

- Precisión intermedia: Se llevaron a cabo 3 grupos de análisis independientes con el mismo método, realizados por 3 operadores diferentes, con equipos diferentes y en días diferentes.
- Repetibilidad: dentro de cada uno de los grupos mencionados se realizaron 6 análisis. Los análisis fueron realizados de forma independiente (preparación independiente de la muestra), por el mismo operador, con el mismo equipo, en un período de tiempo corto y utilizando el mismo preparado de referencia.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 40. Los datos analizados son concentraciones de octoxinol 9 expresadas en µg/mL.

**Tabla 40: Precisión, concentraciones de octoxinol -9**

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
595,57929	590,27236	602,71836
598,82494	591,88077	585,10923
582,11879	587,61999	587,87766
590,60277	585,03739	594,47403
594,27189	583,83025	600,89891
589,16868	583,47512	593,43083

Según el análisis estadístico realizado con los datos de la Tabla 40.

La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los 3 grupos son homogéneas.

- Los parámetros de repetibilidad, los parámetros de precisión intermedia y el intervalo de confianza del 95 % para 1 corrida se presentan en la Tabla 41.

**Tabla 41: Resultados de repetibilidad y precisión intermedia**

	Desviación estándar	Coefficientes de variación	Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para k = 1 corrida y n = 1 medición
Parámetros de repetibilidad	5,620	0,95%	"
Parámetros de precisión intermedia	6,268	1,06%	± 13,224 µg/mL

La precisión es satisfactoria.

### 3.5.3.3 Linealidad

El diseño experimental fue: Tres operadores llevaron a cabo 3 series independientes, en el mismo laboratorio, en días diferentes y con equipos diferentes (condiciones de precisión intermedia). Cada operador utiliza el mismo preparado como referencia.

Cada corrida incluyó el análisis de un rango de 5 niveles de concentración de la muestra.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 42. Los datos analizados son las concentraciones de octoxinol 9, expresados en µg/mL.





Tabla 42: Linealidad, concentraciones medidas de octoxinol 9 (µg/mL)

N.º de nivel de concentración	Volumen de solución de agregado de octoxinol 9 1500 µg/mL (mL)	Volumen de la muestra de DS (mL)	Concentraciones teóricas de octoxinol 9 (µg/mL)*	Concentraciones medidas de octoxinol 9 (µg/mL)		
				Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	0	0,050	196,98502333	195,86785	196,07219	194,77354
2	0	0,100	393,97004667	400,99700	390,06276	387,15961
3†	0	0,150	590,95507000	589,16868	583,47512	593,43083
4	0,020	0,150	785,71695695	786,10534	774,46209	779,68172
5	0,040	0,150	977,91618750	973,61011	963,93042	962,72251

\* Las concentraciones teóricas de octoxinol 9 se calculan a partir de la media de los análisis de precisión realizados con el mismo lote = 590,955 µg/mL):  
 Nivel 1:  $590,955 * 0,050/0,15 = 196,985 \mu\text{g/mL}$   
 Nivel 2:  $590,955 * 0,100/0,15 = 393,970 \mu\text{g/mL}$   
 Nivel 3: 590,955 µg/mL (media de las 18 pruebas del análisis de precisión)  
 Nivel 4:  $(((0,020 * 1500) + (0,15 * 590,955)) / (3 + 0,020)) * 3/0,15 = 785,717 \mu\text{g/mL}$   
 Nivel 5:  $(((0,040 * 1500) + (0,15 * 590,955)) / (3 + 0,040)) * 3/0,15 = 977,916 \mu\text{g/mL}$

† El nivel de concentración n.º 3 corresponde a la muestra pura.

Según el análisis estadístico realizado con los datos de la Tabla 42:

- La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los 5 niveles de dilución son homogéneas.
- La dependencia entre la concentración teórica de octoxinol 9 y la concentración medida de octoxinol 9, así como la linealidad de esta relación, se verifican mediante una regresión lineal no ponderada utilizando el método de los mínimos cuadrados. Se observa una pendiente significativa al nivel del 1 % y una desviación no significativa de la linealidad al nivel del 5 %.

La ecuación de la recta de regresión (ilustrada en la Figura 5) es la siguiente:

$$Y = (2,848 \pm 6,702) + (0,988 \pm 0,010) \cdot X$$

Donde:

- X = concentración teórica de octoxinol 9 expresada en µg/mL.
- Y = concentración medida de octoxinol 9 expresada en µg/mL.
- Coeficiente de correlación lineal:  $r = 0,9998$  con 13 grados de libertad;
- Rango de linealidad: [196,99-977,92] µg/mL.



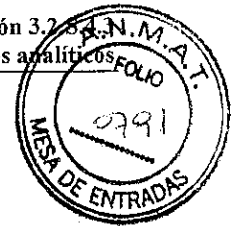
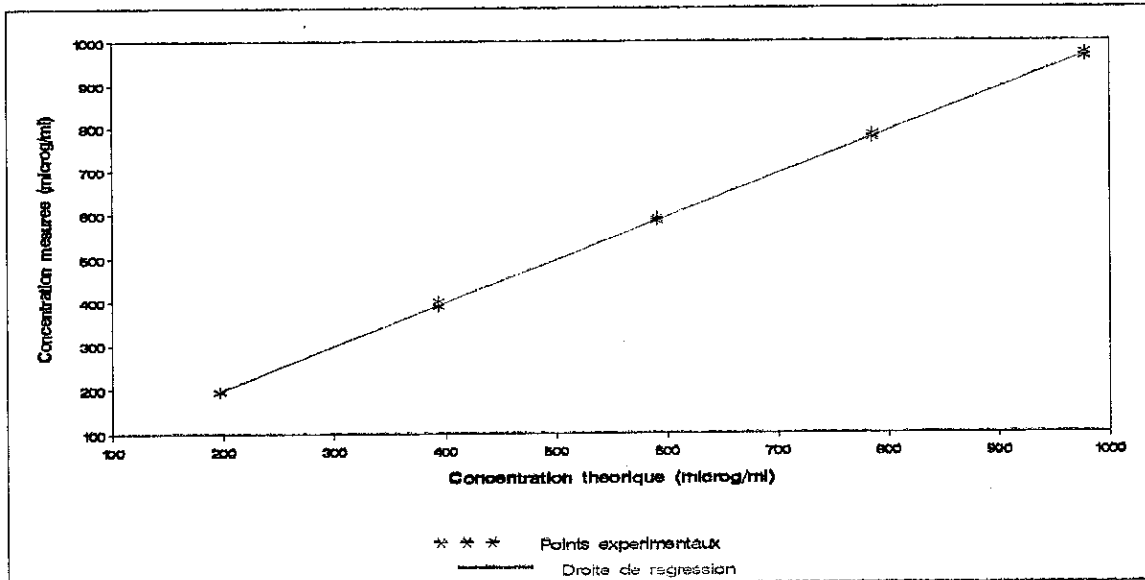


Figura 5: Gráfico de linealidad, contenido de octoxinol 9



La linealidad es satisfactoria.

### 3.5.3.4 Exactitud

La exactitud se evalúa a partir de los resultados obtenidos del estudio de linealidad presentado en la Tabla 42.

Los porcentajes de recuperación se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Percent recovery}(\%) = \frac{\text{Measured Octoxynol-9 Concentration}}{\text{Theoretical Octoxynol-9 Concentration}} \times 100$$

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 43.

Tabla 43: Recuperación calculada entre la concentración medida y la concentración teórica de octoxinol 9

Concentración teórica de octoxinol 9	Recuperación calculada entre la concentración medida y la concentración teórica de octoxinol 9 (%)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
196,98502333	99,43	99,54	98,88
393,97004667	101,78	99,01	98,27
590,95507	99,70	98,73	100,42
785,71695695	100,05	98,57	99,23
977,9161875	99,56	98,57	98,45





El análisis estadístico se realiza en 5 niveles de concentración de octoxinol 9, ya que no se incluyen los resultados obtenidos para la muestra pura:

- La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los 5 niveles son homogéneas.
- El análisis de varianzas permite concluir que las medias interniveles son iguales.
- La recuperación promedio y sus límites de confianza se presentan en la Tabla 44.

Tabla 44: Resultados de exactitud .

Recuperación promedio	Límites de confianza del 95 %
99,3%	[98,8%-99,9%]

La exactitud es satisfactoria.


### 3.5.3.5 Conclusión

El método es específico, lineal y exacto en el rango de [197-978]  $\mu\text{g/mL}$  con una recuperación promedio del 99,3 %. El método es preciso con un coeficiente de variación para la precisión intermedia del 1,06 % y un intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia de  $\pm 13 \mu\text{g/mL}$  para 1 corrida de rutina. El método es válido para cuantificar el contenido de octoxinol 9 en el DS de la QIV.





# **CONTROL DE CALIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





## Sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

### Índice

Lista de tablas .....	2
1 Nombre(s) del principio activo.....	7
2 Nombre de la empresa .....	7
3 Producto farmacéutico.....	7





## Lista de tablas

Tabla 1: Lista de abreviaturas .....3





Todas las abreviaturas utilizadas en las secciones 2.3 y 3.2 se enumeran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Lista de abreviaturas**

AET	Umbral analítico de evaluación
ALV	virus de la leucosis aviar
ANSM	Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y de los Productos Sanitarios
ASTM	Asociación Estadounidense para Pruebas y Materiales
ATCC	American Type Culture Collection
BLDP	Plataforma logística y de distribución de Budapest
BSL	nivel de seguridad biológica
CBER	Centro para la Evaluación e Investigación de Biológicos
CCIT	prueba de integridad del cierre del envase
UFC	unidad formadora de colonias
IC <sub>R</sub>	intervalo de confianza
CPMP	Comité de Especialidades Farmacéuticas
CPP	parámetros críticos del proceso
CQA	atributo crítico de calidad
CRNA	Centre de Recherche et Nouvelles Applications [centro de investigación y de nuevas aplicaciones]
CSE	endotoxinas estándar de control
DTC	documento técnico común
DART	estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo
DIE	Direction de l'Inspection et des Etablissements [dirección de inspección y establecimientos]
DLS	dispersión dinámica de la luz
ADN	ácido desoxirribonucleico
DP	producto farmacéutico
DS	principio activo
EDQM	Dirección Europea de Calidad del Medicamento y Asistencia Sanitaria
EID	dosis infecciosa en huevos





ELISA	enzimo inmunoanálisis de adsorción
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EN	Normativa Europea
PFAG	producto final a granel
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FP	producto llenado
BPM	buenas prácticas de manufactura
HA	hemaglutinina
UHA	unidades de hemaglutinación
HCRW	residuos de riesgo sanitario
Filtros HEPA	filtros de alta eficiencia para partículas suspendidas
HI	inhibición de la hemaglutinación
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HPW	agua ultrapurificada
HVAC	calefacción, ventilación y acondicionamiento de aire
CIA	Conferencia Internacional de Armonización
IgG	inmunoglobulina G
IM	intramuscular
INN	Denominación Común Internacional
INV	valor no válido
IPC	pruebas de control durante el proceso
ISL	lote de siembra intermedio
ISO	Organización Internacional para la Estandarización
ISTD	estándar interno
UI	unidad internacional
LAL	lisado de amebocitos de Limulus
LD	límite de detección
LLOQ	límite inferior de cuantificación
LQ	límite de cuantificación
LT	Le Trait
MLE	Marcy l'Etoile
MLV	virus de leucemia murina





MSL	lote de siembra maestro
NA	neuraminidasa
N/A	no se aplica
NF	Listado Nacional de Medicamentos
NH	hemisferio norte
NIBSC	Instituto Nacional de Control y Normas Biológicas
NR	No realizada
NPC	control negativo del producto
NP	no programado
NSS	sistema de protección de la aguja
NTA	Aviso a solicitantes
UTN	unidades de turbidez nefelométrica
NVR	residuo no volátil
DO	densidad óptica
OOS	fuera de la especificación
OOT	Fuera de la tendencia
PAH	hidrocarburo aromático policíclico
Solución PBS	solución salina tamponada con fosfato
PCA	análisis de criticidad del proceso
PDA	Asociación de Medicamentos Parenterales
PDE	exposición diaria permitida
PFS	jeringas prellenadas
Ph. Eur.	Farmacopea Europea
PNPP	p-nitrofenil-fosfato
PPC	control positivo del producto
PQ	cualificación del rendimiento
PRV	virus de la pseudorrabia
PW	agua purificada
CC	control de calidad
QIV	vacuna antigripal tetravalente
RT-PCR	transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa





RDE	enzima destructora del receptor
ARN	ácido ribonucleico
RSE	endotoxinas estándar de referencia
SAL	nivel de garantía de esterilidad
SCF	estéril, limpio, listo para llenado
SH	hemisferio sur
RCP	resumen de las características del producto
SPF	sin patógenos específicos
SRD	difusión radial simple
SRID	inmunodifusión radial simple
SSC	control de idoneidad del sistema
TIV	Vacuna antigripal trivalente estacional de Sanofi Pasteur, Francia, para uso intramuscular
TGA	Administración de Artículos Terapéuticos
TOC	carbono orgánico total
TRS	Serie de Informes Técnicos
EET	encefalopatía espongiforme transmisible
TTC	umbral de importancia toxicológica
EE. UU.	Estados Unidos
USP	Farmacopea de Estados Unidos
UV	ultravioleta
VDR	Val de Reuil
VIS	visible
WFI	agua para inyectables
OMS	Organización Mundial de la Salud
WSL	lote de siembra de trabajo





## 1 Nombre(s) del principio activo

- Nombre internacional: Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)
- Nombre en la Farmacopea Europea: "Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada)", Ph. Eur. 0158, edición actual.
- Nombre de la Organización Mundial de la Salud (OMS): Vacuna antigripal (virión fraccionado, inactivada) [proporcionado en la serie de informes técnicos de la OMS, n.º 927, 2005 (Recommendations for the Production and Control of Influenza Vaccines (Inactivated) [recomendaciones para la producción y el control de las vacunas antigripales (inactivadas)]]
- Nombres internos de la compañía: El principio activo (DS) consta de graneles monovalentes para cada cepa incluida en el producto farmacéutico (DP). Los graneles monovalentes se denominan en lo sucesivo DS de:
  - Cepa A/H1N1;
  - Cepa A/H3N2;
  - Cepa B/linaje Victoria;
  - Cepa B/linaje Yamagata.

## 2 Nombre de la empresa

Sanofi Pasteur.

## 3 Producto farmacéutico

La vacuna antigripal tetravalente (QIV) está indicada para la profilaxis de la gripe estacional.

La QIV es una suspensión inyectable que se administra por vía intramuscular.

La porción activa de la vacuna consta de cuatro cepas del virus de la gripe: dos cepas A (H1N1 y H3N2) y dos cepas B (linaje Victoria y linaje Yamagata). Las siembras virales, correspondientes a cada una de las 4 cepas, se multiplican en huevos embrionados, se concentran y purifican mediante ultracentrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa, se fraccionan con octoxinol 9 y se inactivan con formaldehído, lo que da como resultado 4 principios activos (DS).

El producto farmacéutico (DP) se obtiene mediante la formulación de los 4 DS en una solución salina tamponada con fosfato (PBS).

La dosis de QIV es de 15 µg de antígeno hemaglutinina (HA) para cada cepa por dosis del producto.

La QIV se presenta en jeringas precargadas que contienen una dosis de 0,5 mL.

