

2.2.2.2 Tipo 2

La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de todos los 5 niveles de titulación previstos son homogéneas.

El análisis de varianza permite concluir la significación de la pendiente de la regresión lineal. No obstante, la prueba de falta de ajuste no permite concluir el buen ajuste de la regresión lineal. No existe dependencia lineal entre los títulos previstos y los títulos medidos debido a los resultados del nivel 1. Se sospecha un error en la dilución por parte del laboratorio.

El análisis se repite sin considerar este nivel de valores. Los resultados son los siguientes:

La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de todos los 4 niveles de titulación previstos son homogéneas.

El análisis de varianza y la prueba de falta de ajuste permiten concluir la significación de la pendiente y el ajuste correcto de la regresión lineal. Existe una dependencia lineal entre los títulos previstos y los títulos medidos.

La ecuación de la recta de regresión presentada en la Figura 2 es la siguiente:

$$Y = (0,090 \pm 0,101) + (0,955 \pm 0,054). X$$

Con

- X: Título esperado de Ag D (log (UD/mL)).
- Y: Título medido de Ag D (log (UD/mL)).

Coefficiente de correlación lineal: $R^2 = 0,9936$.

Rango de linealidad: [44,9 – 142,2] UD/mL.

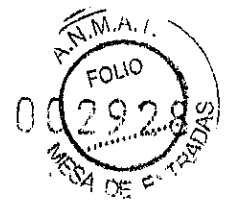
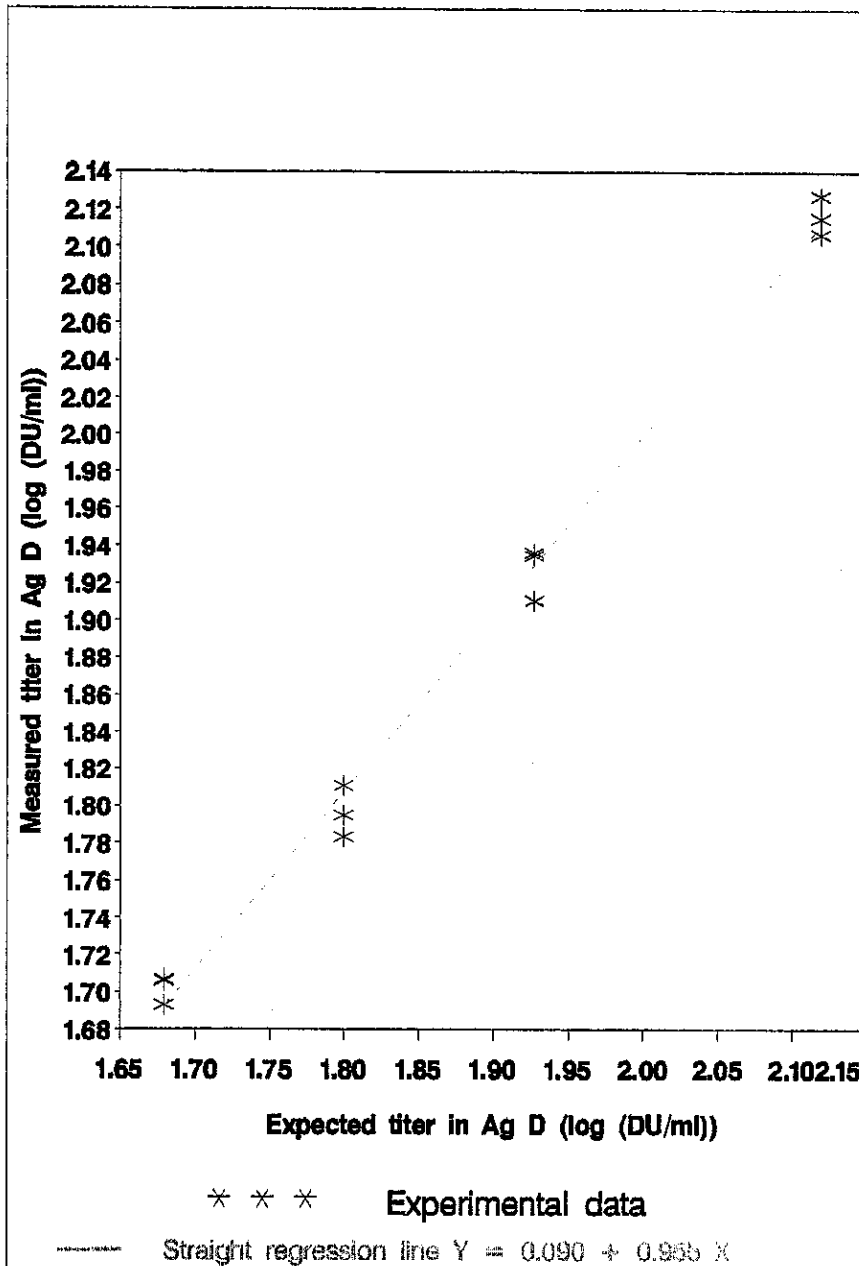
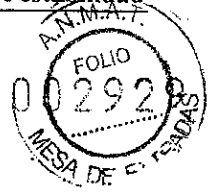


Figura 2: Gráfico de linealidad del tipo 2





2.2.2.3 Tipo 3

La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de todos los niveles de titulación previstos son homogéneas.

El análisis de varianza permite concluir la significación de la pendiente y una desviación significativa de la linealidad. No obstante, la linealidad es despreciable con respecto a la regresión. En consecuencia, existe una dependencia lineal entre los títulos previstos y los títulos medidos.

La ecuación de la recta de regresión presentada en la Figura 3 es la siguiente:

$$Y = (0,115 \pm 0,088) + (0,957 \pm 0,035). X$$

Con

- X: Título esperado de Ag D (log (UD/mL)).
- Y: Título medido de Ag D (log (UD/mL)).

Coefficiente de correlación lineal: $R^2 = 0,9962$.

Rango de linealidad: [155 – 686] UD/mL.



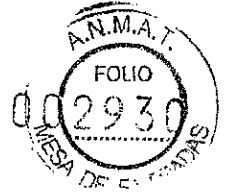
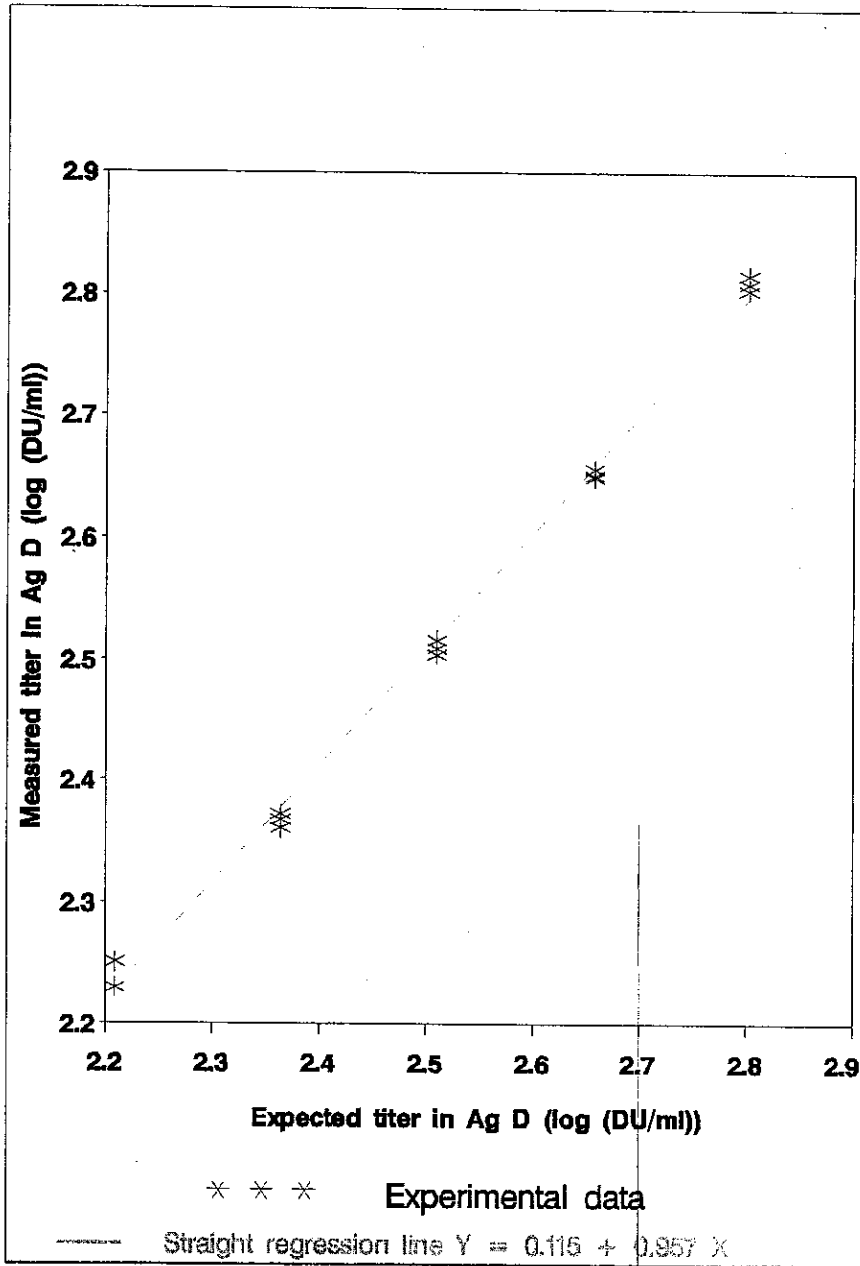
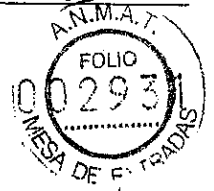


Figura 3: Gráfico de linealidad del tipo 3







2.2.3 Exactitud

Los datos analizados corresponden a los resultados obtenidos para la linealidad que se presentan en la Tabla 2.

El porcentaje de recuperación se calcula para cada nivel de concentración teórica prevista y para cada grupo. La homogeneidad de las varianzas dentro de los niveles se verifica mediante la prueba de Cochran.

2.2.3.1 Tipo 1

La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los niveles de titulación previstos son homogéneas.

En la Tabla 3 se presenta la recuperación porcentual media para cada nivel de concentración teórica.

Tabla 3: Exactitud: recuperación porcentual media

Nivel de concentración teórica (UD/mL)	Recuperación porcentual media (%)
199,56	98
283,81	101
519,19	101
669,73	102

Para cada nivel de concentración teórica, la recuperación media de cada nivel se halla entre el 80 % y el 120 %.

2.2.3.2 Tipo 2

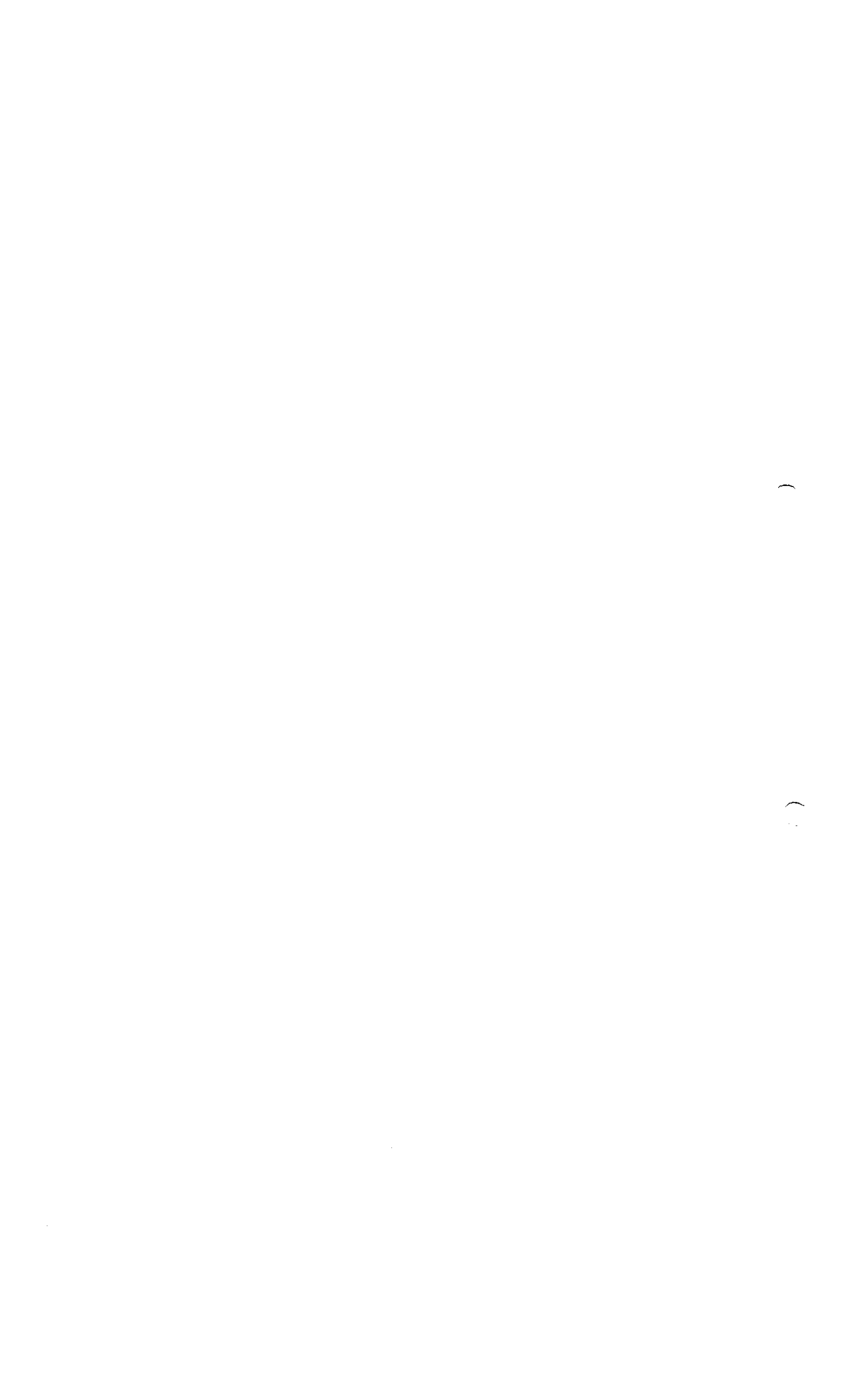
La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los niveles de titulación previstos son homogéneas.

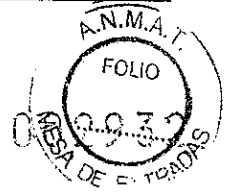
En la Tabla 4 se presenta la recuperación porcentual promedio para cada nivel de concentración teórica.

Tabla 4: Exactitud: Recuperación porcentual promedio

Nivel de concentración teórica (UD/mL)	Recuperación porcentual promedio (%)
47,78	105
131,39	100
63,05	99

Para cada nivel de concentración teórica, la recuperación media de cada nivel se halla entre el 80 % y el 120 %.





2.2.3.3 Tipo 3

La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los 5 niveles de concentración previstos son homogéneas.

En la Tabla 5 se presenta la recuperación porcentual media para cada nivel de concentración teórica.

Tabla 5: Exactitud: Recuperación porcentual promedio

Nivel de concentración teórica (UD/mL)	Recuperación porcentual promedio (%)
161,85	108
231,21	101
454,59	99
633,88	102

Para cada nivel de concentración teórica, la recuperación promedio de cada nivel se halla entre el 80 % y el 120 %.

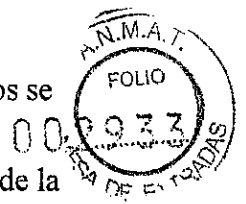
2.2.4 Precisión

Los resultados obtenidos para la validación de la precisión se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Precisión: concentraciones del contenido de antígeno D (UD/mL)

Tipo	Serie 1 (UD/mL)	Serie 2 (UD/mL)	Serie 3 (UD/mL)	Media general (UD/mL)
1	369	383	355	371,61
	389	383	350	
	378	377	364	
	395	370	354	
	393	365	358	
	402	361	349	
2	82,0	80,5	75,9	79,23
	82,5	82,2	76,7	
	81,9	80,1	76,3	
	80,4	77,9	75,6	
	82,8	80,6	77,9	
	77,5	80,1	76,0	
3	307	311	296	315,20
	311	318	296	
	324	311	325	
	339	307	318	
	325	307	326	
	327	318	311	





Debido a que los datos presentan una distribución logarítmica normal, todos los cálculos se realizan en logaritmos.

La precisión del método se prueba mediante los siguientes pasos, aplicados a los datos de la Tabla 6:

- La homogeneidad de las varianzas dentro de los grupos se verifica mediante la prueba de Cochran.
- Al adquirir la homogeneidad, se calculan los parámetros de repetibilidad y precisión intermedia.

2.2.4.1 Tipo 1

La media general es de 371,61 UD/mL.

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

Las características de repetibilidad y de precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para 2 corridas con 1 medición que se realizan de manera habitual se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Precisión: Características de repetibilidad y precisión intermedia: tipo 1

Características	Varianza	Desviación estándar	intervalo de confianza del 95 %
Características de repetibilidad	0,000116	0,011	/
Características de precisión intermedia	0,000462	0,021	± 0,032; que equivale a $x \pm 1,08$ en forma aritmética.

2.2.4.2 Tipo 2

La media general es de 79,23 UD/mL.

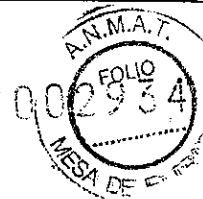
La prueba de Cochran demuestra que las varianzas de los 3 grupos son homogéneas.

Las características de repetibilidad y de precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para 2 corridas con 1 medición que se realizan de manera habitual se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Precisión: Características de repetibilidad y precisión intermedia: tipo 2

Características	Varianza	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95 %
Características de repetibilidad	0,000065	0,008	/
Características de precisión intermedia	0,000248	0,016	± 0,024; que equivale a $x \pm 1,06$ en forma aritmética.





2.2.4.3 Tipo 3

La media general es de 315,20 UD/mL.

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

Las características de repetibilidad y de precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para 2 corridas con 1 medición que se realizan de manera habitual se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Precisión: Características de repetibilidad y precisión intermedia: tipo 3

Características	Varianza	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95 %
Características de repetibilidad	0,000217	0,015	/
Características de precisión intermedia	0,000245	0,016	± 0,023; que equivale a $x \pm 1,06$ en forma aritmética.

2.3 Conclusión

El método es específico.

El método es lineal en el rango, en una escala doble logarítmica:

- Tipo 1: [187 - 722] UD/mL.
- Tipo 2: [44,9 - 142,2] UD/mL.
- Tipo 3: [155 - 686] UD/mL.

La exactitud queda demostrada en el mismo rango, con una recuperación de:

- Tipo 1: entre el 98 % y el 102 %.
- Tipo 2: entre el 99 % y el 105 %.
- Tipo 3: entre el 99 % y el 108 %.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia es igual a:

- Tipo 1: $x \pm 1,08$.
- Tipo 2: $x \pm 1,06$.
- Tipo 3: $x \pm 1,06$.

El método es válido para determinar la titulación del antígeno D por ELISA (método de líneas paralelas) en la vacuna antipoliomielítica inactivada en la etapa de trivalente concentrado.





3 Resultados de estabilidad

3.1 Estudio 1: Estudio de estabilidad para respaldar el almacenamiento del trivalente antipoliomielítico concentrado en frascos de vidrio

Los resultados del estudio de estabilidad correspondientes a los 4 lotes (093, P095, P098 y P111) conservados en viales de vidrio a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 36 meses se presentan en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 12 y Tabla 13.



Tabla 10: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $+5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$ en viales de vidrio para el lote 093

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T18 meses	T24 meses	T30 meses	T36 meses
Medición del pH	6,8 – 7,5	7,10	6,42	6,45	6,83	6,79
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200 \text{ } \mu\text{g/mL}$	48,2	50,9	50,6	48,4	49,6
Contenido de antígeno D	Criterio 1 (Criterio 2 _a)					
(método sigmoideo)	Tipo 1 $\geq 200 \text{ UD/mL}$	438 (0%)	421 (-4%)	375 (-14%)	385 (-12%)	306 (-30%)
	Tipo 2 $\geq 40 \text{ UD/mL}$	87 (0%)	93 (6%)	86 (-1%)	81,5 (-6%)	81 (-7%)
	Tipo 3 $\geq 160 \text{ UD/mL}$	325 (0%)	295 (-9%)	294 (-10%)	259 (-20%)	281 (-14%)
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	NR _†	NR	NR	NR	Cumple _†

* La pendiente de la curva no muestra una pérdida mayor del 30 %.

† NR equivalente a no realizada.

‡ Prueba realizada a los T54 meses.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 11: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en viales de vidrio para el lote P095

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses	T30 meses	T36 meses
Medición del pH	6,8 - 7,5	7,30	6,74	7,06	7,07	7,29	7,34	6,82	7,26
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200\text{ }\mu\text{g/mL}$	50,4	53,4	52,8	54,7	47,4	50,6	53,3	48,0
Contenido de antígeno D	Criterio 1 (Criterio 2*)								
(método sigmoideo)	Tipo 1 $\geq 200\text{ UD/mL}$	488 (0%)	445 (-9%)	469 (-4%)	420 (-14%)	406 (-17%)	383 (-22%)	377 (-23%)	427 (-13%)
	Tipo 2 $\geq 40\text{ UD/mL}$	88 (0%)	96,5 (10%)	108 (23%)	86 (-2%)	82 (-7%)	85 (-3%)	76 (-14%)	90 (2%)
	Tipo 3 $\geq 160\text{ UD/mL}$	294 (0%)	294 (0%)	364 (24%)	308 (5%)	304 (3%)	319 (9%)	292 (-1%)	317 (8%)
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	NR †	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple ‡

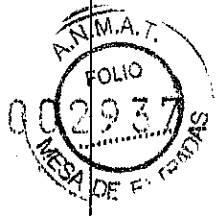
La pendiente de la curva no muestra una pérdida mayor del 30%.

NR equivalente a no realizada.

Prueba realizada a los T42 meses.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



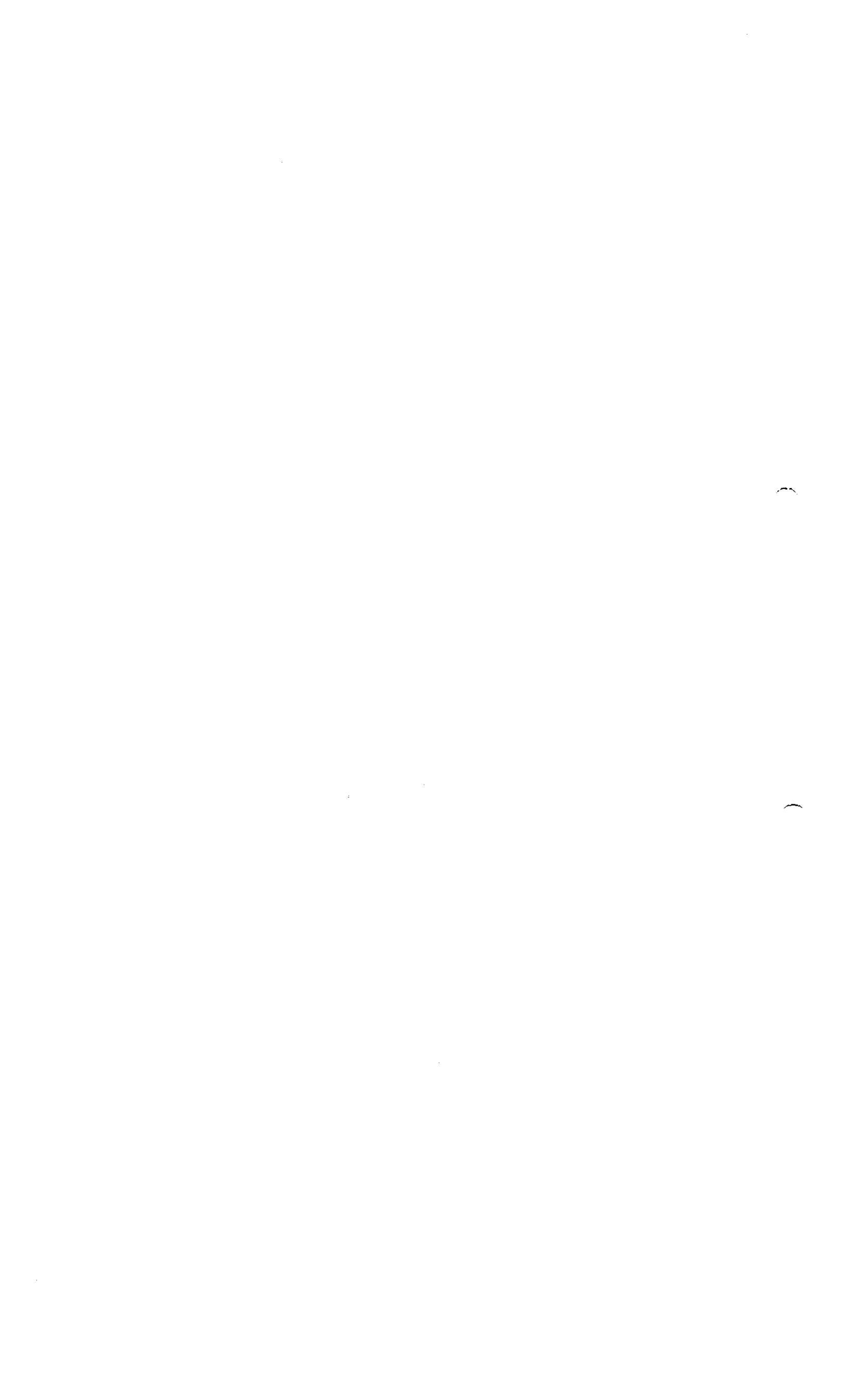


Tabla 12: Resultados de estabilidad del almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en viales de vidrio para el lote P095

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T6 meses	T9 meses	T14 meses	T18 meses	T24 meses	T30 meses	T36 meses*
Medición del pH	6,8 - 7,5	7,08	6,99	7,12	7,16	7,18	7,02	7,10	6,95
Contenido de formaldehído residual	$\leq 200\text{ }\mu\text{g/mL}$	41,6	44,6	41,6	44	42,7	44,4	45,6	43,6
Contenido de antígeno D	Criterio 1 (Criterio 2†)								
(método sigmoidico)	Tipo 1 $\geq 200\text{ UD/mL}$	368 (0%)	355 (-4%)	372,5 (1%)	362 (-2%)	358 (-3%)	366 (-1%)	326 (-11%)	265 (-28%)
	Tipo 2 $\geq 40\text{ UD/mL}$	80 (0%)	75 (-6%)	76 (-5%)	78 (-3%)	70 (-13%)	72 (-10%)	71 (-11%)	74 (-8%)
	Tipo 3 $\geq 160\text{ UD/mL}$	296 (0%)	274 (-7%)	313 (6%)	287 (-3%)	283 (-4%)	320 (8%)	321 (8%)	313 (6%)
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	NR ‡	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple §

T37 meses para el ensayo del antígeno D.

La pendiente de la curva no muestra una pérdida mayor del 30%.

NR equivalente a no realizada.

Prueba realizada a los T37 meses.

† ‡ §

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302335

Información confidencial/proprietaria
Página 24 de 29



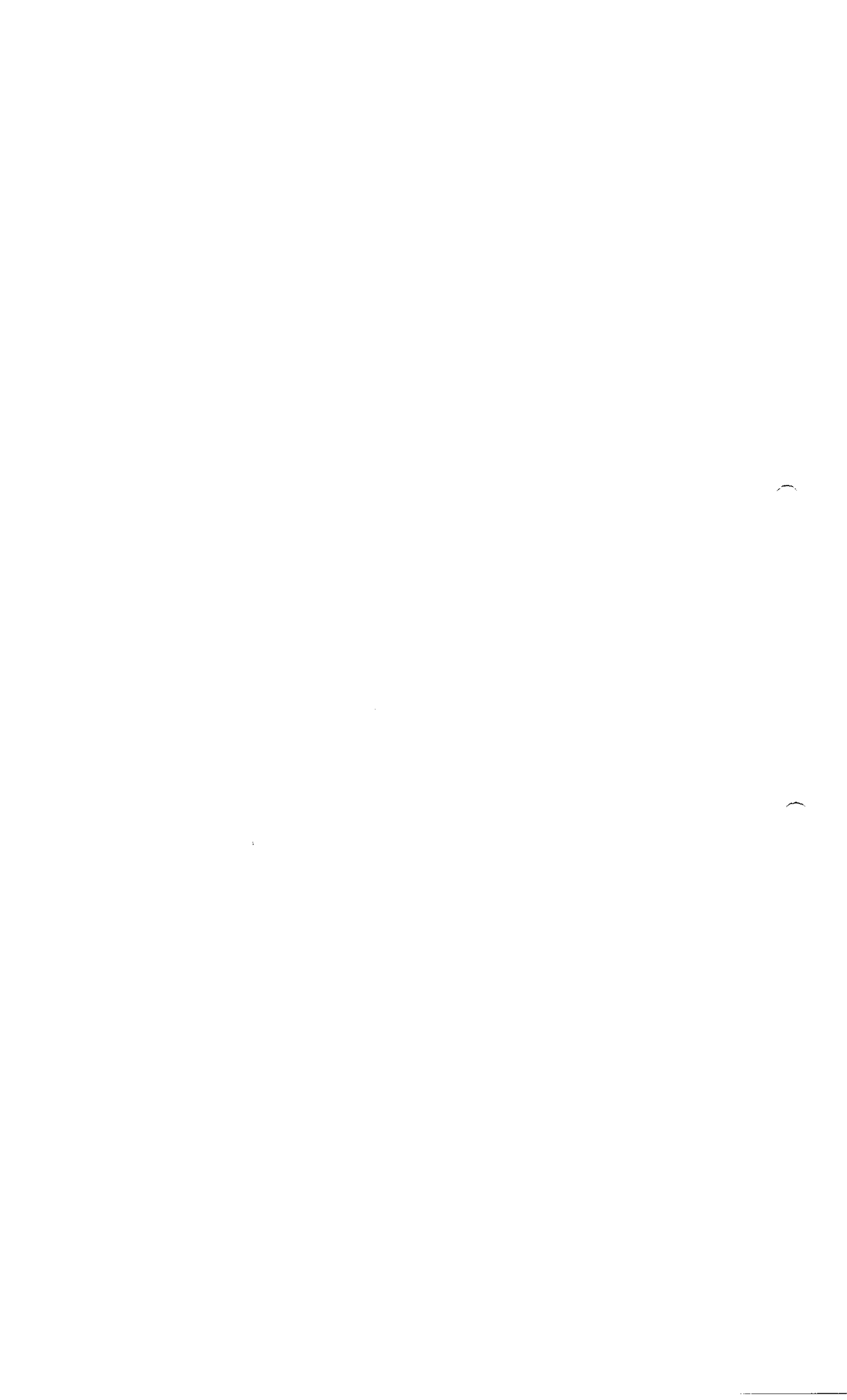


Tabla 13: Resultados de estabilidad del almacenamiento a +5 °C ± 3 °C en viales de vidrio para el lote P111

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T6 meses	T12 meses	T24 meses	T30 meses	T36 meses
Medición del pH	6,8 - 7,5	7,11	7,07	7,01	7,11	7,13	7,12
Contenido de formaldehído residual	≤200 µg/mL	46,2	45,8	48,9	45,4	28,3	39,6
Contenido de antígeno D (método sigmoidico)	Criterio 1 (Criterio 2*)						
	Tipo 1 ≥ 200 UD/mL	369 (0 %)	381 (3 %)	359 (-3 %)	414 (12 %)	340 (-8 %)	369 (0 %)
	Tipo 2 ≥ 40 UD/mL	66 (0 %)	56,5 (-14 %)	68 (3 %)	66,2 (0 %)	64,2 (-2 %)	62,2 (-6 %)
	Tipo 3 ≥ 160 UD/mL	305 (0 %)	306 (0 %)	299 (-2 %)	276 (-9 %)	306 (0 %)	326 (7 %)

* La pendiente de la curva no muestra una pérdida mayor del 30 %.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
LABORADOR
SANOFI PASTEUR S.A



