



Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA493954 y FA495333 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una tendencia a la disminución.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- La prueba de esterilidad cumple el criterio de aceptación para ambos lotes.

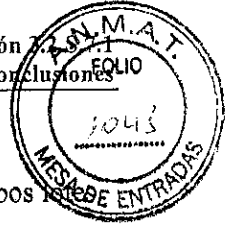
Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA513975 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

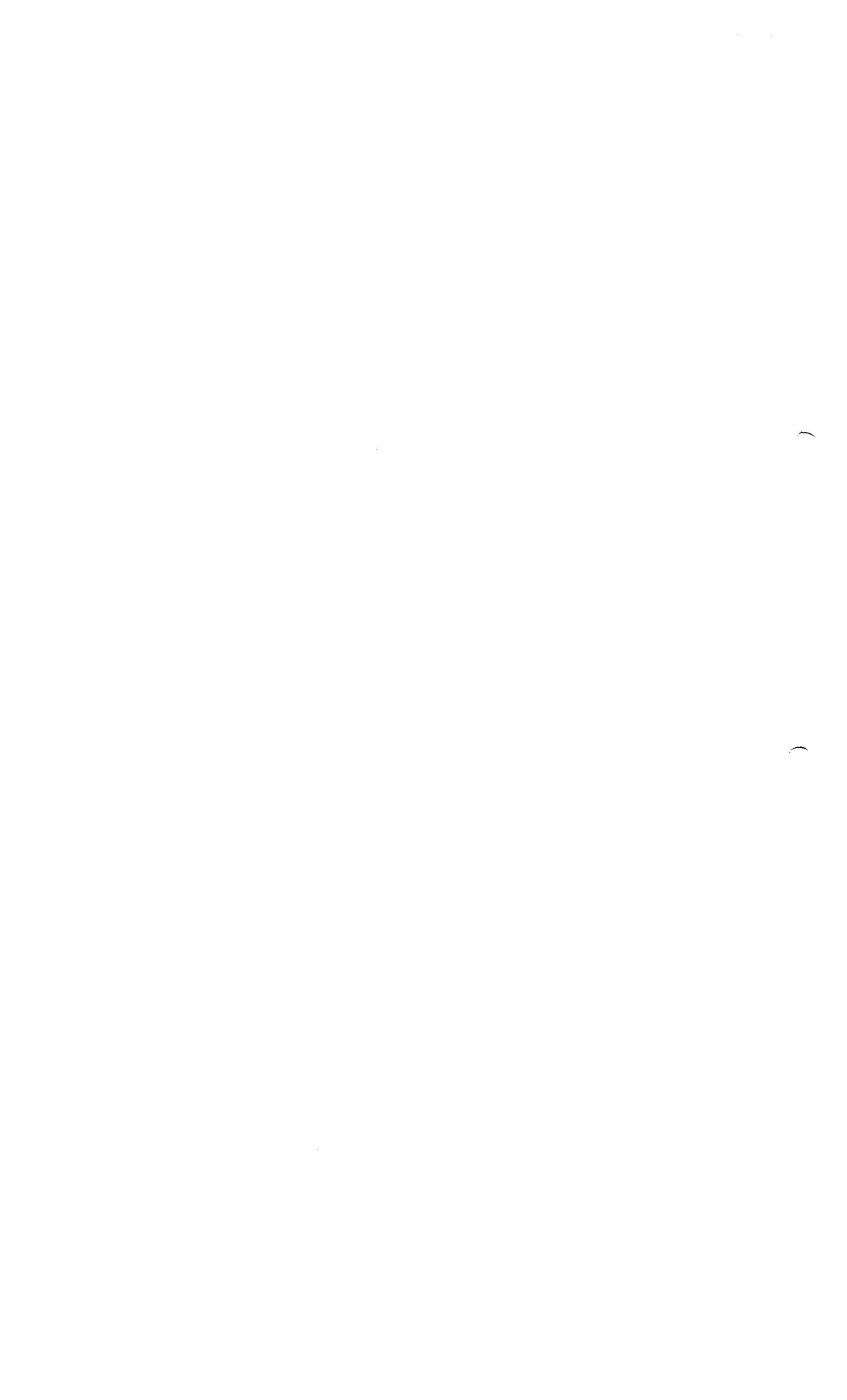
Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA495974 y FA495977 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento, en ambos lotes se observa una ligera tendencia a la disminución.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, se observa una tendencia a la disminución, del 9,9 % y 10,6 %, para los lotes FA495974 y FA495977, respectivamente, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0.



- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes







2.3.1.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$

Después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable, los resultados de estabilidad de 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) muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el límite de acción.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción:
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), los resultados de contenido de antígeno HA son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), los resultados de contenido de antígeno HA del lote FA525567 son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

Para los lotes FA492930 y FA492931, se observa una disminución del contenido de antígeno HA después de 14 días de almacenamiento. Posteriormente, los resultados se estabilizan hasta los 30 días. La mayor disminución del contenido de antígeno HA es del 7,9 %, después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0. Se espera esta tendencia con respecto a las condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

2.3.1.3 Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles cumplen los criterios de aceptación. Los resultados después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para dos lotes por cepa pueden respaldar la vida útil de 24 meses para el principio activo almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable.

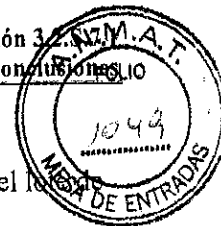
2.3.2 Estudio de estabilidad para los lotes de principio activo almacenados en recipientes de polipropileno

2.3.2.1 Estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$

Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA491837 y FA491832 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.



Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA513975 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación. Se observó una disminución de 0,3 unidad de pH, que no estaba dentro de la variabilidad del método analítico. Esta tendencia descendente se monitoreará en el último momento de medición de la estabilidad;
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación. Se observa un aumento ligeramente mayor que la variabilidad del método analítico. Esta tendencia ascendente se monitoreará en el último momento de medición de la estabilidad;
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

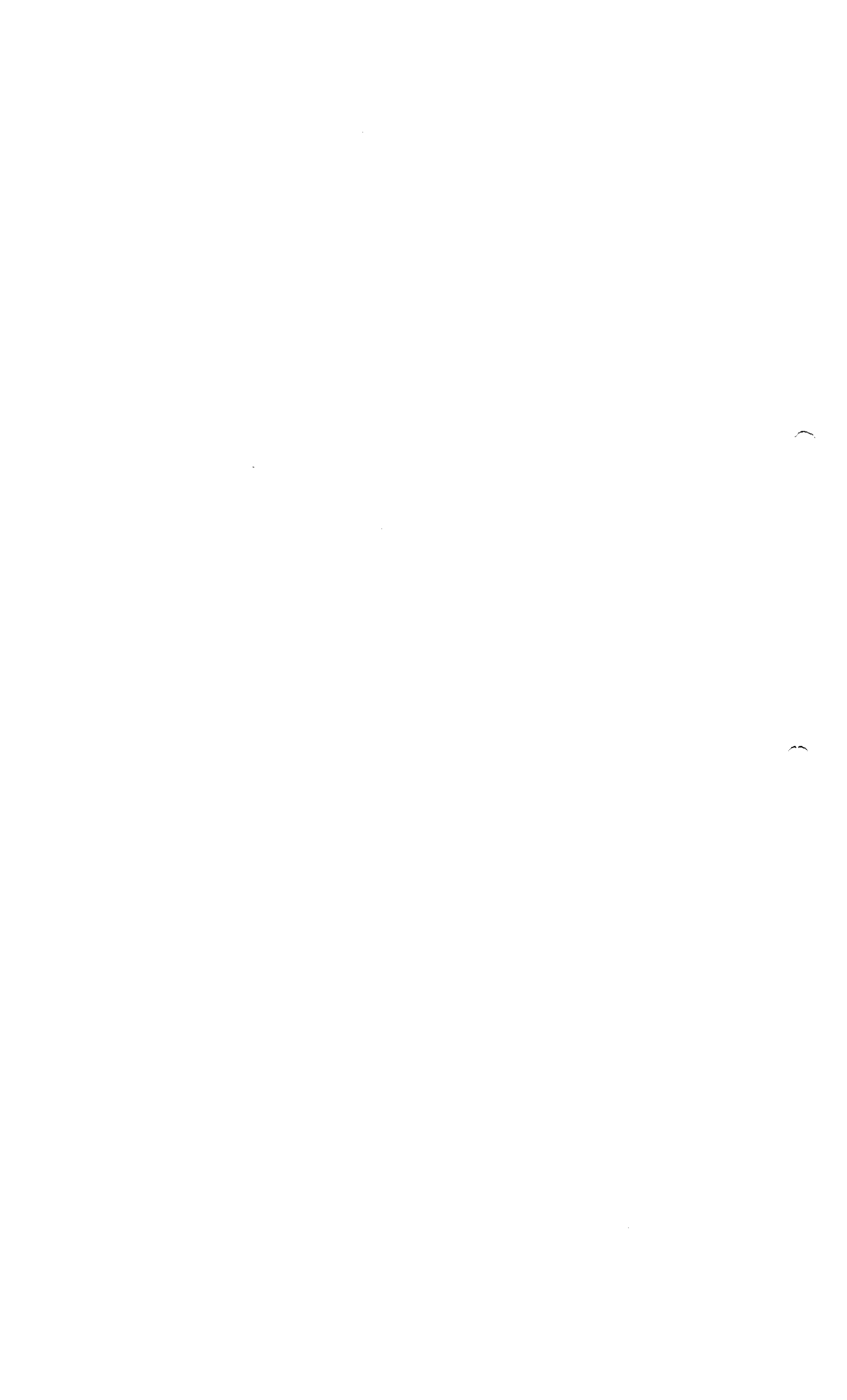
Cepa B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA495974 y FA495977 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables para los dos lotes. Cabe destacar que, después de 18 meses de almacenamiento, se observa una ligera disminución de 0,3 unidades en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, pero esta tendencia no se confirma después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Para el lote FA495974, se observa una tendencia a la disminución. Para el lote FA495977, los resultados son estables.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA495977, la ausencia del resultado de contenido de antígeno HA del momento de medición de 12 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles los resultados de estabilidad de 18 meses y 24 meses, y cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA518528 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.





- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado, después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación. Se observó una tendencia ascendente, que se puede deber a la variabilidad de validación de los reactivos. Dado que es un aumento y no una disminución del título de antígeno HA, esto no muestra una degradación del producto.

Cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)

Después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad para los lotes de principio activo FA492930 y FA492931 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote FA492931, la ausencia de resultados del momento de medición de 12 meses, debido a problemas con la toma de muestras, no invalida el estudio de estabilidad porque están disponibles los resultados de estabilidad de 9 meses y 18 meses, que cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de octoxinol 9 cumplen el criterio de aceptación. Se observa un aumento en los resultados para ambos lotes.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación para ambos lotes.

Después de 18 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, los resultados de estabilidad del lote de principio activo FA525567 muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran signos de degradación del producto.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de las pruebas de contenido de octoxinol 9, realizadas según estaba planificado después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, cumplen el criterio de aceptación. Se observa una tendencia a la disminución, que no está contemplada en la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

2.3.2.2 Estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$

Después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ en recipientes de polipropileno, los resultados de estabilidad de 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) muestran que:

- Los resultados de aspecto cumplen el límite de acción.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el límite de acción:
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) y B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria), los resultados de contenido de antígeno HA son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), los resultados de contenido de antígeno HA del lote FA525567 son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Para los lotes FA492930 y FA492931, se observa una disminución máxima de contenido de antígeno HA del 11,2 %, en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Se espera esta tendencia con respecto a las condiciones de almacenamiento aceleradas a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

2.3.2.3 Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento en tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles cumplen los criterios de aceptación. Los resultados después de 24 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ para dos lotes por cepa pueden respaldar la vida útil de 24 meses para el principio activo almacenado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de polipropileno.

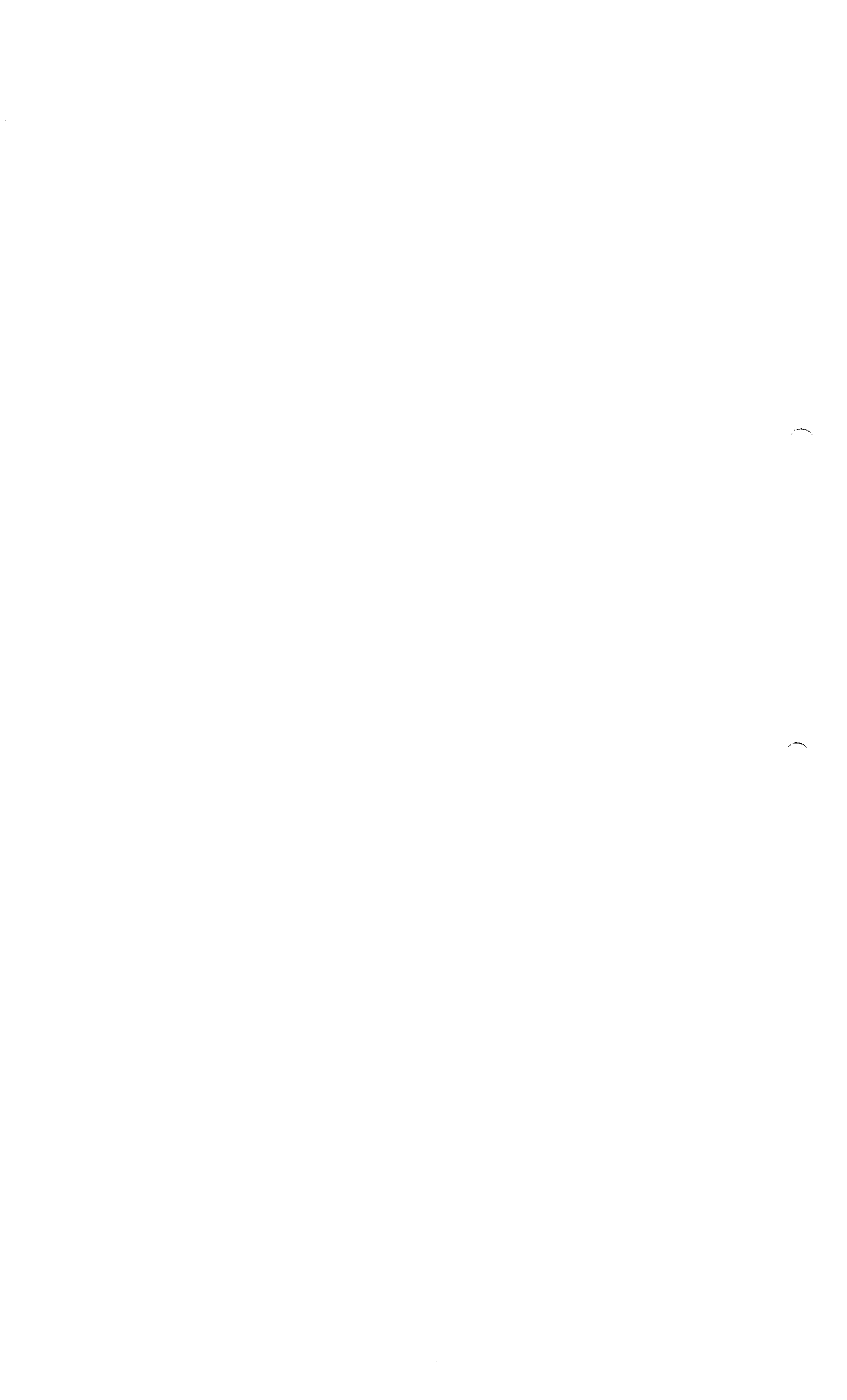
2.3.3 Información adicional para la prueba de aspecto

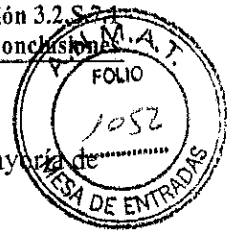
Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), almacenadas en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno, se observaron filamentos y partículas durante las pruebas de aspecto en varios momentos de medición de los estudios de estabilidad realizados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y en condiciones aceleradas de almacenamiento a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$.

Se realizaron análisis de estos filamentos y partículas para definir su naturaleza y su origen mediante microscopía electrónica de barrido con el método de microanálisis de dispersión de energía de rayos X (SEM-EDX). Esta microscopía electrónica, combinada con el análisis de espectros, permite definir:

- El aspecto, la forma y el tamaño de las partículas (deducidos a partir de las fotografías de microscopía electrónica de barrido).
- La composición fisicoquímica de las superficies de las partículas.

Los resultados de la investigación muestran que están formadas principalmente de carbono y oxígeno. Una comparación de los datos con fotografías y espectros de referencia de filamentos y





partículas identificadas permite definir su naturaleza orgánica y su origen natural. La mayoría de las muestras analizadas están compuestas por:

- algodón,
- celulosa,
- poliéster
- elastómero,
- compuestos poliméricos (polimetilpenteno, copolímeros de cicloolefina, poliestireno, polietileno y polipropileno).

Proviene de los recipientes y/o de los materiales que se utilizan para el muestreo.

Debido a su naturaleza exógena, se confirma la hipótesis de que no están relacionados con la degradación del producto.

Con base en estos datos, esos filamentos y partículas no presentan ninguna toxicidad para el paciente y no tienen efecto alguno sobre la estabilidad de la vacuna.

2.4 Conclusión general

Con base en los datos de estabilidad, es razonable declarar una vida útil de 24 meses cuando el DS se almacena a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en recipientes de acero inoxidable y de polipropileno.



Sección 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad

Índice

Lista de tablas	2
1 Protocolo de estabilidad inicial/en curso con el principio activo	3
1.1 Lotes analizados	3
1.2 Condiciones de estudio	3
1.3 Parámetros estudiados y especificaciones	4
2 Compromiso de estabilidad	5



Lista de tablas

Tabla 1: Condiciones del estudio y frecuencia de las pruebas3

Tabla 2: Parámetros estudiados y especificaciones para los estudios de estabilidad inicial y en curso del DS en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C} / 24$ meses)4

Tabla 3: Parámetros estudiados y límites de acción para los estudios de estabilidad del DS en condiciones aceleradas de almacenamiento ($+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/30$ días)5


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

