



Tabla 30: Cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), validación de la inactivación, contenido de nitrógeno

Lote	ΔDO	Contenido de nitrógeno (μg/mL)
FA475281	2,6	89
FA475282	2,5	99
FA475283	2,5	94

Los resultados que se presentan en la Tabla 27, en la Tabla 28 y en la Tabla 29 muestran que, para los tres lotes de la cepa A/California/7/2009 (NYMC X-179A) (H1N1), la acción consecutiva del octoxinol 9 (0,5 % v/v) y la concentración final de formaldehído (0,01 % p/v) utilizada en una suspensión viral purificada estandarizada en términos de contenido proteico, produce muy rápidamente una activación viral total. Los tres lotes consecutivos de cumplimiento validan el proceso de inactivación industrial: 25 h a entre 15 °C-25 °C seguidas por 24 h a +5 °C ± 3 °C.

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

La evaluación de la inactivación de la vacuna antigripal se realizó en los lotes de producción FA493930, FA493931 y FA493932. Los resultados referidos al título infeccioso, a la prueba de control de la inactivación y al contenido de formaldehído residual se detallan en la Tabla 31, en la Tabla 32 y en la Tabla 33.

Los resultados del contenido proteico expresado en nitrógeno total se presentan en la Tabla 34.

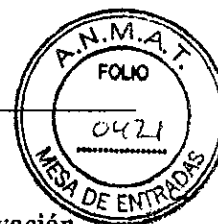


Tabla 31: Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2); validación de la inactivación, lote FA493930

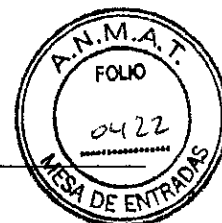
Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	11,20	/	/	/	/	/	/
T0	2,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	5/5 5/5 0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	5/5 4/4 0/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + ε	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	0/5 0/5 0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	0/5 0/5 0/5 0/5 0/4	91,6	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/4 0/5 0/4 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	92,3	5,7
T0 + 25h + 24h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/5	92,3	4,9

RA_0920053

Información confidencial/proprietaria
 Page 80 de 95

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.

Sanofi Pasteur
 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)



Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
		10 ⁻²	0/5	10 ⁻²	0/5		

RA_0920053

Información confidencial/propietaria
 Page 81 de 95

ROXANA MONTENILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 32: Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2); validación de la inactivación, lote FA493931

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	11,40	/	/	/	/	/	/
T0	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	0/4 0/5 0/5 0/5 0/4 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	0/4 0/5 0/5 0/5 0/4 0/4 0/5	/	/
T0 + ε	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	1/4 0/5 0/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	1/4 0/5 0/5 0/5 0/5	91,5	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	0/5 0/5 0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/4 0/4 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/4 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/4 0/4	/	/
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	90,2	6,2
T0 + 25h + 24h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹	0/5 0/4	92,3	4,8

RA_0920053

Información confidencial/proprietaria
Page 82 de 95

ROXANA MONTEMIO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

Sanofi Pasteur
 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)



Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
		10 ⁻²	0/4	10 ⁻²	0/4		

RA_0920053

Información confidencial/propietaria
 Page 83 de 95

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.

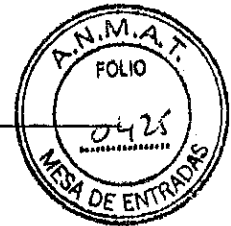


Tabla 33: Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2); validación de la inactivación, lote FA493932

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,60	/	/	/	/	/	/
T0	3,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	5/5 5/5 5/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵	5/5 5/5 5/5 0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + ε	1,40	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	5/5 1/5 0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴	5/5 1/5 0/5 0/5 0/5	94,6	/
T0 + 5h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/5 0/5 0/4 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³	0/4 0/5 0/4 0/4	/	/
T0 + 10h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	/	/
T0 + 25h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	93,8	6,6
T0 + 25h + 24h	<0,20	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	93,2	5,1



Tabla 34: Cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), validación de la inactivación; contenido de nitrógeno

Lote	Δ DO	Contenido de nitrógeno ($\mu\text{g/mL}$)
FA493930	2,5	109
FA493931	2,4	97
FA493932	2,3	100

Los resultados que se presentan en la Tabla 31, en la Tabla 32 y en la Tabla 33 muestran que, para los tres lotes de la cepa A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A) (H3N2), la acción consecutiva del octoxinol 9 (0,5 % v/v) y la concentración final de formaldehído (0,01 % p/v) utilizada en una suspensión viral purificada estandarizada en términos de contenido proteico, produce muy rápidamente una activación viral total. Los tres lotes consecutivos de cumplimiento validan el proceso de inactivación industrial: 25 h a entre 15 °C-25 °C seguidas por 24 h a +5 °C \pm 3 °C.

4.4 Resultados: Cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)

La evaluación de la inactivación de la vacuna antigripal se evaluó en tres lotes de DS de la cepa B/Brisbane/60/2008: lotes n.º FA371849, FA371850 y FA371851. Los resultados referidos al título infeccioso, a la prueba de control de la inactivación y al contenido de formaldehído residual se detallan en la Tabla 35, en la Tabla 36 y en la Tabla 37.

Los resultados del contenido proteico expresado en nitrógeno total se presentan en la Tabla 38.

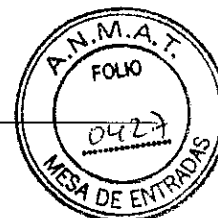


Tabla 35: Cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria), validación de la inactivación, lote FA371849

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,80	/	/	/	/	/	/
T0	1,7	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	5/5 1/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	5/5 2/4 0/5	/	/
T0 + e	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	43,3	/
T0 + 5h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 25h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/4	44,4	0,7
T0 + 25h + 24h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/5	44,6	1,3



Tabla 36: Cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria), validación de la inactivación, lote FA371850

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	11,40	/	/	/	/	/	/
T0	1,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	3/5 1/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	4/5 1/5 0/5	/	/
T0 + 8	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	49,9	/
T0 + 5h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/4 0/4	/	/
T0 + 25h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/4	50,1	0,9
T0 + 25h + 24h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	49,8	1,0

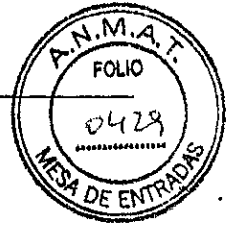


Tabla 37: Cepa B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria), validación de la inactivación, lote FA371851

Momento de medición	Título infeccioso (EID ₅₀ /mL)	Virus infecciosos residuales				Contenido de formaldehído residual (µg/mL)	
		Subcultivo 1		Subcultivo 2		Antes de la adición de bisulfito de sodio	Después de la adición de bisulfito de sodio
		Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos	Dilución	N.º de huevos HA+/N.º total de huevos		
Antes del octoxinol 9	10,60	/	/	/	/	/	/
T0	1,0	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	3/4 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	4/4 0/5 0/4	/	/
T0 + s	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	49,7	/
T0 + 5h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/5	/	/
T0 + 10h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	/	/
T0 + 15h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/5	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/4	/	/
T0 + 25h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/4 0/5 0/4	49,5	0,8
T0 + 25h + 24h	<0,2	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/4	Sin diluir 10 ⁻¹ 10 ⁻²	0/5 0/5 0/4	50,3	0,8

ROXANA MONEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APCORRADA
 SANOFI PASTEUR S.A.

