

Fmo



U0171795858  
CLIENTE 748 DOCADEA 1490193

Cuerpo.

Egypt-

15645-166





## Sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	3
Lista de figuras .....	6
<b>1</b> <b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b> <b>Métodos y criterios de aceptación.....</b>	<b>7</b>
2.1    Contenido de octoxinol 9 .....	9
2.1.1    Validación del contenido de octoxinol 9 .....	9
2.1.1.1    Panorama.....	9
2.1.1.2    Resultado.....	9
2.2    Contenido de antígeno HA.....	15
2.3    prueba de integridad del cierre del envase.....	15
2.3.1    Referencia.....	15
2.3.2    Principio .....	15
2.3.2.1    Equipo .....	15
2.3.2.2    Reactivos .....	15
2.3.2.3    Procedimientos operativos .....	15
2.3.2.4    Lectura, cálculo, resultados.....	16
2.3.2.5    Criterios de validez .....	16
2.3.3    Validación de la CCIT.....	16
2.3.3.1    Límite de detección .....	16
2.3.3.2    Especificidad .....	17
2.3.3.3    Cualificación del sistema sellado .....	17
2.3.3.4    Conclusión.....	18
<b>3</b> <b>Estudio de estabilidad de la premezcla de los lotes de principio activo de dos cepas A.....</b>	<b>18</b>
3.1    Lotes analizados.....	18
3.2    Resultados del estudio de estabilidad .....	18
<b>4</b> <b>Estudio de estabilidad de lotes del producto final a granel.....</b>	<b>20</b>
4.1    Lotes analizados.....	20

XANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





4.2	Resultados de los estudios de estabilidad .....	
<b>5</b>	<b>Estudio de estabilidad de los lotes de producto llenado.....</b>	<b>26</b>
5.1	Lotes analizados.....	26
5.2	Estudios de estabilidad del FP elaborado con tapones-émbolo de clorobutilo .....	27
5.2.1	FP elaborado en la planta de Le Trait.....	27
5.2.2	FP elaborado en la planta de VDR .....	34
5.2.2.1	Estudio inicial para respaldar la adición de la planta VDR como planta de llenado:.....	34
5.2.2.2	Estudio adicional para respaldar el aumento de escala del tamaño del lote de la planta de VDR.....	42
5.3	Estudio para evaluar la compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la vacuna QIV .....	45





## Lista de tablas

Tabla 1: Métodos y criterio de aceptación/límites de acción .....	8
Tabla 2: Resultados de la validación: Especificidad, precisión, linealidad y exactitud .....	9
Tabla 3: Especificidad, recuperación calculada entre la cantidad medida de octoxinol 9 y la cantidad teórica de octoxinol 9 (%).....	10
Tabla 4: Resultados de especificidad, recuperación promedio y límites de confianza .....	10
Tabla 5: Precisión: concentraciones de octoxinol 9 (µg/mL).....	10
Tabla 6: Resultados de las características de repetibilidad y precisión intermedia.....	11
Tabla 7: Linealidad, concentraciones medidas de octoxinol 9 (µg/mL) .....	11
Tabla 8: Exactitud, recuperación calculada entre la concentración medida y la concentración teórica de octoxinol 9 (%) .....	14
Tabla 9: Resultados de exactitud.....	14
Tabla 10: LD, resultados de fluorescencia según las cantidades de soluciones adicionadas .....	17
Tabla 11: Especificidad, resultados de la prueba de integridad .....	17
Tabla 12: Cualificación del sistema de sellado, resultados de jeringas fluorescentes.....	18
Tabla 13: Lotes usados para el estudio de estabilidad.....	18
Tabla 14: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA516286/FA495333 almacenados a +5°C ± 3 °C.....	19
Tabla 15: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA521583/FA493954 Almacenada a +5 °C ± 3 °C .....	19
Tabla 16: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA528519/FA523944 almacenados a +5 °C ± 3 °C.....	20
Tabla 17: Lotes usados para el estudio de estabilidad.....	20
Tabla 18: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02328 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L .....	21
Tabla 19: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02329 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L .....	22
Tabla 20: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02330 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 400 L .....	23
Tabla 21: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02380 almacenado a +5°C ± 3 °C; tamaño de lote, 1 000 L .....	24
Tabla 22: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02381 almacenado a +5°C ± 3 °C; tamaño de lote, 1 000 L .....	25



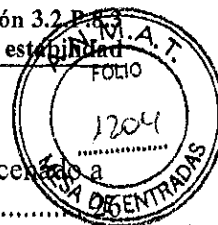


Tabla 23: Resultados del estudio de estabilidad del PFAG de QIV; lote FDV02421 almacenado a +5 °C ± 3 °C; tamaño de lote, 1 000 L .....27

Tabla 24: Lotes usados para el estudio de estabilidad.....27

Tabla 25: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4456 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C) .....28

Tabla 26: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4457 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3°C) .....29

Tabla 27: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4458 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C) .....30

Tabla 28: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4456 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....31

Tabla 29: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4457 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....32

Tabla 30: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote S4458 elaborado en la planta de Le Trait con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....33

Tabla 31: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2174 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C) .....35

Tabla 32: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2173 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C) .....37

Tabla 33: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2199 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3 °C) .....38

Tabla 34: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2174 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....39

Tabla 35: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2173 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....40

Tabla 36: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2199 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....41


Tabla 37: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2478 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+5°C ± 3°C) .....43

Tabla 38: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2478 elaborado en la planta de VDR con tapón-émbolo de clorobutilo (+25°C ± 2°C) .....44

Tabla 39: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC1575 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I) (+5°C ± 3°C) .....46

Tabla 40: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC1576 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I) (+5°C ± 3°C) .....47

Tabla 41: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC1575 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I) (+25°C ± 2°C) .....48

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.



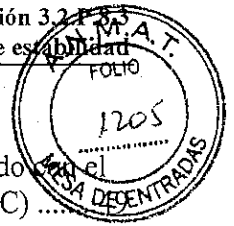


Tabla 42: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC1576 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I) (+25°C ± 2°C) .....50

Tabla 43: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2231 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+5°C ± 3 °C) .....50

Tabla 44: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2232 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+5°C ± 3 °C) .....51

Tabla 45: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2233 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+5°C ± 3 °C) .....52

Tabla 46: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2231 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+25°C ± 2°C) .....53

Tabla 47: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2232 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+25°C ± 2°C) .....54

Tabla 48: Resultados del estudio de estabilidad del FP de QIV; lote FDNC2233 elaborado con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II) (+25°C ± 2°C) .....55





## Lista de figuras

Figura 1: Gráfico de linealidad, contenido de octoxinol 9 .....13





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

## 1 Introducción

Este capítulo presenta los resultados de los estudios de estabilidad presentados en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad para la vacuna antigripal tetravalente (QIV).

## 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, para el producto final a granel (PFAG) y para el producto llenado (FP) se describen en la Tabla 1.

1

1



Tabla 1: Métodos y criterio de aceptación/limites de acción

Prueba	Etapa analizada			Referencia al método	Criterio de aceptación (para el estudio a +5 °C ± 3 °C)/limites 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
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	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".
Esterilidad bacteriana y fúngica §	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 Se describe a continuación	Cumple si se demuestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.
Contenido de endotoxinas bacterianas §	NR	NR	x	Ph. Eur. 2.6.14, edición actual	< 100 UI/dosis

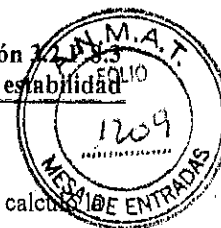
\* NR: No realizada

† 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.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





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  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

## 2.1 Contenido de octoxinol 9

El procedimiento analítico utilizado para medir el contenido de octoxinol 9 en el PFAG se describe en la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos.

La validación del procedimiento para la etapa de PFAG se describe a continuación.

### 2.1.1 Validación del contenido de octoxinol 9

#### 2.1.1.1 Panorama

En la Tabla 2 se presenta un resumen de la validación.

**Tabla 2: Resultados de la validación: Especificidad, precisión, linealidad y exactitud**

Característica	Criterio de aceptación	Resultado
Especificidad	La recuperación porcentual media entre la concentración medida del agregado y el agregado teórico debe estar entre el 90 % y el 110 %.	La recuperación porcentual es igual a: 100,5 % [91,8 %-109,2 %]
Precisión	El intervalo de confianza de la precisión intermedia es $\leq \pm 30\text{ }\mu\text{g/mL}$	El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia es $\pm 13\text{ }\mu\text{g/mL}$ .
Linealidad	$P_{\text{linealidad}} < 0,01$ $P_{\text{falta de ajuste}} \geq 0,05$ (o aceptable según el criterio de Bliss)	$P_{\text{linealidad}} < 0,0001$ $P_{\text{falta de ajuste}} = 0,81$ Rango de linealidad: [217-579] $\mu\text{g/mL}$
Exactitud	La recuperación porcentual promedio calculada para todos los niveles de concentración teórica esperada debe estar entre el 90 % y el 110 %.	Media de recuperación y límites de confianza: 100,4% [99,4%-101,5%]

La determinación del límite de cuantificación no se realiza durante esta validación, dado que este parámetro se verifica en cada análisis.

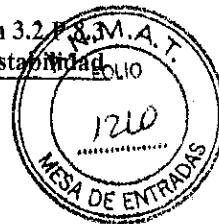
#### 2.1.1.2 Resultado

##### 2.1.1.2.1 Especificidad

La especificidad se evalúa a partir de los resultados obtenidos del estudio de linealidad presentado en la Tabla 3.

Para cada operador, las soluciones de agregado medidas y teóricas se calculan mediante la diferencia entre las concentraciones en la vacuna con solución agregada y la vacuna sin solución agregada.





Los porcentajes de recuperación se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Percent recovery}(\%) = \frac{\text{Concentration Vaccine with added solution} - \text{Concentration Vaccine without added solution}}{\text{Octoxinol-9 theoretical quantity added}} \times 100$$

**Tabla 3: Especificidad, recuperación calculada entre la cantidad medida de octoxinol 9 y la cantidad teórica de octoxinol 9 (%)**

Concentraciones teóricas de octoxinol 9 (µg/mL)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
507,15812106	85,88	101,89	104,66
578,90486304	100,65	110,86	98,96

Se realiza un análisis estadístico para verificar que la recuperación porcentual promedio no es diferente (después de verificar la homocedasticidad de las varianzas).

La recuperación promedio y sus límites de confianza se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resultados de especificidad, recuperación promedio y límites de confianza**

Recuperación promedio	Límites de confianza del 95 %
100,5%	[91,8 % - 109,2 %]

La especificidad es satisfactoria.

**2.1.1.2.2 Precisión**

El diseño experimental fue:

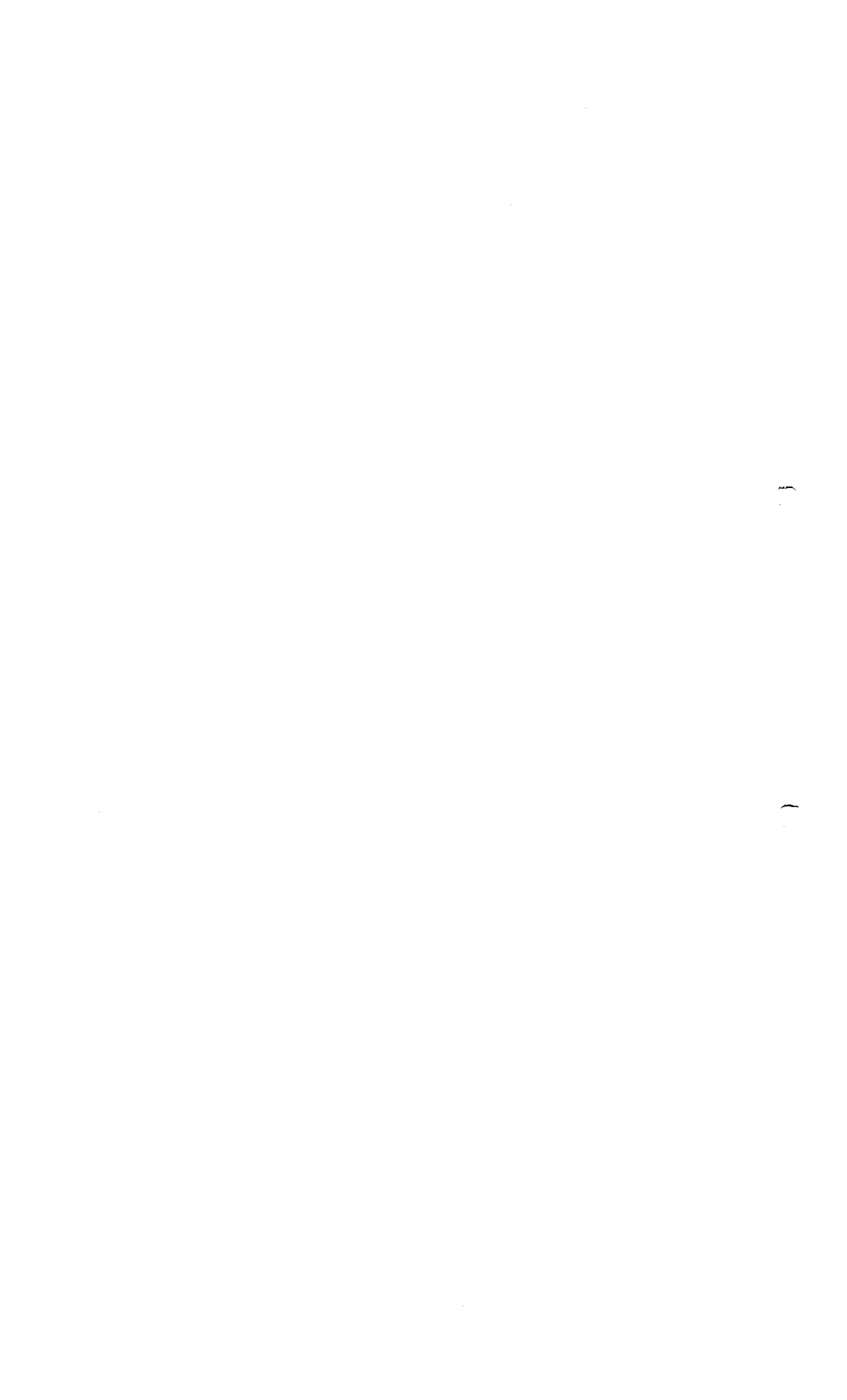
- Precisión intermedia: Se llevaron a cabo 3 grupos de análisis independientes con el mismo método, realizados por 3 operadores diferentes, con equipos diferentes y en días diferentes.
- Repetibilidad: dentro de cada uno de los grupos mencionados se realizaron 6 análisis. Los análisis fueron realizados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

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 5. Los datos analizados son las concentraciones de octoxinol 9, expresados en µg/mL.

**Tabla 5: Precisión: concentraciones de octoxinol 9 (µg/mL)**

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
444,73795	435,15600	432,93486
438,56775	432,48760	423,00980
442,34283	431,33632	430,57348
432,30661	429,81330	432,35318

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 AFODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
469,97234	431,09068	432,49438
443,92135	439,34547	432,04651

Según el análisis estadístico realizado con los datos de la Tabla 5:

- 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 con 1 medición se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6: Resultados de las características de repetibilidad y precisión intermedia**

	Desviación estándar	Coefficientes de variación	Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para $k = 1$ y $n = 1$
Características de repetibilidad	3,977	0,91%	•
Características de precisión intermedia	6,210	1,43%	$\pm 13 \mu\text{g/mL}$

La precisión es satisfactoria.

### 2.1.1.2.3 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.

Para cada corrida, se realizan 6 niveles de concentración de la muestra.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 7. Los datos analizados son las concentraciones de octoxinol 9, expresados en  $\mu\text{g/mL}$ .

**Tabla 7: Linealidad, concentraciones medidas de octoxinol 9 ( $\mu\text{g/mL}$ )**


N.º de nivel de concentración	Volumen de solución de agregado de octoxinol 9 1500 $\mu\text{g/mL}$ (mL)	Volumen de muestra de DP (PFAG) ( $\mu\text{L}$ )	Concentraciones teóricas de octoxinol 9 ( $\mu\text{g/mL}$ )*	Concentraciones medidas de octoxinol 9 ( $\mu\text{g/mL}$ )		
				Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
1	0	150	217,34695584	213,13476	226,24605	220,77391
2	0	200	289,79594111	287,33040	296,76761	291,16544
3	0	250	362,24492639	359,39550	365,79670	359,29255
4	0	300	434,69391167	432,30661	439,34547	432,04651
5	0,015	300	507,15812106	494,53750	513,17971	507,88650
6	0,030	300	578,90486304	577,45035	599,21157	574,76149

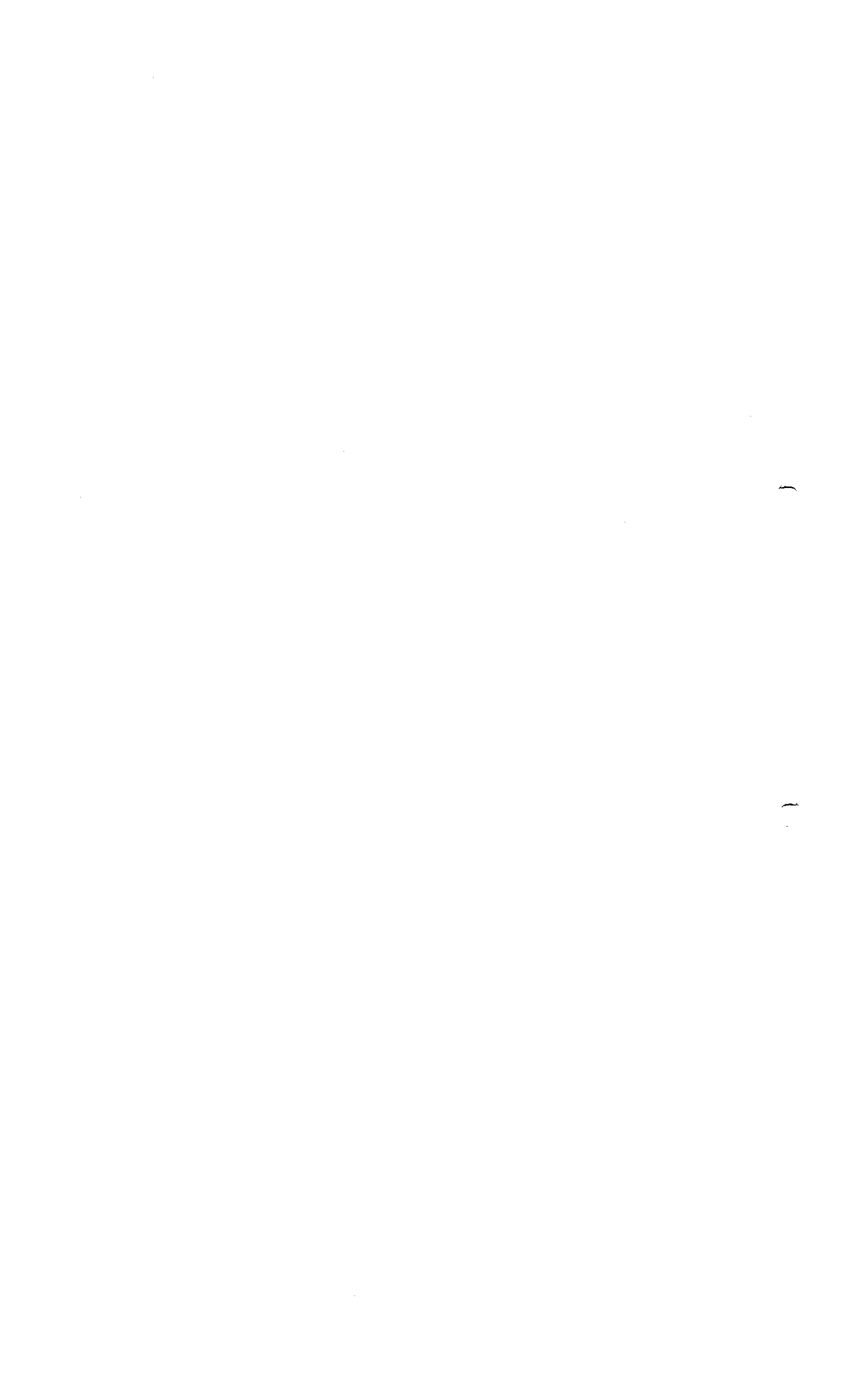
\* Las concentraciones teóricas de octoxinol 9 se calculan a partir de la media de los análisis de precisión realizados con el mismo lote ( $m = 434,69391167 \mu\text{g/mL}$ ):





Nivel 1:  $434,69391167 * 150/300 = 217,34695584 \mu\text{g/mL}$   
Nivel 2:  $434,69391167 * 200/300 = 289,79594111 \mu\text{g/mL}$   
Nivel 3:  $434,69391167 * 250/300 = 362,24492639 \mu\text{g/mL}$   
Nivel 4:  $434,69391167 \mu\text{g/mL}$  (media de las 18 pruebas del análisis de precisión)  
Nivel 5:  $[(0,015 * 1500) + (0,3 * 434,69391167)] / (3 + 0,015) * 3/0,3 = 507,15812106 \mu\text{g/mL}$   
Nivel 6:  $[(0,030 * 1500) + (0,3 * 434,69391167)] / (3 + 0,030) * 3/0,3 = 578,90486304 \mu\text{g/mL}$

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.





Según el análisis estadístico realizado con los datos de la Tabla 7:

- la prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los 6 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 analizan mediante una regresión lineal no ponderada utilizando el método de mínimos cuadrados. Se observa una pendiente significativa al nivel del 1 % y una desviación no significativa de la linealidad al nivel del 5 %.

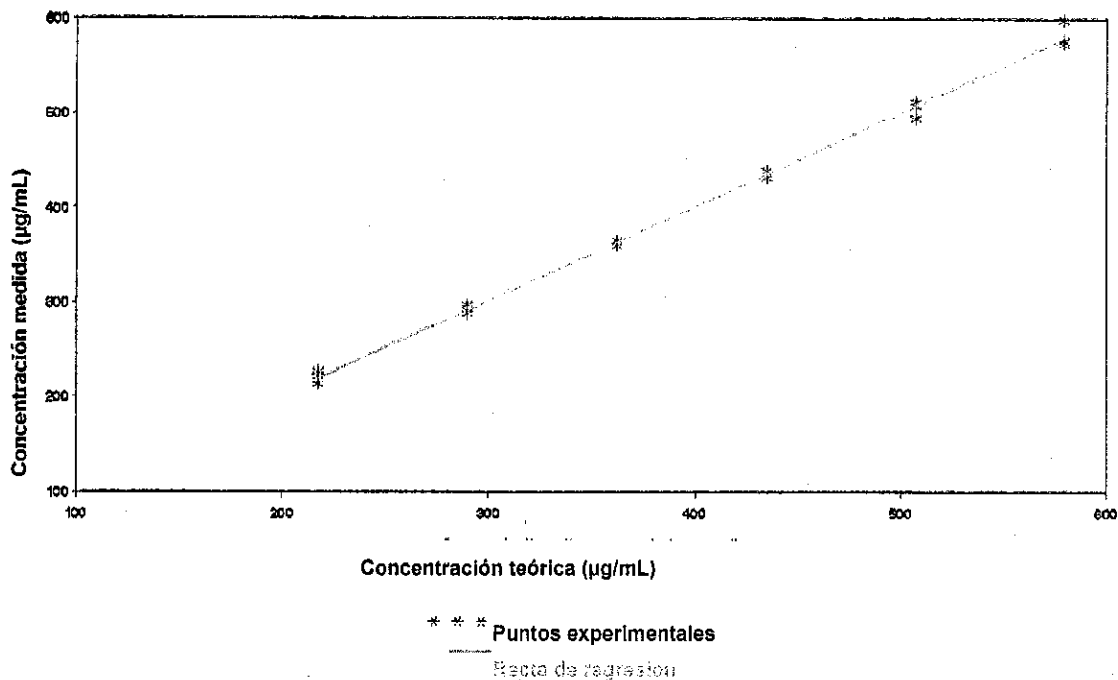
La ecuación de la recta de regresión (ilustrada en la Figura 1) es la siguiente:

$$Y = (1,154 \pm 12,177) + (1,000 \pm 0,029) \cdot X$$

Donde:

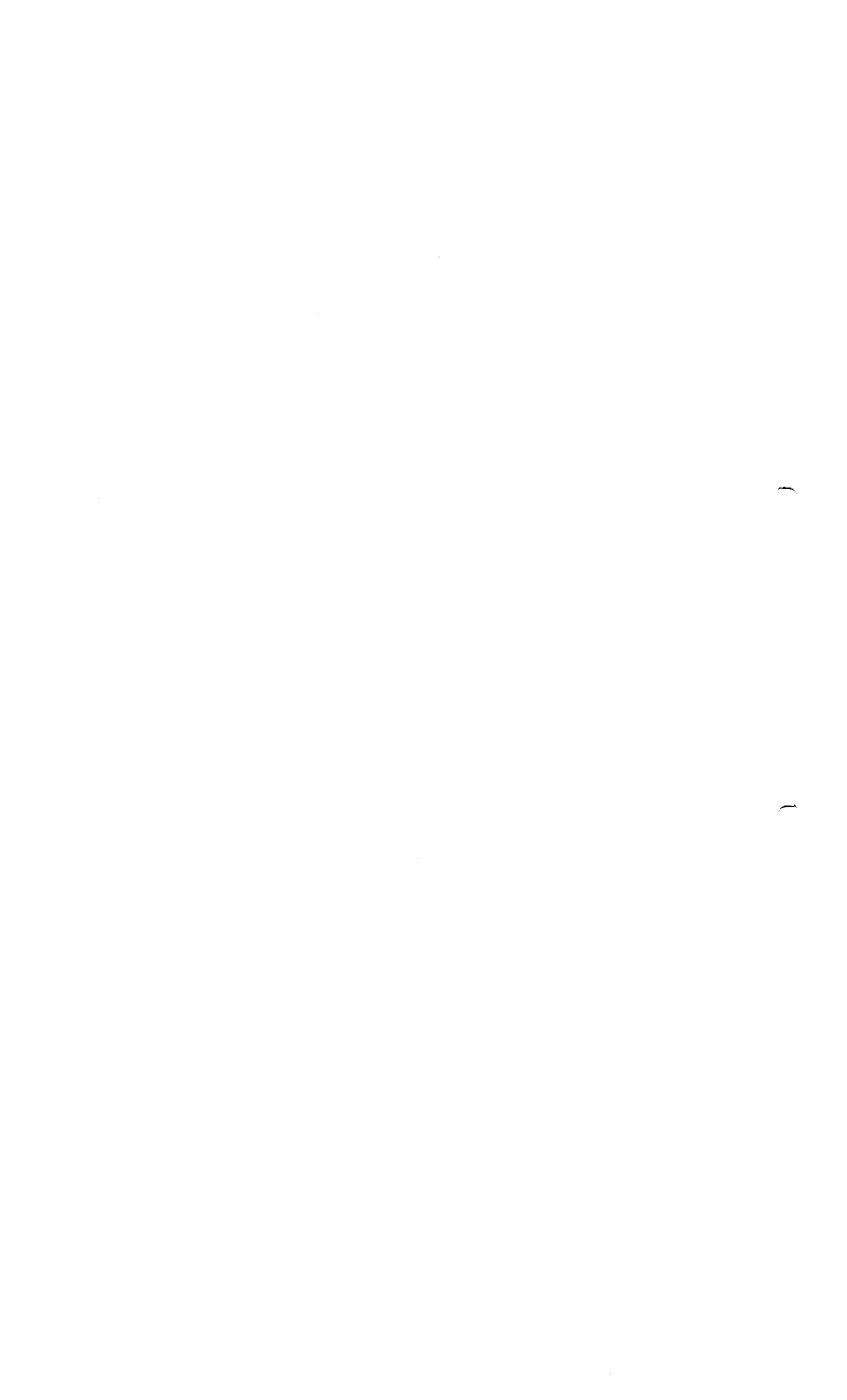
- X = concentración teórica de octoxinol 9 expresada en  $\mu\text{g/mL}$ .
- Y = concentración medida de octoxinol 9 expresada en  $\mu\text{g/mL}$ .
- Coeficiente de correlación lineal:  $r = 0,9985$  con 16 grados de libertad.
- Rango de linealidad: [217-579]  $\mu\text{g/mL}$ .

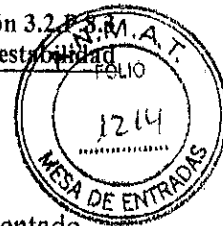
Figura 1: Gráfico de linealidad, contenido de octoxinol 9



La linealidad es satisfactoria.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





**2.1.1.2.4 Exactitud**

La exactitud se evalúa a partir de los resultados obtenidos en el estudio de linealidad presentado en la Tabla 7.

Los porcentajes de recuperación se calculan de la siguiente manera:

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

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 8.

**Tabla 8: Exactitud, recuperación calculada entre la concentración medida y la concentración teórica de octoxinol 9 (%)**

Concentración teórica de octoxinol 9	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
217,34695584	98,06	104,09	101,58
289,79594111	99,15	102,41	100,47
362,24492639	99,21	100,98	99,18
507,15812106	97,51	101,19	100,14
578,90486304	99,75	103,51	99,28

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 9.

**Tabla 9: Resultados de exactitud**

Recuperación promedio	Límites de confianza del 95 %
100,4%	[99,4 %-101,5 %]

La exactitud es satisfactoria.

**2.1.1.2.5 Conclusión**

El método es válido para cuantificar el contenido de octoxinol 9 en el DP de QIV (etapa de PFAG) en el rango de [217–579] µg/mL.

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





## 2.2 Contenido de antígeno HA

El método analítico se describe en las secciones siguientes:

- En la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos, para la premezcla.
- En la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración, para el PFAG con un tamaño de lote de 400 L y el FP llenado en la planta de Le Trait.
- En la sección 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos, para el PFAG con un tamaño de lote de 1000 L, el FP llenado en la planta de VDR y el FP utilizado para el estudio de compatibilidad entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la QIV.

La validación del método analítico se describe en las secciones siguientes:

- En la sección 3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos, para la premezcla, el PFAG de tamaño de lote de 1000 L, el FP llenado en la planta de VDR y el FP utilizado para el estudio de compatibilidad entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo y la QIV.
- En la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración, para el PFAG de 400 L y el FP llenado en la planta de Le Trait.

## 2.3 prueba de integridad del cierre del envase.

La CCIT se describe a continuación, así como su validación.

### 2.3.1 Referencia

La prueba de integridad del cierre del envase se basa en la monografía n.º 0520 "Preparaciones parenterales" de la Ph. Eur., edición actual, y la USP <1027>.

### 2.3.2 Principio

Efecto del vacío sobre las jeringas cuando se sumergen en solución de riboflavina al 0,1 % p/v para evaluar su integridad.

#### 2.3.2.1 Equipo

- Cámara de vacío.
- Lámpara UV.

#### 2.3.2.2 Reactivos

Solución de riboflavina al 0,1 % p/v.

#### 2.3.2.3 Procedimientos operativos

- Para cada lote que se vaya a evaluar, seleccione 25 envases:
  - 20 para el lote que se está analizando;
  - 3 para el control de idoneidad del sistema (SSC) con defectos artificiales;
  - 1 para el control de producto positivo (PPC) que no se sometió a análisis;





- 1 para el control de producto negativo (NPC) que no se sometió a análisis;
- Utilice un dispositivo de seguridad de plástico en todas las jeringas.
- Utilice un sistema de plástico para limitar el movimiento del tapón-émbolo si es necesario.
- Sumerja por completo los 23 envases en la solución con tintura.
- Introduzca el plato de cristalización en la cámara de vacío; mantenga una presión de  $700 \pm 100$  mbar (vacío de  $300 \pm 100$  mbar) durante 30 minutos a temperatura ambiente, o de no más de 700 mbar (vacío de no menos de 300 mbar: 22,5 cm Hg).
- Deje que transcurran al menos 30 minutos para que las muestras regresen lentamente a la presión atmosférica, saque los envases del baño, enjuáguelos con agua y séquelos con una toalla de papel.

#### 2.3.2.4 Lectura, cálculo, resultados

El contenido de los envases se examina con una lámpara de UV a 365 nm y se indica el estado según la condición siguiente: "La prueba CCIT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguno de los envases analizados".

#### 2.3.2.5 Criterios de validez

Los resultados se consideran válidos cuando se cumplen las siguientes condiciones:

- Todos los envases con el SSC se sumergen por completo en una solución marcadora con colorante; para las jeringas, el clip con el dispositivo de seguridad también es un criterio de validez.
- El contenido de todo el SSC y del PPC no expuesto y con agregado debe mostrar la presencia de fluorescencia cuando se expone a la fuente de rayos UV a una longitud de onda de 365 nm.
- El contenido del NPC no expuesto no debe mostrar presencia de fluorescencia cuando se expone a la fuente de rayos UV a una longitud de onda de 365 nm.

#### 2.3.3 Validación de la CCIT

Los parámetros de validación estudiados son el límite de detección (LD), la especificidad y la cualificación del sistema sellado, mediante tres pruebas de repetibilidad.

##### 2.3.3.1 Límite de detección

La evaluación de la matriz de la vacuna QIV en el método analítico se realiza añadiendo cantidades conocidas de solución de riboflavina para determinar el límite de concentración que se puede detectar por fluorescencia UV. Esta concentración es el LD.

Los resultados se resumen en la Tabla 10.



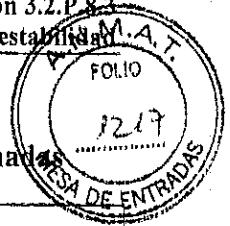


Tabla 10: LD, resultados de fluorescencia según las cantidades de soluciones adicionadas

Solución B con 0,5 ppm de riboflavina	Cantidad adicionada (mL)			
	0,1	0,25	0,5	1
Resultados de fluorescencia	Negativo	Positiva	Positiva	Positiva

El LD estimado es de 0,25 mL de solución B con 0,5 ppm de riboflavina, que corresponden a  $12,5 \cdot 10^{-6}$  % de riboflavina. Dado que la cantidad de producto llenado es de 0,5 mL, hay 0,125 ppm de riboflavina en la muestra.

El LD cumple el criterio de aceptación  $\leq 0,1$  %.

### 2.3.3.2 Especificidad

Con el fin de evaluar la especificidad del método analítico, se preparan 5 muestras positivas mediante la adición de 0,25 mL de la solución B con 0,5 ppm de riboflavina, que corresponden a 0,125 ppm (LD demostrado en la sección 2.3.3.1). Además, se preparan 5 muestras de control negativas sin riboflavina.

Los resultados se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Especificidad, resultados de la prueba de integridad

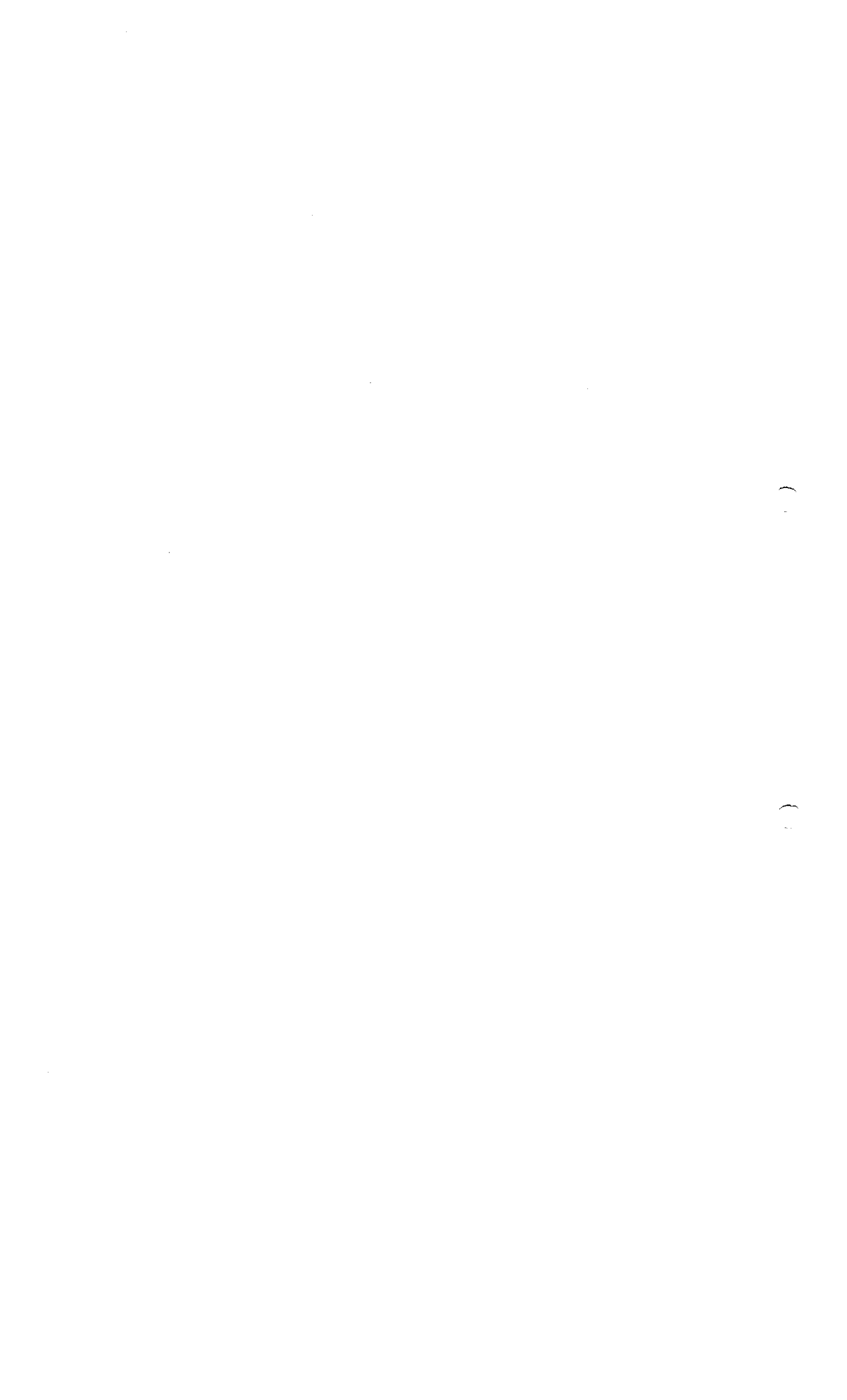
Muestra	Resultado de la detección de fluorescencia				
Muestras positivas	Positivo	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Muestras negativas	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Esta prueba es específica.

### 2.3.3.3 Cualificación del sistema sellado

Los envases se evalúan 3 veces utilizando el mismo lote piloto; la evaluación la realizan al menos 2 operadores distintos, en 3 días diferentes. El control positivo corresponde al LD de 0,125 ppm.

Los resultados se resumen en la Tabla 12.





**Tabla 12: Cualificación del sistema de sellado, resultados de jeringas fluorescentes**

Fecha	Número de jeringa fluorescente				Operador	Validez
	Control positivo	Control negativo	Idoneidad	Muestras		
09 JUL 2012	1/1	0	3/3	0	1	Cumple
10 JUL 2012	1/1	0	3/3	0	1	Cumple
11 JUL 2012	1/1	0	3/3	0	2	Cumple

Todos los resultados cumplen los criterios de validez descritos en el método analítico. Queda demostrado el sistema de sellado de los envases.

### 2.3.3.4 Conclusión

Queda validada la CCIT para el uso de la vacuna QIV llenada en las jeringas fabricadas con tapón-émbolo de clorobutilo.

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

### 3.1 Lotes analizados

La premezcla de lotes de DS está compuesta por las dos cepas siguientes: cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) y cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2).

En la Tabla 13 se presenta un panorama de los lotes analizados.

**Tabla 13: Lotes usados para el estudio de estabilidad**

Número de lote	Fecha de mezcla	Utilización del lote	Planta de elaboración
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1) / A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)			
FA516286/ FA495333	04 JUN 2014	Formulación de lotes clínicos	Sanofi Pasteur Val de Reuil (VDR)
FA521583/ FA493954	04 JUN 2014		
FA528519/FA523944	18 JUN 2014		

### 3.2 Resultados del estudio de estabilidad

Los resultados obtenidos del estudio de estabilidad de la premezcla de lotes de DS de dos cepas A, almacenados en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real,-- es decir, a

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.





+5°C ± 3 °C durante 14 días, en recipientes pequeños de acero inoxidable, se presenta en la Tabla 14, en la Tabla 15 y en la Tabla 16.

**Tabla 14: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA516286/FA495333 almacenados a +5°C ± 3 °C**

Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
		T0	7	14
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Disminución máxima autorizada en comparación con el título inicial menor o igual que la variabilidad del método analítico			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)		124 (108-142)	101* (87-116)	114 (102-127)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		117 (109-126)	118 (109-127)	114 (104-124)

\* Fuera de la tendencia (OOT)

**Tabla 15: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA521583/FA493954 Almacenada a +5 °C ± 3 °C**

Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
		T0	7	14
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.
Contenido de antígeno HA (µg/dosis)	Disminución máxima autorizada en comparación con el título inicial menor o igual que la variabilidad del método analítico			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)		126 (113-141)	121 (108-135)	123 (110-137)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		112 (103-123)	115 (104-128)	109 (100-119)

*Roxana Montemilone*  
 ROXANA MONTMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.



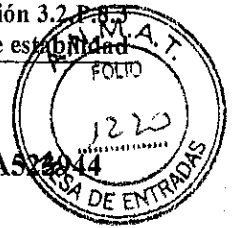


Tabla 16: Resultados del estudio de estabilidad de la premezcla; lotes FA528519/FA528514 almacenados a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$

Prueba	Límite de acción	Resultado (días)		
		T0	7	14
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.	Sin multiplicación microbiana.
Contenido de antígeno HA ( $\mu\text{g}/\text{dosis}$ )	Disminución máxima autorizada en comparación con el título inicial menor o igual que la variabilidad del método analítico			
A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1)		108 (102-115)	123 (111-135)	109 (98-122)
A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2)		120 (110-130)	131 (115-150)	116 (106-127)

#### 4 Estudio de estabilidad de lotes del producto final a granel

##### 4.1 Lotes analizados

En la Tabla 17 se presenta un panorama de los lotes analizados.

Tabla 17: Lotes usados para el estudio de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Utilización del lote	Planta de elaboración
FDV02328	04 JUN 2014	Formulación de lotes clínicos Estudio de validación del proceso	Sanofi Pasteur planta de VDR
FDV02329	05 JUN 2014		
FDV02330	19 JUN 2014		
FDV02380	03 DIC 2014	Estudio de validación del proceso	
FDV02381	18 DIC 2014		
FDV02421	02 OCT 2015		

##### 4.2 Resultados de los estudios de estabilidad

Los resultados del estudio de estabilidad realizado con el PFAG almacenado en recipientes de acero inoxidable en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real, es decir,  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se presentan desde la Tabla 18 hasta la Tabla 23.

ROXANA MONTEMLONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S. A.

