



2.2 Métodos y criterios de aceptación

Los métodos de prueba y los criterios de aceptación/límites de acción para los estudios de estabilidad para la premezcla de lotes del principio activo (DS) de dos cepas A, producto final a granel (PFAG) y producto llenado (FP) se describen en la Tabla 6.





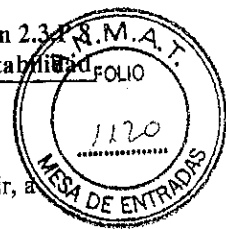
Tabla 6: Métodos y criterio de aceptación/límites de acción

Prueba	Etapa analizada			Referencia al método	Criterio de aceptación (para el estudio a +5 °C ± 3 °C)/límites de acción (para el estudio a +25 °C ± 2 °C)
	Premezcla	PFAG	FP		
Aspecto	NR*	x	x	Ph. Eur., 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente
pH	NR	x	x	Ph. Eur., 2.2.3, edición actual	6,8-7,6
Contenido de octoxinol 9	NR	x	NR	Método interno Descrito en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos	≤445 µg/mL
	x	x	x	Ph. Eur., 2.7.1, edición actual Para la premezcla, se describe en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos† Para el PFAG de 400 L y el FP llenado en la planta de Le Trait, se describe en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración ‡ Para los demás PFAG y FP, se describe en la sección 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos	Para la premezcla, el límite de acción es el siguiente: "Disminución máxima autorizada en comparación con el título inicial menor o igual a la variabilidad del método analítico". Para el PFAG y el FP, el criterio de aceptación es el siguiente: "Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno hemaglutinina no es inferior a 12 µg/dosis por cada cepa".
§	x	x	x	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana
Volumen extraíble §	NR	NR	x	Ph. Eur. 2.9.17, edición actual	≥ volumen nominal
Prueba de integridad del cierre del envase (CCIT) §	NR	NR	x	Método interno Descrito en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.
§	NR	NR	x	Ph. Eur. 2.6.14, edición actual	<100 UI/dosis

* NR: No realizada

† La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A (sólo se utilizan cepas A en la formulación de la premezcla). Se llevaron a cabo dos análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0 y se calculó el promedio ponderado según la Ph. Eur. 5.3, edición actual.

‡ La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de SRID para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B. Se realizaron tres análisis independientes en todos los momentos de medición, incluido T0, y se calculó la media ponderada según la Ph. Eur., 5.3, edición actual.



§ Pruebas realizadas solo en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

3 Resultados de estabilidad

Los datos de estabilidad disponibles se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

3.1 Estudio de estabilidad de la premezcla de los lotes de principio activo de dos cepas A

Tras 14 días de almacenamiento, los resultados de estabilidad obtenidos para la premezcla de lotes de DS de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) y de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) muestran que:

- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el límite de acción.
- Los resultados del contenido de antígeno HA para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico. Cabe destacar que el resultado por debajo del límite de acción se observó después de 7 días de almacenamiento, para la premezcla de los lotes FA516286/FA495333, pero no se confirmó después de 14 días de almacenamiento.

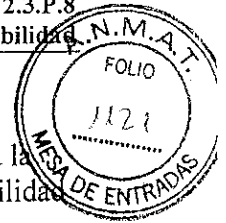
En conclusión, este estudio de estabilidad respalda el tiempo de retención declarado para la premezcla de lotes de DS de dos cepas A, es decir, 14 días a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en recipientes de acero inoxidable.

3.2 Estudios de estabilidad del producto final a granel

Para el tamaño de lote de 400 L (lotes FDV02328, FDV02329 y FDV02330)

Los resultados del estudio de estabilidad para los tres lotes de PFAG después de 2 meses de almacenamiento en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna 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.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación.
 - 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), todos los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico.



- Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), se observa una tendencia a la disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0 en los tres lotes. No obstante, esta disminución del 11,1 %, 11,8 % y 15,8 %, respectivamente, para los lotes FDV02328, FDV02329 y FDV02330, está próxima a la variabilidad del método analítico, que es del 10 %.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación.

Para el tamaño de lote de 1 000 L (lotes FDV02380, FDV02381 y FDV02421)

Los resultados del estudio de estabilidad para los tres lotes de PFAG después de 2 meses de almacenamiento en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir, a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna 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.
- 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.

Información adicional para la prueba de aspecto

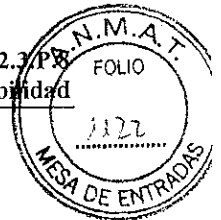
Para el PFAG, tamaño de lote 400 L y 1000 L, se observaron filamentos y partículas durante las pruebas de aspecto realizadas en algunos momentos de medición de los estudios de estabilidad realizados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

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 identificados 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.

Conclusión general

A +5 °C ± 3 °C durante 2 meses, todos los resultados de estabilidad de los lotes cumplen los criterios de aceptación para los tamaños lote de 400 L y 1 000 L. Los resultados obtenidos pueden respaldar una vida útil de 2 meses para el PFAG almacenado en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real a +5 °C ± 3 °C en recipientes de acero inoxidable.

3.3 Estudios de estabilidad del producto llenado

3.3.1 Estudios de estabilidad del FP elaborado con tapones-émbolo de clorobutilo

3.3.1.1 FP elaborado en la planta de Le Trait

El objetivo de este estudio es respaldar la vida útil del FP, es decir, 12 meses a +5 °C ± 3 °C y evaluar la compatibilidad entre el tapón-émbolo de clorobutilo y la QIV. El estudio se realizó en los lotes S4456, S4457 y S4458.

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 12 meses de almacenamiento a +5 °C ± 3 °C muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación 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) y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - En cuanto a 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), se observan



variaciones¹ del contenido de antígeno HA de hasta el 6,7% en comparación con el momento de medición de estabilidad T0, luego de 12 meses de almacenamiento en los tres lotes. Estas variaciones se incluyen en la variabilidad del método. En cada cepa, la variación del contenido de antígeno HA hasta los 12 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ no es estadísticamente significativa.

- Para la cepa B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), la variación¹ del contenido de hasta 18,8 % en comparación con el momento de medición T0 se observa después de 12 meses de almacenamiento. Esta variación se incluye en la variabilidad del método. El análisis estadístico mostró una diferencia de comportamiento entre los lotes; la variación del contenido de antígeno HA se debe confirmar en los otros estudios realizados con los lotes de FP que contienen esta cepa (por ejemplo, en el estudio de estabilidad realizado para respaldar la adición de la planta de elaboración de VDR).

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 30 días de almacenamiento a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. Para el lote S4458, se observan partículas blancas de fosfato de cinc. Esas partículas son generadas por el fenómeno de interacción entre el tapón-émbolo y el fosfato presente en la vacuna. Las partículas de fosfato de cinc no representan una toxicidad reconocida.
- 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/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), todos los resultados son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), el contenido de antígeno HA es estable en los lotes S4456 y S4458 considerando la variabilidad del método analítico. Para el lote S4457, se observa una ligera disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0, que corresponde al 11,8 %. Esta disminución es ligeramente más alta que la variabilidad del método analítico, que es del 10 %.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ cumplen los límites de acción. Los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura

¹ Cabe destacar que las variaciones del contenido de antígeno HA observadas durante el estudio de estabilidad son heterogéneas (aumento o disminución) según la cepa y los lotes incluidos en el estudio de estabilidad.



real muestran que los resultados luego de 12 meses de almacenamiento cumplen los criterios de aceptación. Los datos permiten respaldar la vida útil declarada de 12 meses para el FP almacenado a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.3.1.2 FP elaborado en la planta de VDR

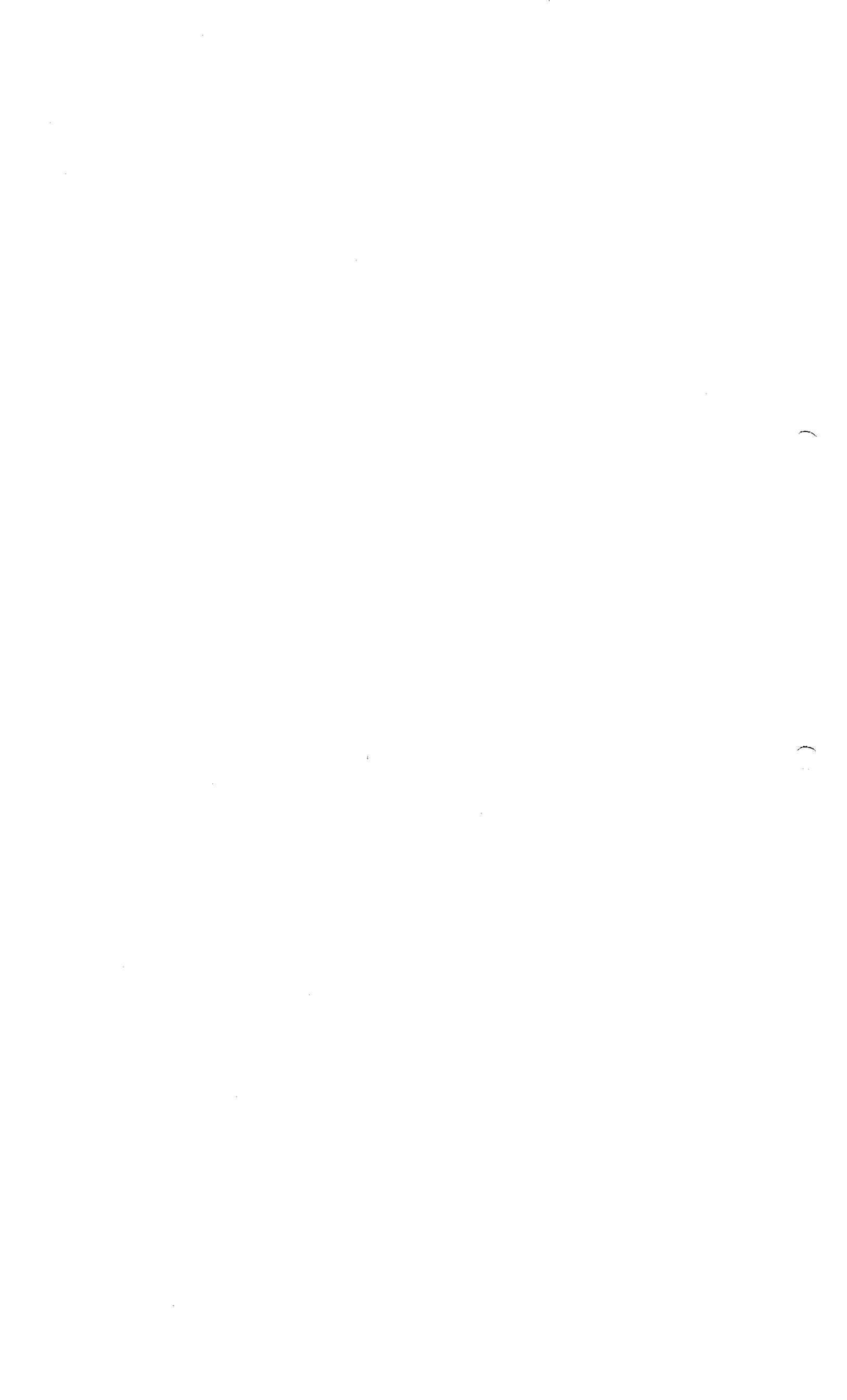
Primero, se llevó a cabo un estudio de estabilidad inicial para respaldar la adición de otra planta de llenado (planta de VDR) con un tamaño máximo teórico del lote de FP de 700 000 jeringas. El estudio se realizó en los lotes FDNC2174, FDNC2173 y FDNC2199. El estudio de estabilidad adicional se inició posteriormente con el lote FDNC2478 para respaldar el aumento de escala del tamaño máximo teórico del lote de FP de 1 000 000 de jeringas. Los estudios de estabilidad de los lotes FDNC2173 y FDNC2199 que tienen el mismo tamaño de lote de FP que FDNC2478, también respaldan el aumento de escala del tamaño de lote de FP en la planta de VDR.

3.3.1.2.1 Estudio inicial para respaldar la adición de la planta VDR como planta de llenado

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Como se explica a continuación, para el lote FDNC2174, la prueba de aspecto no se realizó en el momento de medición de la estabilidad T0. Después de 3 meses de almacenamiento, se observan dos partículas de hidróxido de aluminio. Debido a su naturaleza exógena, esas partículas no están relacionadas con la degradación del producto. Los datos de toxicología muestran que la cantidad está muy por abajo de la cantidad máxima permitida. Por lo tanto, no hay toxicidad alguna para el paciente. No se pone en duda la estabilidad de la vacuna.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables para los tres lotes. Cabe destacar que para el tercer lote FDNC2174 no se poseen resultados en el momento de medición de estabilidad T0 del estudio, como se explica a continuación.
- El volumen extraíble y los resultados de la CCIT cumplen con los criterios de aceptación para los tres lotes; cabe destacar que para el lote FDNC2174, la prueba de volumen extraíble y la CCIT no se realizaron en el momento de medición de estabilidad T0 como se explica a continuación;
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación para los tres lotes;
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para los tres lotes en cuanto a las cuatro 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) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad;





Debido a un retraso del muestreo después de la operación de inspección, no se realizaron las pruebas fisicoquímicas en el momento de medición de la estabilidad T0 para el lote FDNC2174. La ausencia de estos resultados de las pruebas fisicoquímicas no afecta el estudio de estabilidad por las siguientes razones:

- Las pruebas de aspecto se realizan en cada momento de medición de la estabilidad hasta los 12 meses de almacenamiento y permiten determinar que no hay deterioro del producto.
- Los datos históricos de estabilidad de la QIV han demostrado que el pH es estable hasta 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Por lo tanto, el resultado del pH en el momento de medición de la estabilidad de 3 meses se utilizó como referencia para evaluar la tendencia del pH.
- La medida del volumen extraíble, que permite controlar la integridad del sistema de cierre del envase y el cumplimiento del volumen nominal, se verificó en el momento de medición de la estabilidad de 12 meses.
- La CCIT, que permite controlar la hermeticidad del envase, se realizó en el momento de medición de la estabilidad de 12 meses.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Los resultados del estudio de estabilidad del FP después de 30 días de almacenamiento a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción.
- 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), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ cumplen los límites de acción. Además, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real muestran que los resultados disponibles para hasta 12 meses de almacenamiento cumplen los criterios de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad. Los resultados respaldan la vida útil declarada de 12 meses para el FP y la adición de otra planta de llenado (planta de VDR).

3.3.1.2.2 Estudio adicional para respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de la planta de VDR

Estudio en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Para el lote FDNC2478, los resultados del estudio de estabilidad después de 3 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ muestran que:





- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados del pH cumplen los criterios de aceptación y son estables.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para las cuatro 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) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

Estudio en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para el lote FDNC2478, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción. No se han observado partículas.
- Los resultados del pH cumplen con el límite de acción y son estables;
- 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), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata) y se encuentran dentro de las tendencias históricas observadas.

Conclusión

En conclusión, los estudios de estabilidad en condiciones de almacenamiento aceleradas muestran que los resultados después de 30 días de almacenamiento a $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ cumplen los límites de acción. Además, los estudios de estabilidad en condiciones de tiempo real/temperatura real muestran que los resultados para el lote FDNC2478, disponibles hasta los 3 meses de almacenamiento cumplen con los criterios de aceptación y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

Los resultados a los 12 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para el lote FDNC2173 y FDNC2199, además de los resultados disponibles a los 3 meses de almacenamiento a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ para el lote FDNC2478, permitieron respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de FP en la planta de VDR y confirman la vida útil declarada de 12 meses para el FP almacenado a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

3.3.2 Estudio para evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-ébolo alternativos de bromobutilo y la QIV

El objetivo de este estudio es evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-ébolo alternativos de bromobutilo, que contienen menos cinc que los tapones-ébolo de clorobutilo, y la QIV.

Los tapones-ébolo alternativos de bromobutilo proceden de dos diferentes proveedores:

- Proveedor I para los lotes FDNC1575 y FDNC1576.
- Proveedor II para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233.





3.3.2.1 Lotes elaborados con tapones-ébolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor I)

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Para los lotes FDNC1575 y FDNC1576, los resultados del estudio de estabilidad después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación. Estos resultados muestran que el tapón-ébolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, garantiza la integridad del envase y es pertinente para la cantidad entregada.
- Los resultados de la prueba de esterilidad cumplen el criterio de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación.
 - Para las cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata), todos los resultados son estables considerando la variabilidad del método analítico.
 - Para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), se observa una ligera disminución en comparación con el resultado del momento de medición de la estabilidad T0 después de 12 meses de almacenamiento en los dos lotes. Esta disminución corresponde al 5 %.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para los lotes FDNC1575 y FDNC1576, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el límite de acción y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados del contenido de antígeno HA cumplen con el límite de acción y son estables para las cepas B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata).

Para la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), se observa una ligera disminución después de 30 días de almacenamiento. Esta disminución es del 10,9 % y del 9,7 %, respectivamente, para los lotes FDNC1575 y FDNC1576. También se observa una ligera disminución para la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2) después de 30 días de almacenamiento. Esta disminución es del 11,4% y del 7,7%, respectivamente, para los lotes FDNC1575 y FDNC1576.





Conclusión

En conclusión, el estudio de compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por el proveedor I y la QIV en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real y en condiciones aceleradas de almacenamiento muestra que los resultados cumplen los criterios de aceptación/límites de acción. Los resultados de estabilidad, además de los datos de calidad presentados en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase, permiten llegar a la conclusión de que el cierre del envase es compatible con la QIV al final de la vida útil.

3.3.2.2 Lotes elaborados con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo (suministrados por el proveedor II)

Estudios en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real

Para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, los resultados del estudio de estabilidad después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el criterio de aceptación y no muestran ninguna degradación del producto. Además, no se han observado partículas.
- Los resultados de pH cumplen el criterio de aceptación y son estables considerando la variabilidad del método analítico.
- Los resultados de la prueba de volumen extraíble y CCIT cumplen los criterios de aceptación.
- Los resultados de la prueba de esterilidad y los resultados de la determinación del contenido de endotoxinas cumplen con los criterios de aceptación.
- Los resultados de contenido de antígeno HA cumplen el criterio de aceptación para las cuatro cepas A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), A/South Australia/55/2014 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y se encuentran dentro de las tendencias de estabilidad.

Estudios en condiciones aceleradas de almacenamiento

Para los lotes FDNC2231, FDNC2232 y FDNC2233, los resultados del estudio de estabilidad después de 30 días de almacenamiento a $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ muestran que:

- Los resultados de la prueba de aspecto cumplen el límite de acción y no muestran ninguna degradación del producto. No se han observado partículas.
- 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/South Australia/55/2014 (NYMC X-223A) (H3N2), B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria) y B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata) y son estables, considerando la variabilidad del método analítico.

