




2.1.12.2.5.3 Serotipo 3


2.1.12.2.5.3.1 Análisis descriptivo: método *in vitro*

Tabla 11: Análisis descriptivo de los resultados del contenido de antígeno D (UD/mL) para el tipo 3: método *in vitro*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	1,6811 que equivale a 47,979 en forma aritmética	1,7090 que equivale a 51,165 en forma aritmética	1,6667 que equivale a 46,419 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[1,6422; 1,7199] que equivale a [43,877; 52,465] en forma aritmética	[1,6600; 1,7579] que equivale a [45,710; 52,270] en forma aritmética	[1,6343; 1,6991] que equivale a [43,086; 50,010] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (UD/mL)	Número de valores	3	3	3
	Media	1,3616 que equivale a 22,992 en forma aritmética	1,3854 que equivale a 24,287 en forma aritmética	1,3515 que equivale a 22,464 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[1,3263; 1,3969] que equivale a [21,196; 24,939] en forma aritmética	[1,3430; 1,4278] que equivale a [22,028; 26,778] en forma aritmética	[1,3321; 1,3709] que equivale a [21,484; 23,489] en forma aritmética
Proporción (VI) / (VM)		Diferencia = 0,319 [0,300; 0,339] (log) que equivale a proporción = 2,09 [1,99; 2,18] en forma aritmética	Diferencia = 0,324 [0,317; 0,331] (log) que equivale a proporción = 2,11 [2,07; 2,14] en forma aritmética	Diferencia = 0,315 [0,302; 0,329] (log) que equivale a proporción = 2,07 [2,00; 2,13] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es similar a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





2.1.12.2.5.3.2 Análisis descriptivo: método *in vivo*

Tabla 12: Análisis descriptivo de los resultados de actividad relativa (tipo 3): método *in vivo*

		Número de lote		
		FDV01398	FDV01416	FDV01420
Vacuna intacta (VI) (actividad relativa)	Número de valores	2	2	3
	Media	0,0378 que equivale a 1,091 en forma aritmética	-0,2218 que equivale a 0,600 en forma aritmética	-0,2523 que equivale a 0,559 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-2,4104; 2,4859] que equivale a [0,004; 306,159] en forma aritmética	No hay intervalo de confianza porque no se observa variabilidad entre los 2 resultados	[-0,4619; -0,0427] que equivale a [0,345; 0,906] en forma aritmética
Vacuna degradada un 50% (VM) (actividad relativa)	Número de valores	1	2	3
	Media	-0,3010 que equivale a 0,500 en forma aritmética	-0,1594 que equivale a 0,693 en forma aritmética	-0,3486 que equivale a 0,448 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	No hay intervalo de confianza porque solo hay 1 resultado.	[-0,9531; 0,6344] que equivale a [0,111; 4,309] en forma aritmética	[-0,7362; 0,0391] que equivale a [0,184; 1,094] en forma aritmética
Proporción (VI) / (VM)		Diferencia = 0,146 que equivale a Proporción = 1,40 No hay intervalo de confianza porque solo hay 1 resultado para la vacuna degradada un 50%.	Diferencia = -0,062 [-0,856; 0,731] (log) que equivale a proporción = 0,87 [0,14; 5,39] en forma aritmética	Diferencia = 0,096 [-0,186; 0,379] (log) que equivale a Proporción = 1,25 [0,65; 2,39] en forma aritmética

Nota: Para los 3 lotes estudiados, la proporción observada es inferior a la proporción teórica (2 para un producto degradado un 50%).

2.1.12.2.5.3.3 Análisis de los efectos del lote, método y degradación

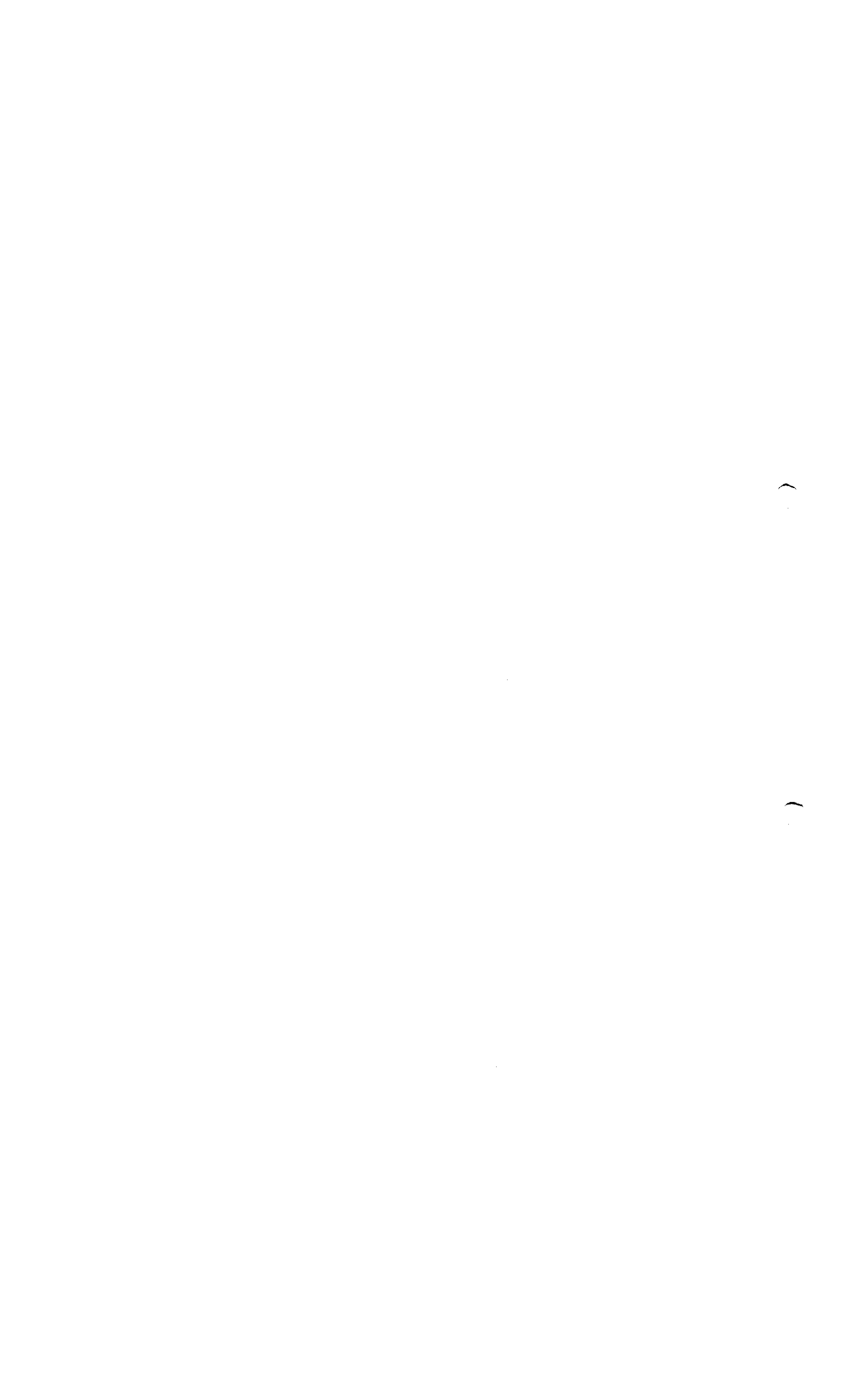
Se realiza un análisis ANOVA para comparar los resultados obtenidos en condiciones operativas diferentes:

- Efecto del lote (FDV01398, FDV01416 y FDV01420);
- Efecto del método (*in vitro*, *in vivo*);
- Efecto de la degradación (vacuna intacta y vacuna degradada un 50%).

El límite de significancia para la interacción se establece en $\alpha = 5\%$.

Puesto que no existe una interacción entre lote/método/degradación ($p = 0,09$), el análisis se repite sin este nivel de interacción.

No existe interacción entre lote/degradación ($p = 0,32$) ni entre lote/método ($p = 0,14$). No obstante, sí que existe una interacción significativa entre degradación/método ($p = 0,01$). El efecto





de la degradación puede considerarse significativamente diferente entre los 2 métodos. Por lo tanto, el análisis se repite por método.

2.1.12.2.5.3.3.1 Prueba de potencia *in vitro*

Resultados

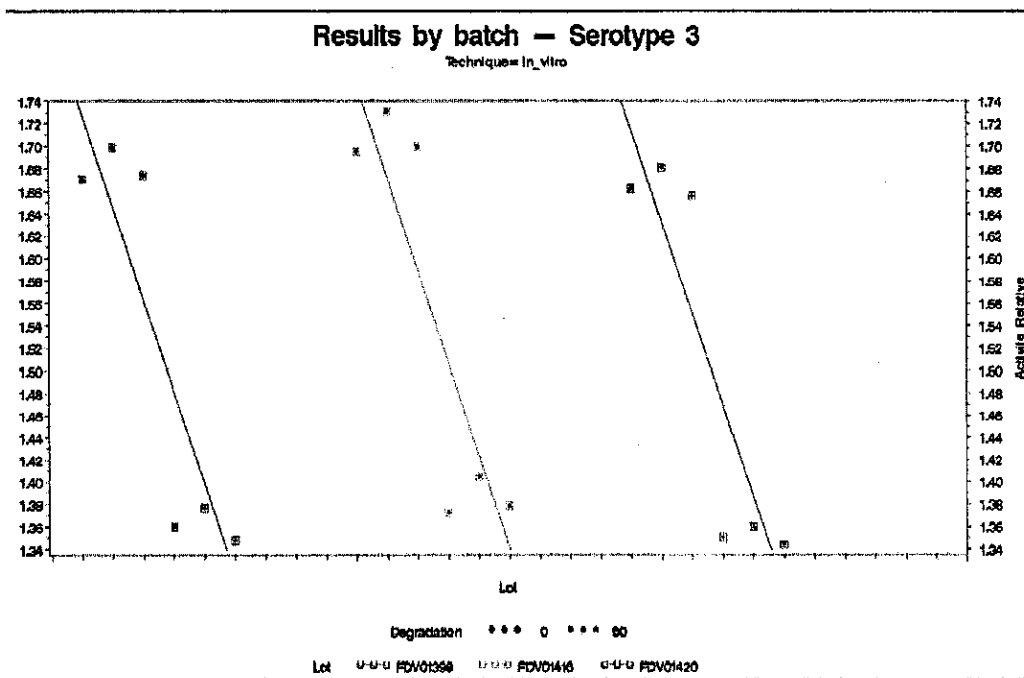
No existe una interacción significativa entre lote/degradación ($p = 0,89$). Tras haber retirado la interacción del modelo, pueden analizarse los efectos del lote y de la degradación.

Hay un efecto significativo del lote ($p = 0,01$). Esto significa que los 3 lotes tienen un contenido de antígeno D similar.


Además, se llevó cabo un análisis por lote. Como puede verse en la Figura 5, puede observarse un efecto significativo de la degradación en los 3 lotes estudiados: FDV01398, FDV01416 y FDV01420 ($p < 0,0001$). Por consiguiente, en los 3 lotes estudiados, puede considerarse que los resultados obtenidos son significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%).


Además, se observa un efecto significativo de la degradación ($p < 0,0001$). Por consiguiente, puede considerarse que los resultados obtenidos son significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%). Se esperaba esta diferencia.

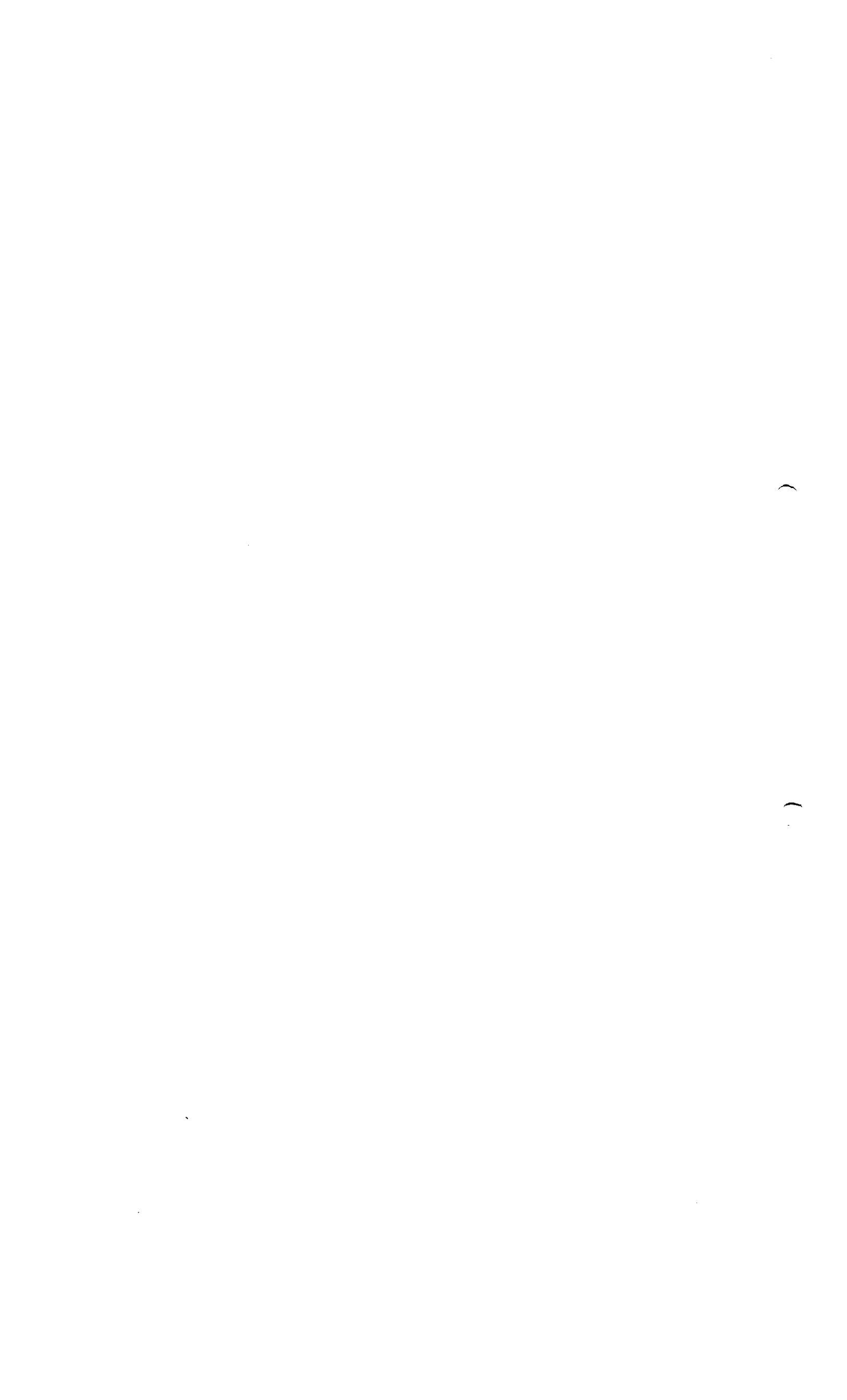
Figura 5: Resultados de contenido de antígeno D para el tipo 3 (log UD/mL) de la prueba *in vitro* para cada lote



Leyenda: Izquierda: lote FDV01398 / Centro: lote FDV01416 / Derecha: lote FDV01420


ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
 COORDINADOR
 SANOFI PASTEUR S.A.





Conclusiones

Para el método *in vitro*, la disminución de los resultados de contenido de antígeno D (log UD/mL) para el tipo 3 está estrechamente vinculada al nivel de degradación.

Se comprobó el criterio siguiente para la prueba de potencia *in vitro*:

Resultados de contenido de antígeno D (vacuna intacta)	>	Resultados de contenido de antígeno D (vacuna degradada un 50%)
--	---	---

2.1.12.2.5.3.3.2 Prueba de potencia *in vivo*

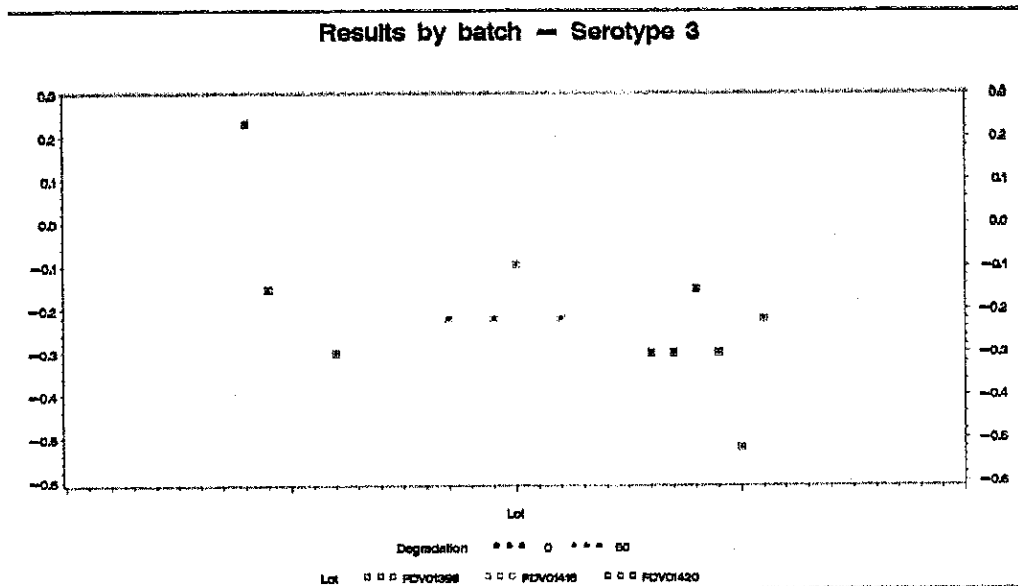
Resultados

No existe una interacción significativa entre lote/degradación ($p = 0,28$). Tras haber retirado la interacción del modelo, pueden analizarse los efectos del lote y de la degradación.

No hay efecto significativo del lote ($p = 0,20$). Por consiguiente, puede considerarse que los resultados obtenidos no son significativamente diferentes entre los 3 lotes estudiados (FDV01398, FDV01416 y FDV01420).

Además, no se observa un efecto significativo de la degradación ($p < 0,29$). Por consiguiente, no puede considerarse que los resultados obtenidos sean significativamente diferentes entre la vacuna intacta y la vacuna modificada (degradada un 50%). Como puede verse en la Figura 6, algunos resultados obtenidos para la vacuna degradada un 50% son superiores o iguales a los resultados obtenidos para la vacuna intacta.

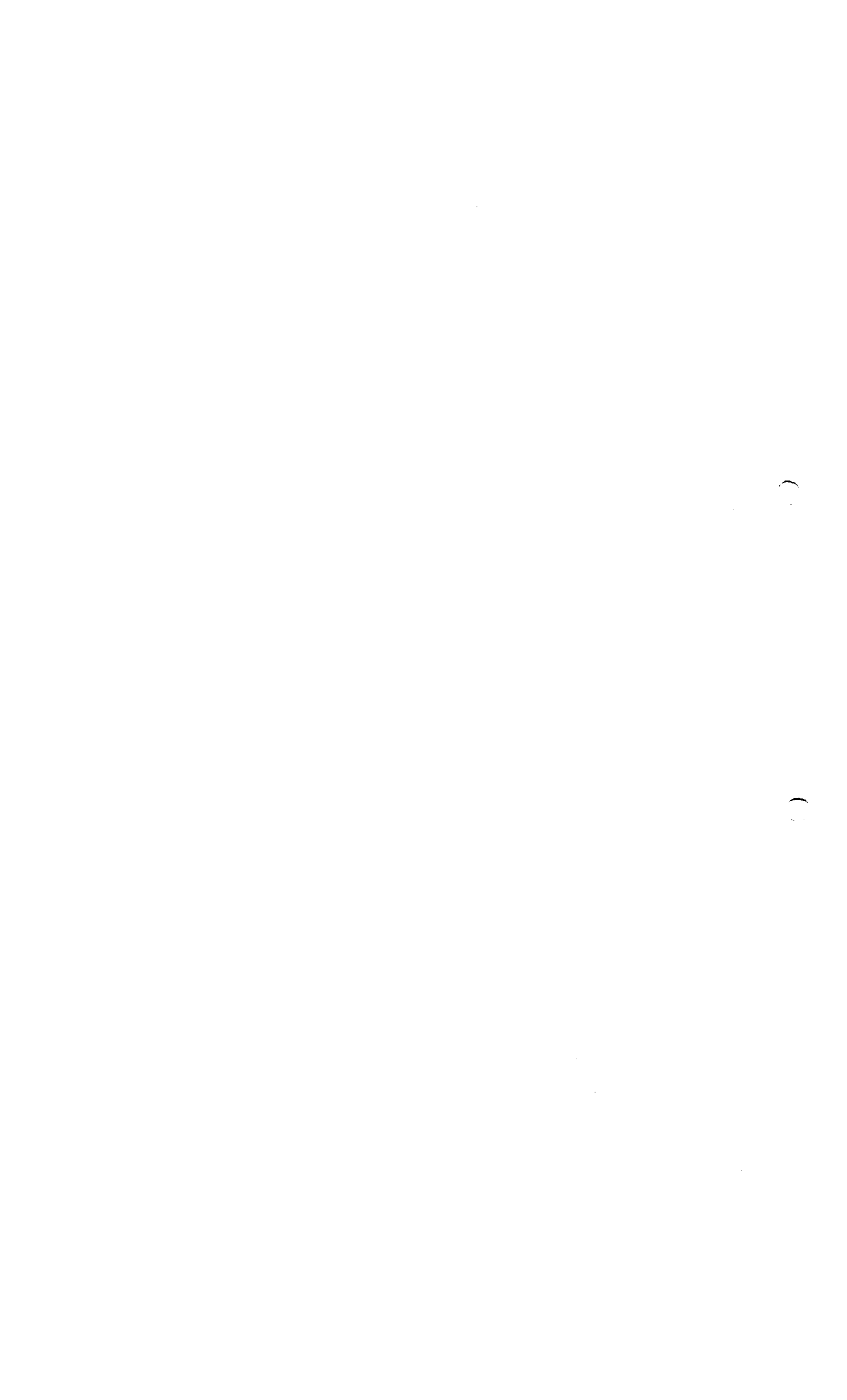
Figura 6: Actividad relativa en la prueba *in vivo* de cada lote de tipo 3 (expresada en logaritmos)



Legenda: Izquierda: lote FDV01398 / Centro: lote FDV01416 / Derecha: lote FDV01420.

JOYANA MONTEMILOME
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
ABOGERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Conclusiones

Para el método *in vivo*, no se comprueba el criterio siguiente:

$$\begin{matrix} \text{Actividad relativa} & & & & \text{Actividad relativa} \\ \text{(vacuna intacta)} & & & > & \text{(vacuna degradada un 50\%)} \end{matrix}$$

2.1.12.2.6 Discusión

Pruebas in vitro

Para todos los lotes sometidos a ensayo, el contenido de antígeno D obtenido es proporcional a la cantidad de antígeno intacto en cada muestra. En las mezclas 50/50 de las vacunas degradadas e intactas, los títulos de antígeno D concuerdan con la proporción teórica prevista de 2 entre la vacuna intacta y la degradada.

Así pues, la prueba *in vitro* (determinación de los antígenos D mediante ELISA) es discriminatoria y puede detectar de manera reproducible una degradación parcial del antígeno de la poliomiелitis (50%).

Pruebas in vivo

Este estudio demuestra además que la prueba de potencia *in vivo* de la poliomiелitis en ratas no puede detectar proporcionalmente una alteración de los antígenos de manera constante y distinguir una vacuna intacta de otra degradada un 50%. En las mezclas 50/50 de las vacunas degradadas e intactas, la actividad relativa no concuerda con la proporción teórica prevista de 2 entre la vacuna intacta y la degradada.

2.1.12.2.7 Conclusión

Este estudio demuestra claramente que la valoración del antígeno D *in vitro* mediante ELISA es más discriminatoria, fiable y sensible que la valoración *in vivo* para detectar lotes de Hexaxim de potencia atenuada, independientemente del serotipo del virus.

El método *in vitro* también es capaz de distinguir de una forma reproducible la vacuna Hexaxim intacta y la vacuna que contiene un antígeno de poliomiелitis degradado un 50%. A diferencia de las pruebas en animales, la prueba ELISA produce una respuesta proporcional a la cantidad de antígeno D.


Por consiguiente, la prueba de antígeno D mediante ELISA es más adecuada que la prueba *in vivo* y puede utilizarse como un método fiable para determinar la potencia, en sustitución de la prueba de poliomiелitis en ratas, para el control y la liberación de lotes de Hexaxim.


Por lo tanto, este estudio comparativo valida la omisión del ensayo *in vivo* de la poliomiелitis.

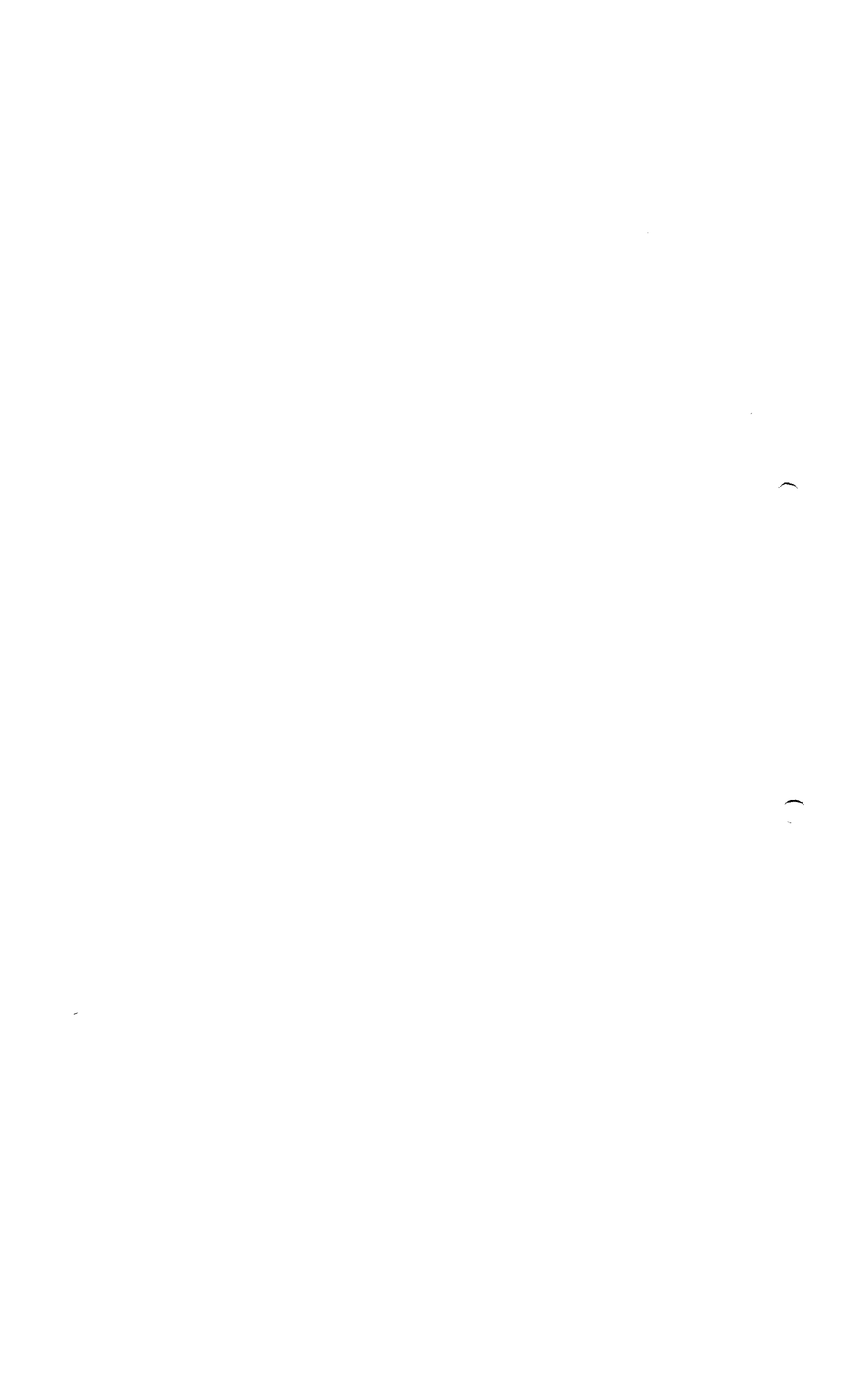
2.1.13 Potencia relativa *in vitro* de la hepatitis B (IVRP)

2.1.13.1 Introducción

De conformidad con la monografía 2067 de la Ph. Eur. y la Ph. Eur. 2.7.15, se ha implementado una determinación inmunoquímica para reducir las pruebas en animales.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GOBERNADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Justificación del criterio de aceptación

Criterio de aceptación: $\geq 0,70$

La especificación se basa en un análisis detallado que se presenta en la Tabla 13. Se basa en los resultados obtenidos en 4 lotes con la formulación inicial (elaborados en Francia), ya que los demás lotes con la formulación inicial (elaborados en Argentina) se analizaron con un método distinto que no permite utilizarlos en el análisis. El límite inferior se calcula utilizando el intervalo de confianza del 95% de la precisión intermedia del método (valor mínimo - intervalo de confianza del 95%). Es igual a 0,72 (0,84/1,17). En función de este estudio, el criterio de aceptación es de $\geq 0,70$.

Tabla 13: Potencia relativa *in vitro*: análisis estadístico

Análisis de los resultados de la IVRP (potencia relativa)	
Lotes utilizados	Lotes con la formulación inicial (elaborados en Francia)
Número de muestras	4 (PFAG)
Valor mínimo	0,84
Valor máximo	1,07
Intervalo de confianza de la precisión intermedia del método (95%)*	IC _R = $\pm 0,068$ y $\times/:$ 1,17 en expresión aritmética
Límite inferior	0,72

* El intervalo de confianza de la precisión intermedia es el obtenido en el estudio de validación realizado en el lote con la formulación inicial.

El límite concuerda con el estudio de omisión presentado a continuación.

Se realiza un estudio comparativo de la actividad de la hepatitis B *in vitro* e *in vivo* para respaldar la omisión del ensayo de la hepatitis B *in vivo*.

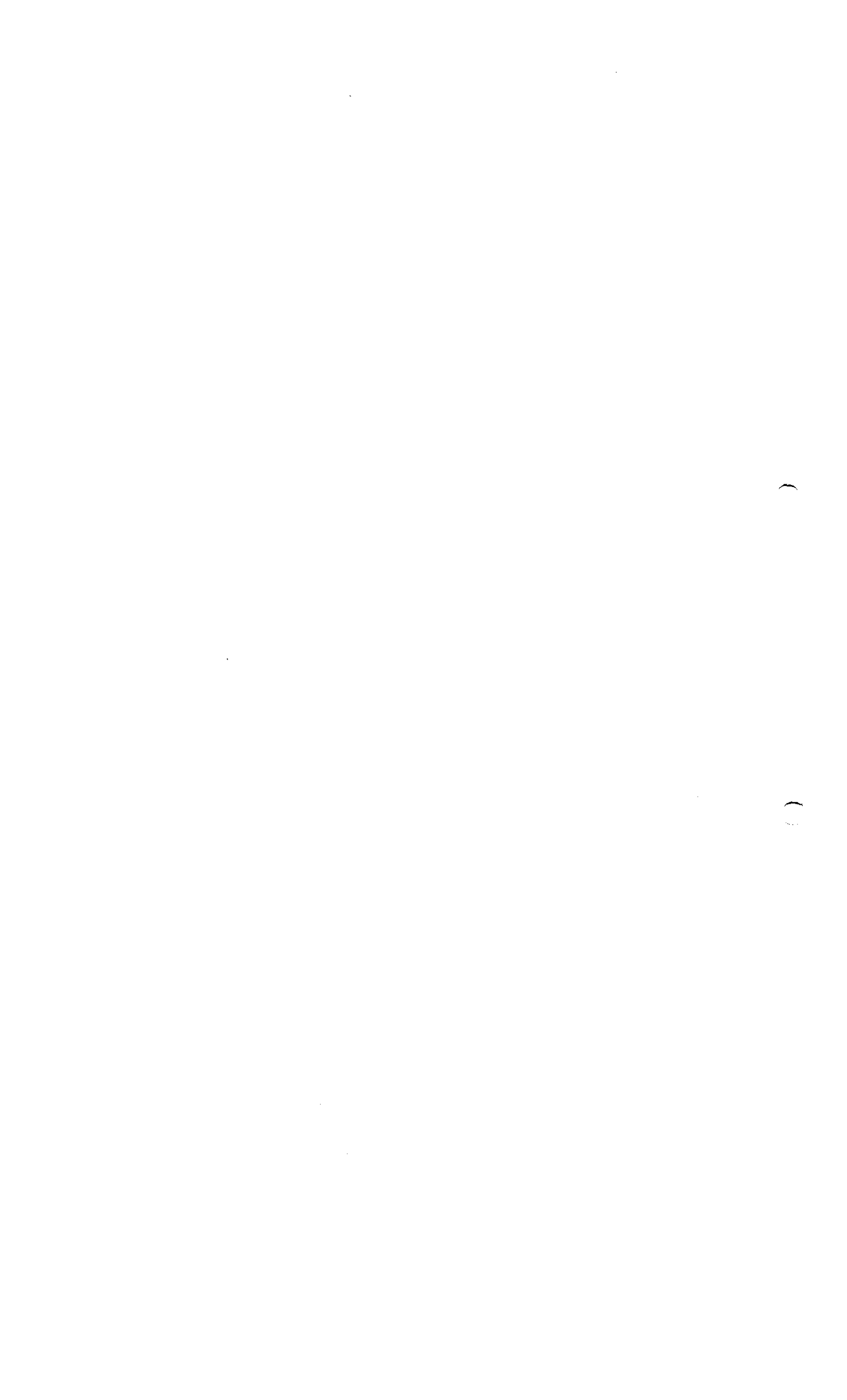
Durante el desarrollo del producto, se han aplicado métodos tanto *in vivo* como *in vitro* a la formulación inicial y a la formulación mejorada.

2.1.13.2 Estudio de validación de la omisión de la prueba *in vivo* de la hepatitis B

2.1.13.2.1 Introducción

Este estudio tiene como objetivo demostrar, a través de un estudio comparativo, que la prueba de potencia *in vivo* de la hepatitis B puede ser sustituida por una prueba de potencia *in vitro* de la hepatitis B en la vacuna combinada Hexaxim.

La guía "Replacement of animal studies by *in vitro* models" CPMP/SWP/728/95 recomienda sustituir, cuando sea posible, las pruebas *in vivo* por pruebas *in vitro*. Otros factores, como el factor ético, el tiempo necesario para su implementación y la facilidad de implementación de las pruebas *in vitro* son elementos que respaldan la sustitución de la prueba *in vivo* de la hepatitis B en Hexaxim.





Así pues, se llevó a cabo una validación de la omisión del ensayo *in vivo* de la poliomielitis en la vacuna Hexaxim. Esta validación que se describe a continuación respalda la utilización de manera rutinaria de ensayos *in vitro* para el control y la liberación de los lotes de Hexaxim.

Se han realizado dos tipos de pruebas de potencia durante el desarrollo farmacéutico de la vacuna Hexaxim:

- *Prueba in vitro* : determinación de la potencia relativa *in vitro* (IVRP) mediante ELISA;
- *Prueba in vivo*: determinación de la potencia de la hepatitis B mediante pruebas de inmunogenicidad en ratones Balb/c según la Ph. Eur. 2.7.15.

Para la potencia de la hepatitis B, la Ph. Eur. 2.7.15 permite utilizar la prueba de inmunogenicidad *in vivo* o la prueba *in vitro*: "La valoración de la vacuna contra la hepatitis B (ADNr) se efectúa bien *in vivo*, por comparación en condiciones dadas de su capacidad para inducir en ratones o cobayos anticuerpos específicos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y la capacidad de una preparación de referencia, o *in vitro*, por determinación inmunoquímica del contenido de antígeno."

No obstante, no se describe la estrategia de omisión precisa para las vacunas que contienen hepatitis B, como ocurre para las vacunas que contienen poliomielitis.

La estrategia propuesta tiene como objetivo demostrar que la valoración *in vitro* es al menos tan discriminatoria como la valoración *in vivo* para detectar lotes de potencia atenuada, como se indica en la Ph. Eur. 2.7.15: "Realizar una determinación inmunoquímica del contenido de antígeno, validándose los criterios de aceptación frente al ensayo *in vivo*".

2.1.13.2.2 Principio

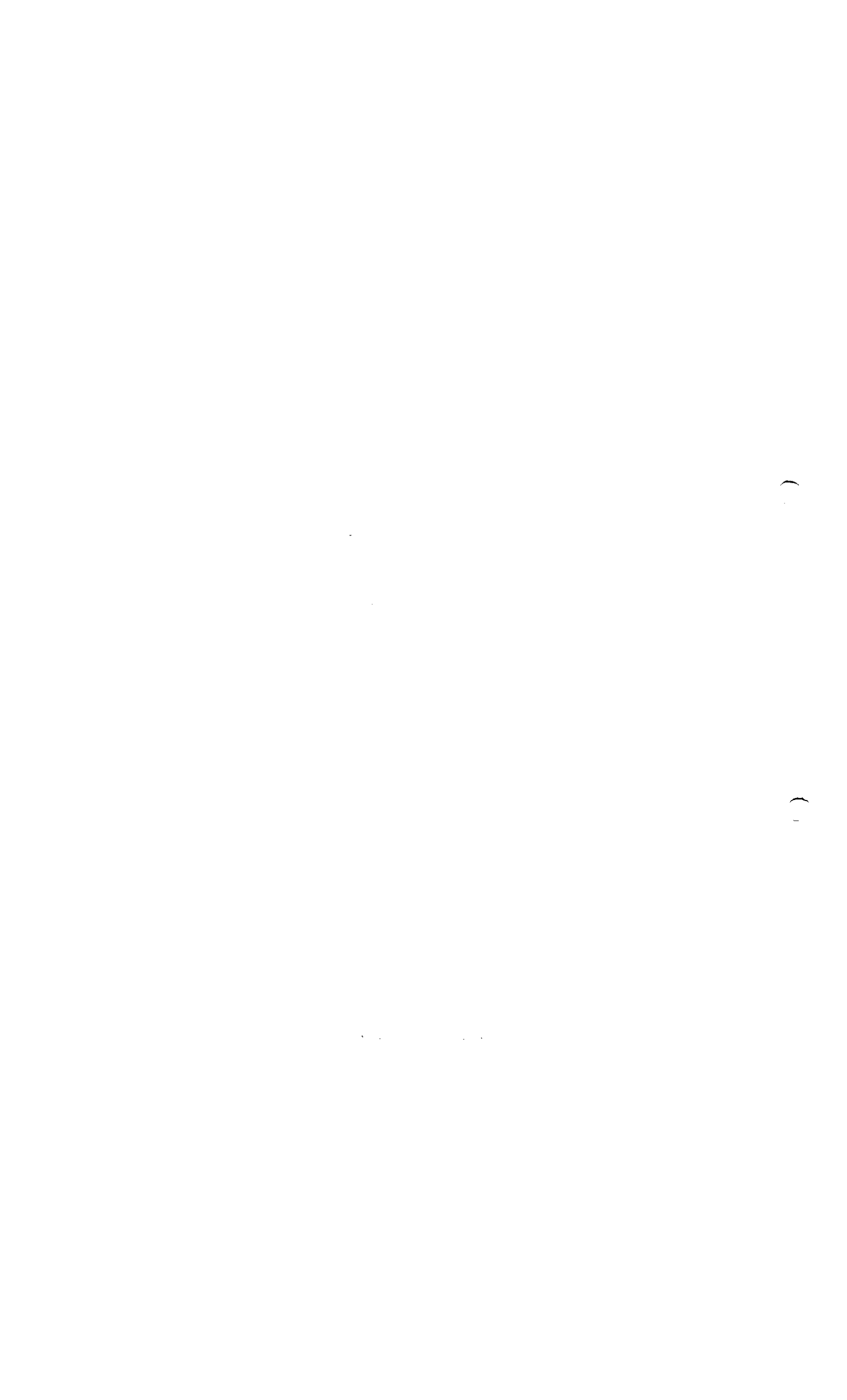
Para este estudio, se utilizaron lotes de vacuna Hexaxim (formulación mejorada) en la etapa de producto final a granel. Tres lotes se formularon con antígeno de hepatitis B intacta y otros tres con antígeno de hepatitis B degradada (sometida a tratamiento térmico).

De estos lotes, se prepararon formulaciones experimentales que contenían combinaciones distintas de antígeno de hepatitis B intacta y degradada de la manera siguiente:

- Vacuna intacta [VI]: un lote de Hexaxim no sometido a ningún tratamiento;
- Vacuna modificada un 30% [VI-70%]: una mezcla de 70% (v/v) de vacuna intacta y 30% (v/v) de vacuna con antígeno de hepatitis B degradada;
- Vacuna modificada un 70% [VI-30%]: una mezcla de 30% (v/v) de vacuna intacta y 70% (v/v) de vacuna con antígeno de hepatitis B degradada;

Estas formulaciones se evaluaron con los dos métodos validados: ensayos de la hepatitis B *in vivo* e *in vitro* (descritos respectivamente en 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad y 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos). En cada ensayo, se analizó una muestra en 3 series independientes.

Para cada ensayo y cada formulación, los resultados obtenidos con las formulaciones con hepatitis B degradada se compararon con los obtenidos con la vacuna intacta (comparación de las medias) tras comprobar la homogeneidad de las varianzas.





Los resultados de la potencia se analizaron basándose en la metodología estadística descrita a continuación y calculando la proporción entre la formulación de la [VI] y la [VI-70%] y la proporción entre la formulación de la [VI] y la [VI-30%]. Las proporciones teóricas son de 1,43 y 3,33 respectivamente.

2.1.13.2.3 Producto y condiciones operativas

2.1.13.2.3.1 Productos Hexaxim

Las formulaciones de Hexaxim utilizadas para el estudio son formulaciones experimentales mejoradas que contienen antígeno de hepatitis B intacta o degradada (sometida a tratamiento térmico).

Se elaboraron seis lotes diferentes: BBO09-095, BBO09-096, BBO10-104, BBO10-105, BBO10-106 y BBO10-107.

En la Tabla 14 se detalla el granel de hepatitis B utilizado en cada uno de los lotes de Hexaxim y las condiciones de degradación por calor del granel de hepatitis B.

Tabla 14: Descripción de los lotes de Hexaxim utilizados para el estudio y las condiciones de degradación por calor

Lote de Hexaxim	Granel de hepatitis B	Condiciones de degradación de la hepatitis B
BBO09-095	AC007	N/A
BBO09-096	AC007 degradado	Degradación realizada a +60°C durante varios días
BBO10-104	AC004	N/A
BBO10-105	AC004 degradado	Degradación realizada a +60°C durante varios días
BBO10-106	AC005	N/A
BBO10-107	AC005 degradado	Degradación realizada a +60°C durante varios días

2.1.13.2.3.2 Procedimiento de prueba

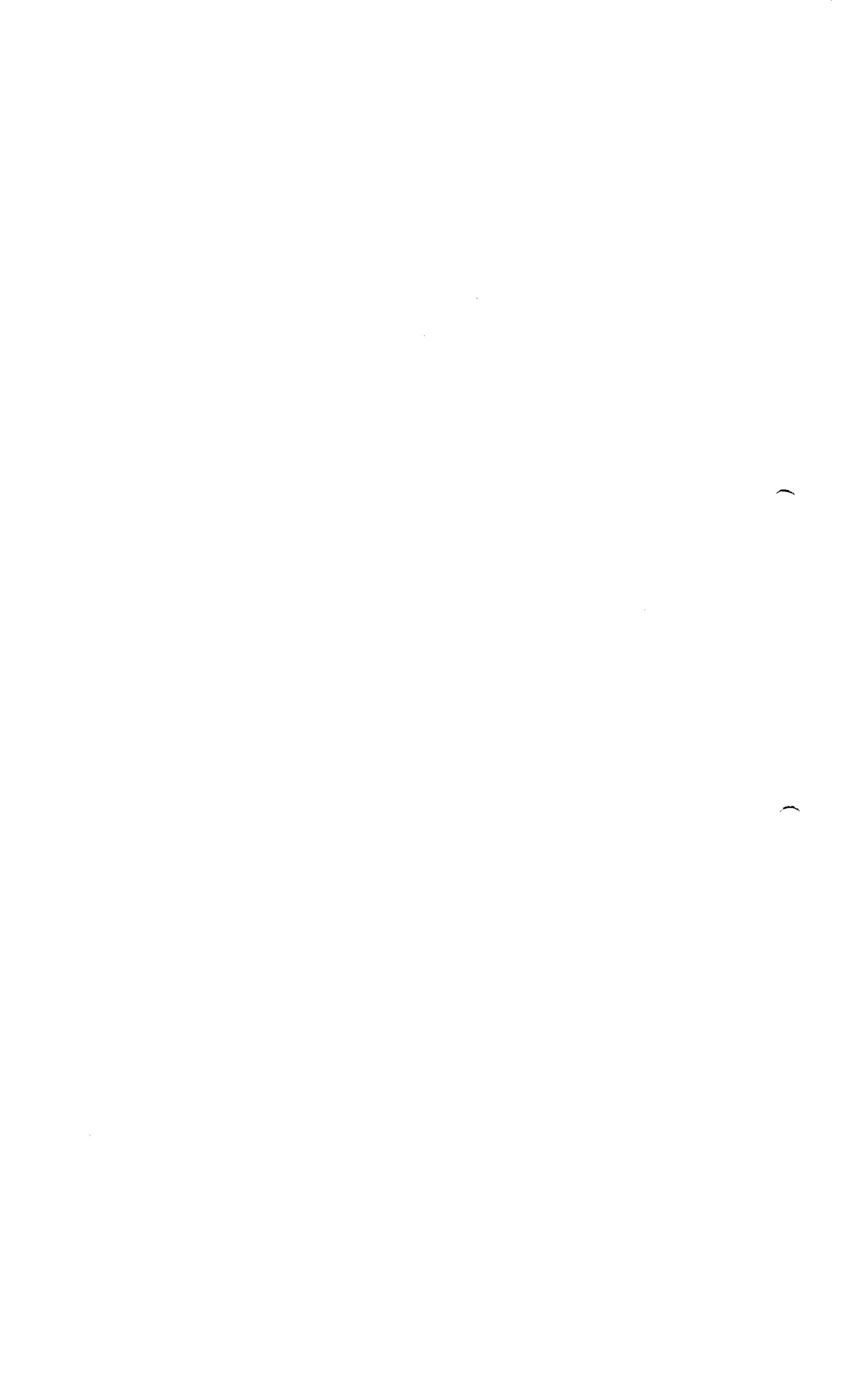
Todas las formulaciones se analizaron el mismo día, en la misma serie. Los ensayos se realizaron tres veces en tres series independientes (es decir, en condiciones de precisión intermedia: días diferentes y/o operadores diferentes).

2.1.13.2.3.3 Criterios de aceptación del estudio de validación

Prueba *in vitro*:

La prueba *in vitro* permite detectar los lotes de potencia atenuada si la actividad relativa *in vitro* de la formulación intacta [VI] es superior a la actividad relativa *in vitro* de la formulación [VI-70%], y esta es superior a la actividad relativa *in vitro* de la formulación [VI-30%].

Prueba *in vivo*:





La prueba *in vivo* permite detectar los lotes de potencia atenuada si la actividad relativa de la formulación intacta [VI] es superior a la actividad relativa de la formulación [VI-70%] y esta es superior a la actividad relativa de la formulación [VI-30%]

2.1.13.2.4 Resultados y análisis

Puesto que los datos siguen una distribución logarítmica normal, todos los cálculos se realizan en logaritmos.

La metodología utilizada para analizar los resultados consiste en:

- Calcular la media y el intervalo de confianza del 95% del método *in vivo* o *in vitro* para cada formulación y cada lote.
- Calcular las proporciones:
 - Entre la vacuna intacta (VI) y la vacuna degradada un 30% (VI-70%):
Proporción [VI] / [VI-70%] = valor de potencia para [VI] / valor de potencia para [VI-70%]
 - Entre la vacuna intacta (VI) y la vacuna degradada un 70% (VI-30%):
Proporción [VI] / [VI-30%] = valor de potencia para [VI] / valor de potencia para [VI-30%]

Estas proporciones teóricas son iguales a 1,43 y 3,33 respectivamente.

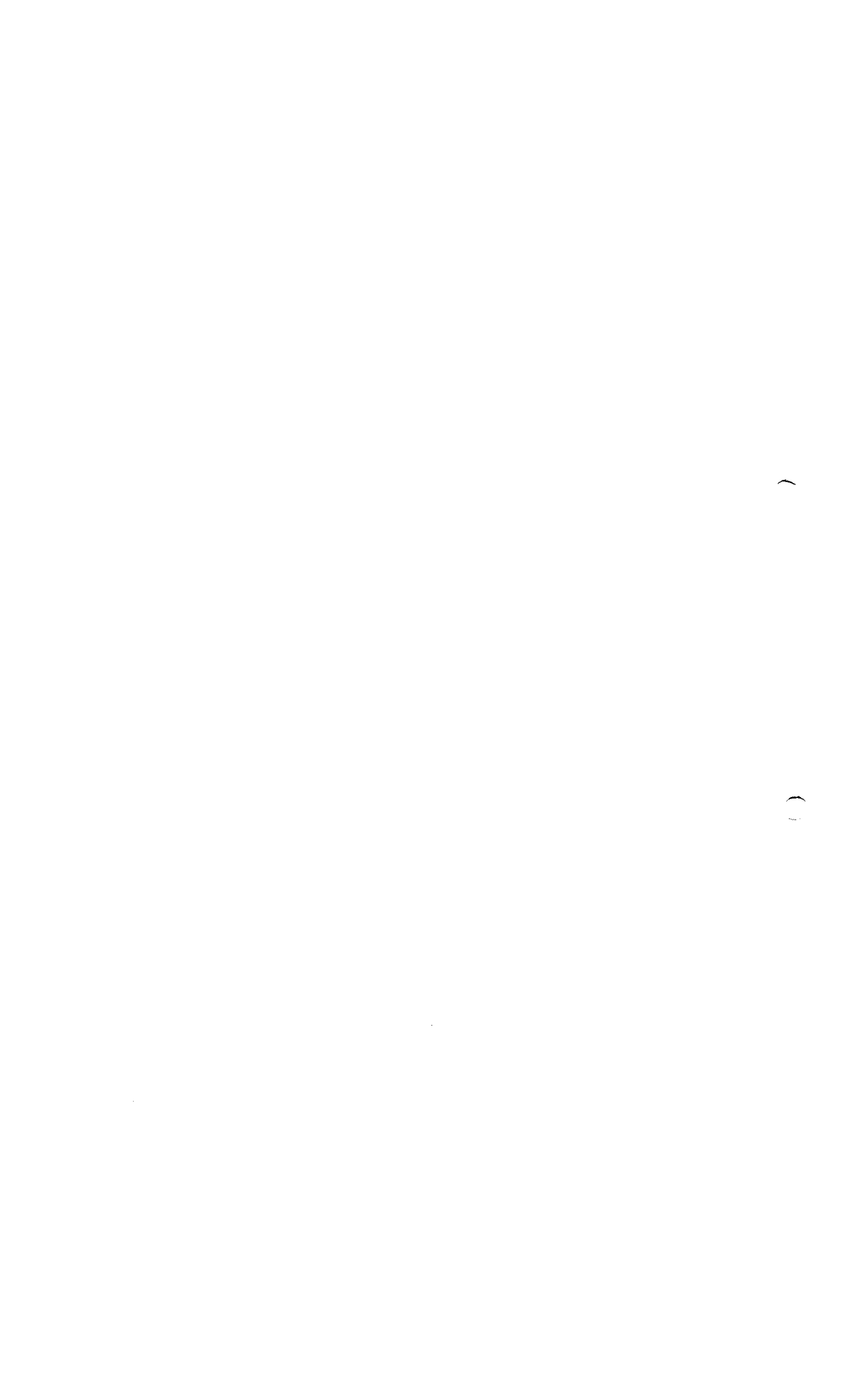
El procesamiento estadístico se realizó con SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA - V9).

2.1.13.2.4.1 Pruebas de potencia *in vitro*: Determinación de la IVRP mediante ELISA

Los datos sin procesar de la prueba de potencia *in vitro* se expresan como potencia relativa *in vitro* (IVRP) sin unidad. Los resultados de la IVRP se presentan en la Tabla 15 y el análisis descriptivo de los resultados de la IVRP se presenta en la Tabla 16.

Tabla 15: Resultados de la IVRP

Lotes utilizados para las formulaciones experimentales	Series	IVRP		
		Formulación VI	Formulación VI-70%	Formulación VI-30%
BBO09-095 y BBO09-096	1	1,074	0,731	0,327
	2	1,207	0,790	0,370
	3	1,408	1,003	0,419
BBO10-104 y BBO10-105	1	1,030	0,695	0,327
	2	1,099	0,791	0,373
	3	1,137	0,773	0,415
BBO10-106 y BBO10-107	1	1,189	0,845	0,403
	2	1,199	0,741	0,409







Lotes utilizados para las formulaciones experimentales	Series	IVRP		
		Formulación VI	Formulación VI-70%	Formulación VI-30%
	3	0,942	0,712	0,364

Tabla 16: Análisis descriptivo de los resultados de la IVRP

		Lotes utilizados para las formulaciones experimentales		
		BBO09-095 y BBO09-096	BBO10-104 y BBO10-105	BBO10-106 y BBO10-107
Formulación intacta (VI) (actividad relativa)	Número de valores	3	3	3
	Media	0,0871 que equivale a 1,222 en forma aritmética	0,0365 que equivale a 1,088 en forma aritmética	0,0427 que equivale a 1,103 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,0594; 0,2336] que equivale a [0,872; 1,713] en forma aritmética	[-0,0176; 0,0907] que equivale a [0,960; 1,232] en forma aritmética	[-0,1050; 0,1904] que equivale a [0,785; 1,550] en forma aritmética
Vacuna degradada un 30% (VI-70%) (actividad relativa)	Número de valores	3	3	3
	Media	-0,0791 que equivale a 0,834 en forma aritmética	-0,1239 que equivale a 0,752 en forma aritmética	-0,1169 que equivale a 0,764 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,2569; 0,0988] que equivale a [0,553; 1,255] en forma aritmética	[-0,1984; -0,0494] que equivale a [0,633; 0,892] en forma aritmética	[-0,2136; -0,0203] que equivale a [0,611; 0,954] en forma aritmética
Vacuna degradada un 70% (VI-30%) (actividad relativa)	Número de valores	3	3	3
	Media	-0,4317 que equivale a 0,370 en forma aritmética	-0,4319 que equivale a 0,370 en forma aritmética	-0,4073 que equivale a 0,391 en forma aritmética
	Intervalo de confianza del 95 %	[-0,5654; -0,2979] que equivale a [0,272; 0,504] en forma aritmética	[-0,5607; -0,3031] que equivale a [0,275; 0,498] en forma aritmética	[-0,4758; -0,3388] que equivale a [0,334; 0,458] en forma aritmética
Proporción (VI)/(VI-70%)	Diferencia = 0,166 [0,120; 0,212] (log) que equivale a proporción = 1,47 [1,32; 1,63] en forma aritmética	Diferencia = 0,160 [0,122; 0,198] (log) que equivale a proporción = 1,45 [1,33; 1,58] en forma aritmética	Diferencia = 0,160 [0,048; 0,271] (log) que equivale a proporción = 1,44 [1,12; 1,87] en forma aritmética	
Proporción (VI)/(VI-30%)	Diferencia = 0,519 [0,502; 0,536] (log) que equivale a proporción = 3,30 [3,18; 3,43] en forma aritmética	Diferencia = 0,468 [0,393; 0,544] (log) que equivale a proporción = 2,94 [2,47; 3,50] en forma aritmética	Diferencia = 0,450 [0,370; 0,530] (log) que equivale a proporción = 2,82 [2,35; 3,39] en forma aritmética	

El análisis estadístico de los efectos del lote, método y degradación muestra un efecto significativo de la degradación, como se preveía. Por consiguiente, los resultados de la IVRP se


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



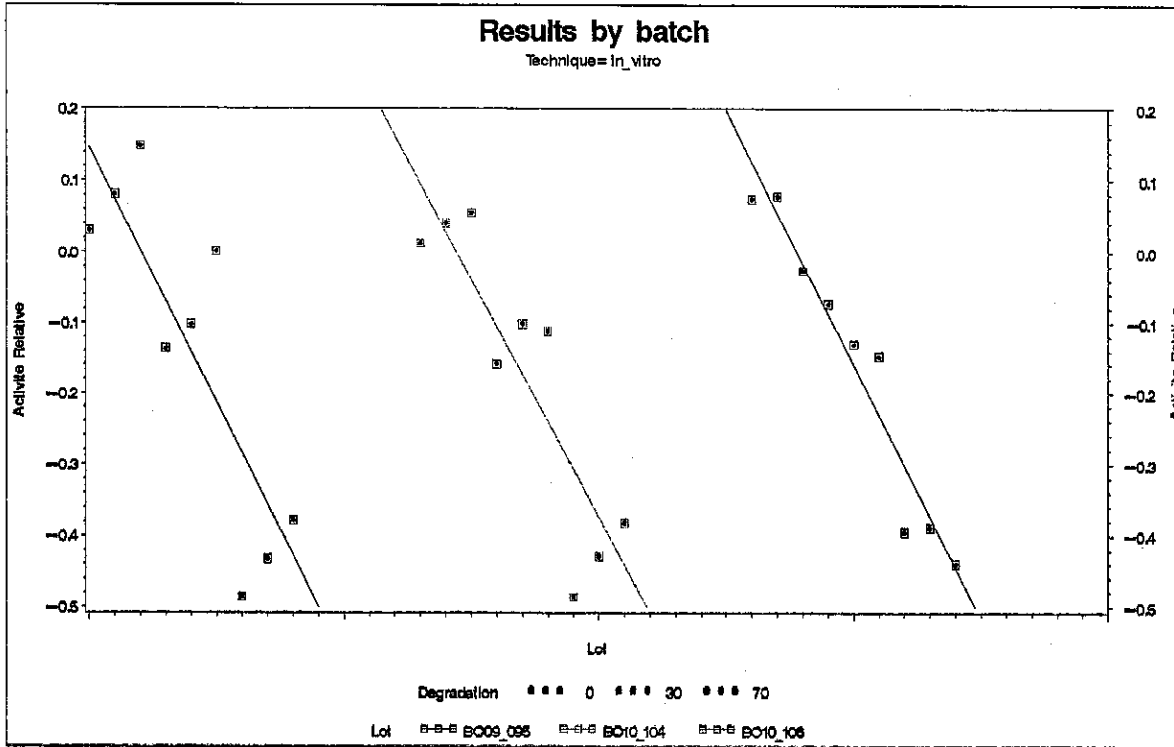
consideran significativamente diferentes entre los 3 niveles de degradación (vacuna intacta, vacuna degradada un 30% y vacuna degradada un 70%).

Además, como se muestra en la Figura 7, se obtiene claramente un efecto de la degradación para los tres lotes analizados, con distintas formulaciones.

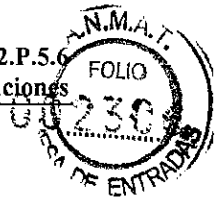
Así pues, para la prueba de IVRP, se cumple el criterio siguiente:

$$\text{Potencia relativa (vacuna intacta)} > \text{Potencia relativa (vacuna degradada un 30\%)} > \text{Potencia relativa (vacuna degradada un 70\%)}$$

Figura 7: Actividad relativa de la prueba *in vitro* de cada lote (expresada en logaritmos)



Legenda: Izquierda: lotes BO09-095 y BO09-096 / Centro: lotes BO10-104 y BO10-105 / Derecha: lotes BO10-106 y BO10-107



2.1.13.2.4.2 Resultados de las pruebas de actividad relativa *In Vivo*

Los datos sin procesar de la prueba de potencia *in vivo* se expresan como actividad relativa sin unidad. Los resultados se presentan en la Tabla 17 y el análisis descriptivo de los resultados de potencia *in vivo* se presenta en la Tabla 18.

Tabla 17: Resultados de la actividad relativa obtenidos en las pruebas *in vivo*

Lotes utilizados para las formulaciones experimentales	Series	Actividad relativa <i>in vivo</i>		
		Formulación VI	Formulación VI-70%	Formulación VI-30%
BBO09-095 y BBO09-096	1	1,157	1,176	0,711
	2	1,261	1,000	0,660
	3	1,161	0,894	0,614
BBO10-104 y BBO10-105	1	1,531	1,039	0,739
	2	1,487	1,244	0,659
	3	1,774	1,365	0,879
BBO10-106 y BBO10-107	1	0,936	0,902	0,473
	2	0,950	0,964	0,761
	3	0,981	1,157	0,955

