muestras no son significativamente diferentes, a excepción de la cepa A/California/07/2009 (NYMC X-179A) (H1N1). Para la cepa A/California/07/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), las medias obtenidas para cada momento de muestreo fueron estadísticamente diferentes: los momentos de medición T0, T1, T2 y T4 son homogéneos mientras que el momento de medición T3 presenta una media elevada combinada con una varianza baja, esta varianza justifica el resultado obtenido. Además, la comparación de los intervalos de confianza obtenidos para estos momentos de toma de muestras demostró que existe superposición, por lo tanto, se considera que el lote S4458 cumple la especificación en términos de homogeneidad. En conclusión, con el umbral del 5 %, no existen diferencias significativas entre los intervalos de toma de muestras para cada cepa y para cada lote.



Conclusiones del estudio de homogeneidad

Para los lotes S4456, S4457 y S4458, los resultados del contenido de antígeno HA para las cuatro cepas cumplen con los criterios de aceptación y son homogéneos durante el llenado. Además, los resultados del contenido de antígeno HA obtenidos con los lotes de FP S4456, S4457 y S4458, y los lotes de PFAG asociados FDV02328, FDV02329 y FDV02330 (vea la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes) no muestran adsorción significativa del antígeno HA en el filtro.

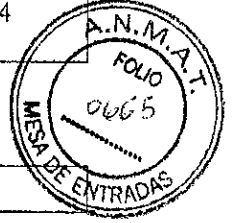
1.3 Conclusión

Se validaron los siguientes aspectos:

- el cumplimiento de los criterios de aceptación en el FP;
- la integridad del filtro antes y después de su utilización;
- la capacidad del proceso de llenado;
- la homogeneidad del producto a lo largo del proceso de llenado.

El cumplimiento y la reproducibilidad de las condiciones operativas del proceso de llenado aséptico han quedado demostrados.

En la planta de Le Trait, el proceso de llenado queda validado para el tamaño de lote máximo teórico de 800 000 unidades, correspondiente a un tamaño de lote de PFAG de 400 L.

**A QUIEN CORRESPONDA**

El Centro de Distribución de Sanofi Pasteur Val de Reuil (VDR) despacha productos sensibles a la temperatura, como vacunas y suero, a varios países del mundo utilizando contenedores con aislamiento térmico.

Los productos sensibles a la temperatura deben almacenarse y transportarse en condiciones adecuadas para asegurar que se mantenga su nivel de calidad durante el almacenamiento y transporte desde la producción hasta el punto de recepción.

Los productos sensibles a la temperatura son los que requieren una temperatura de almacenamiento de +2°C a +8°C, o congelación p. ej. a -20°C.

1 Almacenamiento

Los productos farmacéuticos deben almacenarse de acuerdo a las condiciones requeridas en la etiqueta (p. ej. temperatura, humedad relativa, luz), que están basadas en los resultados de los análisis de estabilidad. Estas condiciones deben ser provistas, controladas, monitoreadas y registradas. Los equipos utilizados para el monitoreo deben verificarse, calificarse y calibrarse según se requiera, y los registros deben conservarse. Un mapeo de la temperatura debe mostrar el perfil de temperatura de las instalaciones de almacenamiento. Asimismo, deben colocarse monitores de temperatura en las ubicaciones que se definan en base a los resultados del mapeo de temperatura.

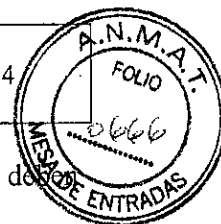
2 Transporte

El proceso de transporte no debe tener un efecto negativo sobre la integridad y la calidad de los productos. Cuando se utilicen equipos para el monitoreo, deben verificarse, calificarse y calibrarse según se requiera, y los registros deben conservarse. Las condiciones de almacenamiento requeridas deben mantenerse dentro de los límites aceptables durante el transporte. El monitoreo de la temperatura de los envíos debe realizarse conforme a los requisitos de los productos, la evaluación del riesgo, los resultados de la calificación (si se realiza) y los requisitos regulatorios. Las grandes cantidades de productos sensibles a la temperatura, como pallets completos de productos, deben transportarse utilizando vehículos con temperatura regulada o contenedores especiales, p. ej. transporte refrigerado, Envirotainers, pallets preparados para envío.

El sistema de transporte utilizado debe estar calificado y bajo monitoreo continuo. Deben implementarse procedimientos especiales para la preparación para el envío de cantidades pequeñas de productos sensibles a la temperatura. Las consignaciones de productos de almacenamiento refrigerado preferentemente deben empacarse en salas refrigeradas. Si este proceso no es posible, el producto debe empacarse de manera de reducir o minimizar la cantidad de tiempo que el producto quede expuesto a temperaturas por fuera del rango aceptado. Debe definirse la cantidad permisible de tiempo que el producto y los refrigerantes se mantengan a temperatura ambiente durante el empaclado.

Cuando se envían pequeñas cantidades de productos sensibles a la temperatura, deben utilizarse contenedores aislados calificados, con una configuración específica de


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



refrigerantes. La temperatura ambiente externa (estacional) y los tiempos de tránsito deben considerarse en la calificación de lo siguiente:

- El tipo de contenedor aislado;
- El tipo, la cantidad y la temperatura de los refrigerantes;
- La ubicación y la cantidad de los registradores de temperatura.

Los productos susceptibles de sufrir daños o desnaturalizarse por congelamiento en ninguna circunstancia deben entrar en contacto directo con los refrigerantes en temperaturas inferiores a cero. De ser requerido, los productos también pueden enviarse en vehículos con temperatura regulada y deben monitorearse según corresponda. La consignación de productos debe estar claramente etiquetada con las condiciones de almacenamiento y transporte requeridas.

3 Registradores de datos de temperatura

Aun un proceso calificado está sujeto a cambios con el tiempo. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo sistemático y adecuado.


Las temperaturas que se registran dentro de las cargas de productos con riesgo de sufrir las condiciones extremas de temperatura deben monitorearse con dispositivos de monitoreo de la temperatura. Deben utilizarse monitores de temperatura calibrados con este fin, y colocarse directamente en contacto con el producto (o un producto representativo durante los estudios de calificación), de ser posible, para recolectar datos de temperatura. Estos datos de temperatura deben revisarse y verificarse con los parámetros de transporte especificados. Tales parámetros deben basarse en los datos de estabilidad y los requisitos de las etiquetas de los productos transportados, a fin de asegurar que las condiciones del transporte no lleven a un deterioro de la calidad del producto.

4 Calificación de los métodos

La validación muestra de qué manera se desempeña un sistema bajo condiciones altamente controladas. En esencia, los parámetros del proceso de transporte no son totalmente controlables (p. ej. clima, aduana, demoras en el tránsito, fallas mecánicas). Además, los procesos de transporte no tienen lugar en ambientes regidos por las BPM. Por lo tanto, se prefieren los términos "calificación" y "robustez" antes que "validación" y "reproducibilidad", y son más relevantes para mostrar el desempeño de un proceso de transporte. La calificación y la robustez permiten evaluar, con un alto grado de certeza, que un proceso de transporte puede mantener su desempeño dentro de especificaciones establecidas cuando se somete a rangos variables esperados.

Deben probarse las soluciones técnicas para determinar su desempeño. Las pruebas pueden realizarse utilizando ambientes con temperatura controlada (cámaras térmicas) o envíos reales a temperatura ambiente (pruebas de campo) según corresponda, basándose en el canal de transporte proyectado. Las pruebas deben reflejar las condiciones reales de carga del transporte y los extremos esperados.

Cualquiera sea el método, la conclusión de las fases de prueba dará fe de la robustez y el desempeño y planteará el uso de una solución para el flujo de transporte específico (destino, canal) de un período especificado. Por ejemplo, los contenedores con aislamiento térmico,


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



como los pallets preparados para envío, deben calificarse a temperaturas especificadas durante períodos especificados con configuraciones de empaque especificadas (número y ubicación de los refrigerantes) para evaluar su desempeño. Luego se califica el proceso completo de transporte de puerta a puerta.

La calificación de los procesos de transporte y las configuraciones de almacenamiento pueden ser prospectivos o concurrentes.

5 Manejo de las desviaciones en el caso de productos enviados del Centro de Distribución de VDR al Área Internacional

A continuación se describe el procedimiento de manejo de una interrupción de la cadena de frío en el caso de envíos con temperatura controlada de productos comerciales de Sanofi Pasteur enviados del Centro de Distribución de VDR hacia el Área Internacional, excluido el transporte local y el almacenamiento local. El Centro de Distribución de VDR es el Centro de Distribución de Sanofi Pasteur para Francia.

5.1 Interrupción de la cadena de frío y efecto sobre el producto

Cada vez que un producto se encuentra fuera de su temperatura de almacenamiento requerida se considera una desviación.

Cada desviación producida durante la distribución debe informarse a Sanofi Pasteur.

El manejo de una interrupción de la cadena de frío depende del nivel crítico de la desviación y se evalúa según la temperatura (máxima o mínima) y la duración de la desviación.

La duración de la desviación es la duración acumulativa de todos los períodos durante los cuales el producto queda expuesto a temperaturas por fuera de su temperatura de almacenamiento requerida.

La evaluación del nivel crítico de la desviación se define como se describe a continuación:

- La duración y la temperatura de la desviación se encuentran dentro del rango de tolerancia para este producto: sin efecto sobre el producto;
- La duración y la temperatura de la desviación se encuentran fuera del rango de tolerancia para este producto: existe un efecto potencial sobre el producto y debe realizarse una investigación.

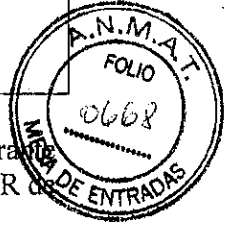
5.2 Tiempo fuera de la refrigeración (TOR)

Debe tomarse en cuenta el tiempo fuera de la refrigeración (TOR) para investigar una interrupción de la cadena de frío. El tiempo TOR se define como la suma de la duración de todo el tiempo de almacenamiento fuera de la temperatura de almacenamiento requerida ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ o -20°C) transcurrido durante el ciclo de vida del lote.

Se definen distintos tipos de TOR, como se describe en la Figura 1:

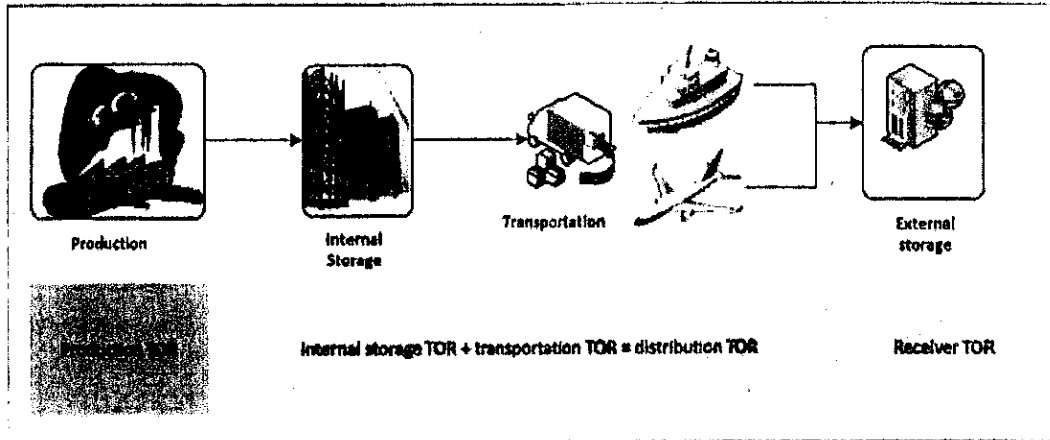
- TOR durante los pasos de producción (llenado, inspección, acondicionamiento y traslado al Centro de Distribución de VDR);


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



- TOR durante el almacenamiento y acondicionamiento antes del envío y TOR durante el transporte (bajo la responsabilidad de Sanofi Pasteur), lo cual representa el TOR de distribución.

Figura 1: Descripción del tiempo fuera de la refrigeración



En los pasos de producción y distribución, se calcula la proporción (R) entre el TOR y la duración de la estabilidad a +25°C.

La proporción global (R_{global} en %) se calcula como $R_{global} = R_{Producción} + R_{Distribución}$.

La proporción global se utiliza para tomar decisiones sobre el producto.

En caso de producirse interrupciones sucesivas de la cadena de frío, deben sumarse todas las proporciones para llegar a una conclusión respecto del efecto sobre la calidad de los productos.

5.3 Proceso de toma de decisiones

La decisión relativa a la comercialización o la destrucción del producto toma en cuenta:

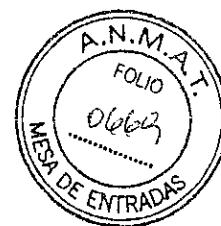
- La temperatura de la desviación;
- La duración de la desviación (mediante el cálculo del TOR y la proporción).

12 de julio de 2016


Raphael PAUME
Gerente de Asuntos Farmacéuticos
Sanofi Pasteur S.A.

Eric STENER
Cadena de Suministros de Calidad Corporativa
Sanofi Pasteur S.A.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



CONTROL DE CALIDAD DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sección 2.3.S.4 Control del principio activo

Índice

Lista de tablas	2
1 Especificaciones y justificación de las especificaciones.....	3
2 Procedimientos analíticos y validación de los procedimientos analíticos.....	6
2.1 Contenido de antígeno hemaglutinina	6
2.1.1 Resumen de procedimientos analíticos.....	6
2.1.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos	6
2.2 Identificación del antígeno HA	9
2.2.1 Resumen de procedimientos analíticos.....	9
2.2.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos	9
2.3 Identificación del antígeno neuraminidasa	10
2.3.1 Resumen de procedimientos analíticos.....	10
2.3.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos	10
2.4 Prueba de actividad enzimática de la neuraminidasa.....	11
2.4.1 Resumen de procedimientos analíticos.....	11
2.4.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos	11
2.5 Contenido de octoxinol 9.....	12
2.5.1 Resumen de procedimientos analíticos.....	12
2.5.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos	12
3 Análisis de lotes.....	13
3.1 Descripción de los lotes analizados	13
3.2 Análisis de lotes	15

Lista de tablas

Tabla 1: Especificaciones del principio activo	4
Tabla 2: Resumen de validación para el contenido de antígeno HA.....	7
Tabla 3: Resumen de validación para la identificación del antígeno HA	9
Tabla 4: Resumen de validación para la actividad enzimática de NA	11
Tabla 5: Resumen de validación para el contenido de octoxinol 9	13
Tabla 6: Descripción de los lotes de principio activo.....	14
Tabla 7: Resultados de la prueba de liberación de QIV, lotes de principio activo de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) elaborados con el lote de WSL FA356399	16
Tabla 8: Resultados de la prueba de liberación de QIV, lotes de principio activo de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) elaborados con el lote de WSL FA492096.....	17
Tabla 9: Resultados de la prueba de liberación de QIV, lotes de principio activo de la cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) elaborado con el lote de WSL FA413887	18
Tabla 10: Resultados de la prueba de liberación de QIV, lotes de principio activo de la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) elaborado con el lote de WSL FA490508	19



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

1 Especificaciones y justificación de las especificaciones

Las especificaciones de liberación (es decir, lista de pruebas, método utilizado y criterios de aceptación) para el principio activo (DS) de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) se basan en las reglamentaciones vigentes, por ejemplo:

- Ph. Eur, 0158, edición actual, "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivado)".
- serie de informes técnicos (TRS) n.º 927 de la OMS, 2005 anexo 3, "Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccines (Inactivated)" [recomendaciones para la producción y el control de las vacunas antigripales (inactivadas)];
- ICH Q6B "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products" [especificaciones: procedimientos de prueba y criterios de aceptación para productos biotecnológicos/biológicos] septiembre de 1999.

Las especificaciones de liberación para el principio activo se resumen en la Tabla 1, con una justificación para cada prueba, el método de referencia y los criterios de aceptación.

Las especificaciones que se utilizarán para controlar el principio activo en los estudios de estabilidad iniciales y en curso se presentan en la sección 2.3.S.7 Estabilidad.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.S.4
Control del principio activo

Tabla 1: Especificaciones del principio activo

Prueba	Referencia del método	Criterios de aceptación	Justificación de las especificaciones
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	Imunodifusión radial simple (SRID) (método clásico para las cepas A y B) Ph. Eur., 2.7.1, edición actual	Para formulación	El contenido de HA en el principio activo se considera indicador de la productividad (rendimiento). Dado que este parámetro depende de la cepa, no se pudo definir ningún criterio de aceptación. El contenido de antígeno HA para cada cepa, que se determina en esta etapa, se utiliza sólo para los cálculos durante la formulación del producto final a granel (PFAG). Se establece un límite formal para el contenido de antígeno HA en la etapa de producto llenado (FP) (vea la sección 2.3.P.5 Control del producto farmacéutico, según los requisitos de la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual)
Identificación del antígeno HA	Inhibición de la hemaglutinación Ph. Eur. 0158, edición actual	Positivo	Según la Ph. Eur. n.º 0158, edición actual, se incluye una prueba específica de identidad para el antígeno HA en el conjunto de especificaciones para el principio activo. El antígeno HA tiene una actividad biológica* que se puede medir.
Identificación del antígeno neuraminidasa (NA)†	Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) Método interno basado en la Ph. Eur., 2.6.21, edición actual	Positivo	Según la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual, el antígeno NA se evalúa en los tres primeros lotes de principio activo elaborado a partir de cualquier WSL nuevo. La presencia y el tipo de antígeno NA se confirman mediante un método de amplificación de ácidos nucleicos (transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa, RT-PCR).
Actividad enzimática de la NA†	Método enzimático Método interno	Presencia de actividad de la neuraminidasa	La presencia y el tipo de antígeno NA se confirman mediante un método enzimático adecuado. El antígeno NA tiene una actividad biológica† que se puede medir.
Esterilidad bacteriana y fúngica	Filtración por membrana Ph. Eur., 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana	La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica es un requisito de la Ph. Eur. n.º 0158, edición actual, para documentar la seguridad del principio activo. El método de filtración por membrana y el criterio de aceptación ("ausencia de multiplicación microbiana") cumplen con el método n.º 2.6.1 de la Ph. Eur., edición actual.
Virus infecciosos residuales	Inoculación de huevos Ph. Eur. 0158, edición actual	Ausencia de virus infecciosos residuales	Según la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual, y la TRS n.º 927 de la OMS, la prueba de virus infecciosos residuales se realiza en la etapa de DS. El criterio de aceptación es "ausencia de virus infecciosos residuales", de conformidad con la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual.

RA_0928143

Información confidencial/proprietaria
Página 4 de 20

ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARMANDO
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)

Sección 2.3.S.4
Control del principio activo

Prueba	Referencia del método	Criterios de aceptación	Justificación de las especificaciones
Contenido de octoxinol 9 §	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa Método interno	≤800 µg/mL	Según la monografía n.º 0158 de la Ph. Eur., edición actual, y la TRS n.º 927 de la OMS, se realiza la cuantificación de los productos químicos utilizados para la fragmentación, en este caso octoxinol 9. El contenido de octoxinol 9 se determina mediante HPLC de fase inversa. El criterio de aceptación se basa en la especificación del contenido de octoxinol 9 para el principio activo elaborado para la vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional de Sanofi Pasteur, Francia, es decir, ≤560 µg/mL, y calculado posteriormente según el contenido máximo de octoxinol 9 en el principio activo para QIV, teniendo en cuenta el factor de dilución en la etapa 20 para la TIV (1,7) y la QIV (1,2), de la siguiente manera: $560 \mu\text{g/mL} \times 1,7/1,2 = 793,33 \mu\text{g/mL}$, redondeado a 800 µg/mL.

* La HA induce la aglutinación (coagulación) de los eritrocitos (denominada hemaglutinación).

† Realizada en los tres primeros lotes de principio activo elaborados a partir de cualquier nuevo lote de siembra de trabajo (WSL).

‡ La NA tiene una actividad enzimática: escinde los residuos terminales de ácido siálico de los carbohidratos y las proteínas.

§ El procedimiento analítico utilizado para medir el contenido de octoxinol 9 en el principio activo se modificó durante el desarrollo de la QIV. En ambos casos, el contenido de octoxinol 9 se analiza mediante HPLC de fase inversa. La modificación se realizó con respecto a la mejora de la tecnología de HPLC para los análisis químicos, con el objetivo de reducir la cantidad de resultados no válidos en el análisis de octoxinol 9 (cambio en las condiciones de la cromatografía y el modo de cuantificación). El método inicial se utilizó para medir el contenido de octoxinol 9 en los lotes de principio activo hasta mayo de 2015, por lo tanto, el contenido de octoxinol 9 del principio activo utilizado para los lotes clínicos GQM011 se analizó con este método inicial. Este método inicial, así como la validación, se presentan en la sección 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones. El método actual, utilizado para medir el contenido de octoxinol 9 en lotes de principio activo desde mayo de 2015, se presenta en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. Se realizó un estudio de comparabilidad entre ambos métodos para evaluar el efecto del cambio en el contenido de octoxinol 9, que se presenta en la sección 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones. La diferencia entre ambos métodos no justifica un cambio del criterio de aceptación.

RA_0928143

Información confidencial/propietaria
Página 5 de 20

ROYANA MONTMAYLONE
DIRECTORA TÉCNICA
ANÁLISIS
SANOFI PASTEUR S. A.



2 Procedimientos analíticos y validación de los procedimientos analíticos

La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica, y la prueba de virus infeccioso residual, se realizan al momento de la liberación, conforme a lo establecido en la referencia del método farmacopeico que se incluye en la Tabla 1. Para estas pruebas, no se necesitan datos analíticos de validación.

Para los procedimientos analíticos no descritos ni detallados en farmacopeas (contenido de antígeno HA, identificación del antígeno HA, identificación del antígeno NA, actividad enzimática de la NA y contenido de octoxinol -9), se presentan a continuación resúmenes de los métodos analíticos y de los resultados de la validación analítica.

2.1 Contenido de antígeno hemaglutinina

2.1.1 Resumen de procedimientos analíticos

La cuantificación de antígeno HA se realiza mediante el método de inmunodifusión radial simple (SRD) de conformidad con el método n.º 2.7.1 "Métodos inmunoquímicos" de la Ph. Eur., edición actual. Dado que la monografía solo constituye una guía general, a continuación se ofrece una descripción más detallada del método analítico.

Tras su tratamiento con un detergente, se difunden diferentes diluciones de la muestra evaluada y del antígeno de referencia (vea la sección 3.2.S.5 Estándares o materiales de referencia) en un gel de agarosa que contiene un antisuero específico. Se trata de un antisuero policlonal específicamente dirigido contra el antígeno HA gripal objetivo. Luego de la difusión completa se visualiza el anillo de precipitación de cada dilución de muestra y referencia mediante tinción (azul de Coomassie) y después se miden.

Se determina el contenido de antígeno HA para cada cepa mediante la ecuación de la curva de calibración establecida a partir de la referencia.

2.1.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos

Dado que el método es un método cuantitativo, la prueba de contenido de antígeno HA se validó en cuanto a su especificidad, precisión, linealidad y exactitud, de acuerdo con los requisitos que se describen en las directrices de la ICH y en la directriz EMA/CHMP/BWP/310834/2012.

En la Tabla 2 se presenta un resumen de los resultados de la validación analítica.

Tabla 2: Resumen de validación para el contenido de antígeno HA

Características de la validación	Criterio de aceptación	Resultado												
Especificidad	<p>Para el control negativo no se debe observar ningún anillo de precipitación.</p> <p>No hay presencia de anillos dobles.</p> <p>La intensidad del anillo es similar a la referencia evaluada en la misma placa.</p>	<p>Para el control negativo no se observa ningún anillo de precipitación para las 4 cepas.</p> <p>Ausencia de anillos dobles</p> <p>La intensidad del anillo es similar al anillo de referencia.</p>												
Precisión	<p>El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para k = 2 corridas con n = 1 medición debe ser igual o menor que $x/\pm 1,11$</p>	<p>El intervalo de confianza del 95% de la precisión intermedia para k = 2 corridas con n = 1 medición es menor que $x/\pm 1,11$:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Cepas</th> </tr> <tr> <th>A/H1N1</th> <th>A/H3N2</th> <th>B B/Massachusetts</th> <th>B B/Brisbane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\pm 0,029$; es decir 1,07 en expresión aritmética</td> <td>$\pm 0,018$; es decir : 1,04 en expresión aritmética</td> <td>$\pm 0,032$; es decir: 1,08 en expresión aritmética</td> <td>$\pm 0,025$; es decir : 1,06 en expresión aritmética</td> </tr> </tbody> </table> <p>El redondeo recomendado para las 4 cepas es a la unidad</p>	Cepas				A/H1N1	A/H3N2	B B/Massachusetts	B B/Brisbane	$\pm 0,029$; es decir 1,07 en expresión aritmética	$\pm 0,018$; es decir : 1,04 en expresión aritmética	$\pm 0,032$; es decir: 1,08 en expresión aritmética	$\pm 0,025$; es decir : 1,06 en expresión aritmética
Cepas														
A/H1N1	A/H3N2	B B/Massachusetts	B B/Brisbane											
$\pm 0,029$; es decir 1,07 en expresión aritmética	$\pm 0,018$; es decir : 1,04 en expresión aritmética	$\pm 0,032$; es decir: 1,08 en expresión aritmética	$\pm 0,025$; es decir : 1,06 en expresión aritmética											



Características de la validación	Criterio de aceptación	Resultado
Linealidad	$P_{\text{linealidad}} < 0,01$ $P_{\text{desviación}} \geq 0,05$	Después de un ajuste lineal de $Y = \text{concentración medida } (\mu\text{g/mL})$ en función de $X = \text{concentración teórica } (\mu\text{g/mL})$, en escala log-log, se observa la siguiente relación: <ul style="list-style-type: none"> • Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): $P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} = 0,99$ $Y = 0,066 + 0,975 \cdot X$ Rango de linealidad: [139,19-241,70] $\mu\text{g/mL}$ • Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): $P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} = 0,15$ $Y = 0,113 + 0,961 \cdot X$ Rango de linealidad: [147,64-241,88] $\mu\text{g/mL}$ • Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria): $P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} = 0,10$ $Y = 0,096 + 0,96 \cdot X$ Rango de linealidad: [152,32-248,24] $\mu\text{g/mL}$ • Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata): $P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} = 0,99$ $Y = -0,192 + 1,097 \cdot X$ Rango de linealidad: [120,88-208,79] $\mu\text{g/mL}$
Exactitud	La recuperación porcentual promedio calculada para los seis niveles teóricos de concentración debe estar entre el 80 % y el 120 %.	Según el nivel de concentración, la recuperación porcentual promedio es: <ul style="list-style-type: none"> • Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1): 102,3 % [99,0 %-105,5 %] • Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2): 105,2 % [103,5 %-107,0 %] • Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria): 104,9 % [100,6 %-103,3 %] • Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata): 102,0 % [100,8 %-109,0 %]

Los resultados de la validación demuestran que el método es específico, preciso, lineal y exacto para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata). Por consiguiente, el método de SRID es válido para cuantificar el antígeno HA en QIV para estas cepas.

ROYANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APURÓBADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



2.2 Identificación del antígeno HA

2.2.1 Resumen de procedimientos analíticos

La identificación del antígeno HA se realiza mediante una identificación serológica del subtipo viral, comparando la inhibición de la hemaglutinación en muestras de prueba y de referencia (cepas de referencia prototipo) mediante antisueros específicos.

2.2.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos

La prueba de identificación del antígeno HA se validó con respecto a la especificidad únicamente, ya que es una prueba de identidad.

El objetivo de la validación es demostrar la capacidad de la técnica para identificar el subtipo/linaje viral (A/H1N1 o A/H3N2 o B/linaje Victoria o B/linaje Yamagata). La validación se ha realizado en el principio activo y se aplica al lote de siembra maestro (MSL) y al lote de siembra de trabajo (WSL).

La especificidad del método se asegura mediante la inclusión de varios antígenos de referencia en cada análisis (el mismo subtipo/linaje de antígeno HA que la muestra de prueba y diferentes subtipos/linajes de antígeno HA).

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los resultados de la validación analítica.

Tabla 3: Resumen de validación para la identificación del antígeno HA

Características de la validación	Criterios de validez	Resultados
Especificidad	<ul style="list-style-type: none"> - El título antigénico de la muestra evaluada debe hallarse entre 4 y 8 unidades hemaglutinantes (UHA). - El título de inhibición de la hemaglutinación (IHA) del antígeno de referencia debe ser el mismo que el título teórico (obtenido durante la validación de los reactivos) con ± 2 diluciones. 	<ul style="list-style-type: none"> - El título antigénico de la muestra evaluada se halla entre 4 y 8 UHA. - El título de IHA del antígeno de referencia es el mismo que el título teórico obtenido durante la validación de los reactivos con ± 2 diluciones.
	Criterios de aceptación	Resultados
	<ul style="list-style-type: none"> - El título antigénico del principio activo modificado debe ser equivalente al título del antígeno de referencia ± 2 diluciones. - El principio activo modificado debe reaccionar sólo débilmente frente a la referencia heteróloga (diferentes tipos de antígeno HA) ($\leq 1/40.^{\circ}$). 	<ul style="list-style-type: none"> - El título antigénico del principio activo modificado es equivalente al título del antígeno de referencia ± 2 diluciones. - El principio activo modificado reacciona sólo débilmente frente a la referencia heteróloga (diferentes tipos de antígeno HA) ($\leq 1/40.^{\circ}$).
	Criterio de aceptación de la validación analítica	Resultado
<ul style="list-style-type: none"> - Los títulos de IHA de las muestras evaluadas para los tres análisis de validación deben ser equivalentes entre sí ± 2 diluciones. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los títulos de recuperación porcentual promedio de las muestras evaluadas para los tres análisis de validación son equivalentes entre sí ± 2 diluciones. 	



El método es específico para el subtipo viral (A/H1N1, A/H3N2) o linaje (B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata). Por consiguiente, el método es válido para identificar el antígeno HA en el principio activo así como en el MSL y en el WSL para los diferentes subtipos o linajes A/H1N1, A/H3N2, B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata.

2.3 Identificación del antígeno neuraminidasa

2.3.1 Resumen de procedimientos analíticos

Las secuencias del ácido ribonucleico (ARN) viral que codifican los antígenos de la neuraminidasa (NA) se detectan mediante transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en tiempo real^a. Se retrotranscribe el ARN viral, luego se amplifica el ADN complementario (ADNc) y se detecta mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real con un conjunto de par de cebadores y una sonda fluorescente.

La intensidad de la fluorescencia correspondiente a la hidrólisis de la sonda se mide en tiempo real durante la fase exponencial, cuando la proporción entre el número de copias de ADN y la intensidad de la fluorescencia puede representarse con una ecuación lineal.

Esta prueba cualitativa permite dar pruebas de la presencia o ausencia de la cepa objetivo.

2.3.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos

La prueba de identificación del antígeno NA se validó con respecto a la especificidad únicamente, ya que es una prueba de identidad.

Para cada nueva cepa, se desarrolla la técnica RT-PCR y se definen sus parámetros. Se diseñan nuevos cebadores y sondas específicas utilizando una secuencia específica de oligonucleótidos de la cepa estudiada.

La evaluación de la especificidad teórica consiste en un estudio histórico, basado en la alineación de secuencias de oligonucleótidos conocidas, procedentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que permiten evaluar la especificidad de los cebadores y las sondas nucleicas diseñadas para identificar la cepa. Además, se realizan estudios experimentales para demostrar la capacidad de la técnica para identificar la cepa estudiada y para no detectar otras cepas vacunales del mismo subtipo (A/H1N1 o A/H3N2 o B) o de otro subtipo de virus gripal (A/H1N1 o A/H3N2 o B).

Basándose en estudios teóricos y experimentales, los resultados de la validación demuestran que el método de identificación del antígeno NA por RT-PCR está validado para las diferentes cepas A/H1N1, A/H3N2 y B de esta vacuna antigripal. Para cada nueva cepa, se lleva a cabo una nueva validación.

^a El método detallado en este capítulo podría adaptarse según las características de la cepa relevante en ese momento.



2.4 Prueba de actividad enzimática de la neuraminidasa

2.4.1 Resumen de procedimientos analíticos

La prueba de actividad enzimática de la NA se lleva a cabo como una prueba de caracterización con los tres primeros lotes de principio activo elaborados a partir de un nuevo lote de siembra.

La actividad de la NA se evalúa mediante un método enzimático semicuantitativo. En presencia de sustrato de fetuina, la actividad de la NA induce la liberación de ácido N-acetilneuramínico, que se oxida para formar β -formilpiruvato mediante metaperyodato de sodio. Tras la adición de ácido tiobarbitúrico, el β -formilpiruvato se transforma en un compuesto rosado que se extrae después con reactivo de Warren (una mezcla de butanol y ácido clorhídrico). Tras la extracción, se mide por espectrofotometría la cantidad de compuesto rosado. La señal de densidad óptica resultante es directamente proporcional a la actividad de la NA.

2.4.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos

Dado que el método es una prueba de límites, la prueba de actividad enzimática de la NA se validó en el principio activo en cuanto a la especificidad y el límite de detección de acuerdo con los requisitos que se describen en las guías de la ICH.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de los resultados de la validación analítica.

Tabla 4: Resumen de validación para la actividad enzimática de NA

Características de la validación	Criterios de aceptación	Resultados
Especificidad	Ausencia de NA en la matriz de PBS (cada densidad óptica individual de la muestra de PBS debe ser inferior al umbral de positividad de 1,3).	Ausencia de actividad enzimática de NA en la matriz de PBS (cada densidad óptica individual de la muestra de PBS es inferior al umbral de positividad de 1,3).
Límite experimental de detección [en unidades de neuraminidasa (UN)/mL]	El LD es la última detección positiva de todas las series.	LD del principio activo H1N1 = 0,475
		LD del principio activo H3N2 = 0,372
		LD del principio activo B = 0,384

La prueba es válida para la detección de la actividad enzimática de la NA en la vacuna antigripal en la etapa de principio activo, con un límite de detección de 0,475 UN/mL para el principio activo de la cepa A/H1N1, 0,372 UN/mL para el principio activo de la cepa A/H3N2 y 0,384 UN/mL para el principio activo de la cepa B.



2.5 Contenido de octoxinol 9

2.5.1 Resumen de procedimientos analíticos

El contenido de octoxinol -9 en el principio activo se analiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa, y se detecta por espectrofotometría de absorción UV/visible.

2.5.2 Resumen de validación de los procedimientos analíticos

Como el método es un análisis cuantitativo, la prueba de contenido de octoxinol 9 se validó con respecto a la especificidad, la precisión, la linealidad, la exactitud y el límite de cuantificación porque el octoxinol 9 se considera una impureza.

El estudio de validación se realizó con la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) (lote FA545090). Esta validación es aplicable para las cepas A y B, dado que el tratamiento de la muestra y el método analítico son los mismos, las matrices de los dos tipos de cepas son similares y las diferencias del proceso de elaboración no afectan la validez del método.

Los resultados de la validación se resumen en la Tabla 5



Tabla 5: Resumen de validación para el contenido de octoxinol 9

Características de la validación	Criterio de aceptación	Resultado
Especificidad	En el lote que contiene la solución de agregado, la recuperación porcentual promedio se encuentra entre el 90 % y el 110 %.	La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza son, respectivamente: 98,0 % [95,7 %-100,3 %]
Precisión	El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia es menor o igual que $\pm 30 \mu\text{g/mL}$	- Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para 1 corrida: $\pm 13 \mu\text{g/mL}$ - redondeos recomendados: a la unidad
Linealidad	$P_{\text{linealidad}} < 0,01$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} \geq 0,05$	$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} = 0,71$ Ecuación de la recta de regresión: $Y = (2848 \pm 6,702) + (0,988 \pm 0,010) \cdot X$ Coeficiente de correlación lineal: $r = 0,9998$ Rango de linealidad: [197-978] $\mu\text{g/mL}$
Exactitud	La recuperación porcentual promedio calculada para todos los niveles de concentración teórica se halla entre el 90 % y el 110 %.	La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza son, respectivamente: 99,3 % [98,8 %-99,9 %]
Límite de cuantificación	El límite de cuantificación se estableció en una concentración igual a 20 veces el ruido de fondo durante el desarrollo del método, es decir, una concentración de $100 \mu\text{g/mL}$ en el principio activo.	Este límite de cuantificación se debe verificar para cada análisis. Por lo tanto, no se validó.

Los resultados de la validación demuestran que el método es específico, lineal, exacto y preciso para ambas cepas, A y B. Por consiguiente, el método es válido para cuantificar el contenido de octoxinol 9 en el principio activo de la vacuna antigripal tetravalente (QIV).

3 Análisis de lotes

En esta sección se presentan datos de análisis de lotes del principio activo.

3.1 Descripción de los lotes analizados

El número de lote, el tamaño de lote, la fecha de elaboración y la utilización del lote para los lotes de principio activo se presentan en la Tabla 6. Todos los lotes se produjeron en la planta de elaboración de Val de Reuil.



Los lotes presentados son los tres primeros lotes consecutivos elaborados a partir del lote de siembra de trabajo (WSL), y:

- los lotes que ingresan en la formulación de los lotes del producto final a granel utilizado para los estudios de validación de 400 L, los estudios no clínicos y el estudio clínico (GQM11);
- los lotes presentados en las secciones de estabilidad del principio activo.

Tabla 6: Descripción de los lotes de principio activo

Nombre de la cepa	Número de lote	Tamaño del lote (L)	Fecha de elaboración	Utilización del lote
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)	FA491832	70.1	17 MAR 2013	Estudio de estabilidad
	FA491837	65.39	17 MAR 2013	Estudio de estabilidad
	FA516286	63.4	22 DIC 2013	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP/estudio de estabilidad
	FA521583	60.7	27 FEB 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP
	FA528519	64.3	9 MAY 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)	FA495333	144.1	18 ABR 2013	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP/estudio de estabilidad
	FA493954	131.3	19 ABR 2013	
	FA513975	145.4	23 NOV 2013	Estudio de estabilidad
	FA513976	147.8	23 NOV 2013	Uno de los tres primeros lotes consecutivos elaborados a partir del WSL
	FA523944	133.6	22 MAR 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP
B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)	FA495974	110.0	25 ABR 2013	Estudio de estabilidad
	FA495977	104.5	25 ABR 2013	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP/estudio de estabilidad
	FA518526	110.7	26 ENE 2014	Uno de los tres primeros lotes consecutivos elaborados a partir del WSL
	FA518527	130.0	27 ENE 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP
	FA518528	126.8	27 ENE 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP/estudio de estabilidad
B/Massachusetts/2/2012 (B/linaje Yamagata)	FA492930	139.6	27 MAR 2013	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP/estudio de estabilidad
	FA492931	118.7	27 MAR 2013	Estudio de estabilidad



Nombre de la cepa	Número de lote	Tamaño del lote (L)	Fecha de elaboración	Utilización del lote
	FA525566	112.8	31 MAR 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP
	FA525567	121.7	31 MAR 2014	Estudio de estabilidad
	FA525570	107.6	1 ABR 2014	Estudios no clínicos/estudio clínico (GQM11)/validación del proceso del PFAG y del FP

3.2 Análisis de lotes

Los lotes del principio activo que se describen en la Sección 3.1 se controlaron de acuerdo con la especificación de liberación que se describe en la Sección 1.

Los datos de liberación de estos lotes se resumen en las tablas siguientes.

ROYANA GONZALEZ ONE
DIRECTORA TÉCNICA
AFILIADA
SANOFI PASTEUR S.A.

