

### 3.6.2 Idoneidad

La idoneidad del sistema de cierre del envase utilizado para el almacenamiento de los lotes de FHA purificada nativa y de PT purificada nativa se demostró mediante los estudios de idoneidad que se registran en el apartado 3.7.

### 3.7 Estabilidad

#### 3.7.1 Estabilidad de la FHA purificada nativa

##### 3.7.1.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

Se realizó un estudio de estabilidad en 6 lotes de FHA purificada nativa (en forma de precipitado en sulfato de amonio) envasados en viales de vidrio y almacenados a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 48 meses. Este estudio se realizó en condiciones normales a  $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante 48 meses.

##### 3.7.1.1.1 Lotes sometidos a prueba

La información sobre los 6 lotes de FHA purificada nativa utilizados para el estudio de estabilidad se resume en la tabla 62.

**Tabla 62: Lotes de FHA purificada nativa utilizados para el estudio de estabilidad**

Nombre del intermedio	FHA purificada nativa (precipitada en sulfato de amonio)					
Número de lote	FA109856	FA109857	FA109858	FA109859	FA109860	FA109861
Utilización del lote	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial
Tamaño del lote	60 L	60 L	60 L	60 L	100 L	50 L
Fabricante	Sanofi Pasteur S.A, Marcy (Francia)					
Fecha de elaboración	25 de julio de 2002	25 de julio de 2002	5 de septiembre de 2002	19 de septiembre de 2002	19 de septiembre de 2002	19 de septiembre de 2002
Sistema de cierre del envase	Viales de vidrio de 30 mL					

##### 3.7.1.1.2 Diseño del estudio

La tabla 63 ofrece un panorama de las pruebas realizadas durante el estudio de estabilidad con los criterios de aceptación y la frecuencia de prueba.

  
**ROXANA MONTEMILONE**  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
**CHRISTIAN DOMINGUEZ**  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.

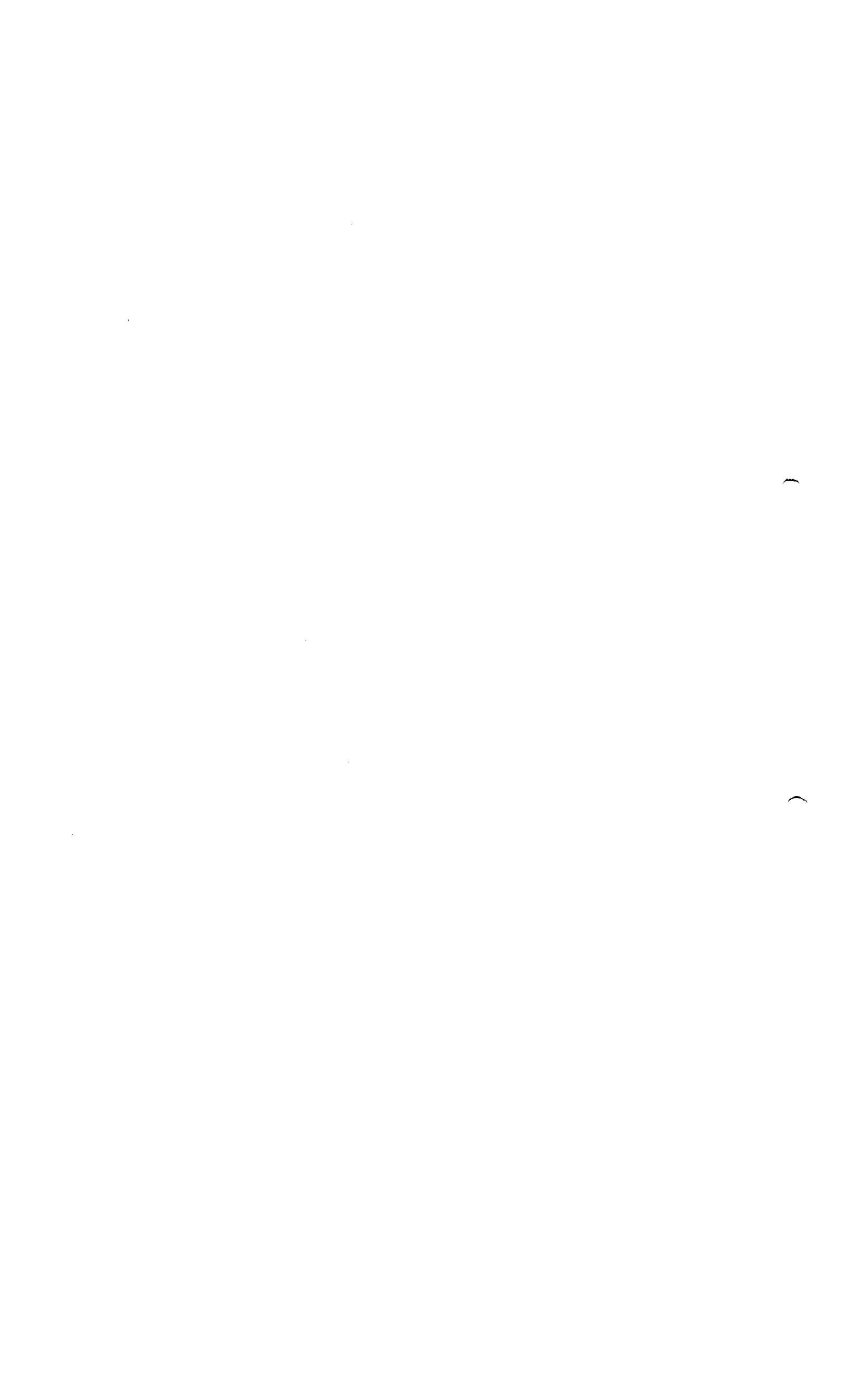


Tabla 63: Diseño del estudio de estabilidad para el estudio de estabilidad de la FHA purificada nativa

A.N.M.  
FOLIO  
000533

Prueba	Criterios de aceptación	+5 °C ± 3 °C								
		Momento de medición de estabilidad (meses)								
		T0*	3	6	9	12	18	24	36	48
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	X†	X	X	X	X	X	X	X	X
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg de proteínas IHA con colesterol ≥ 80 %	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\* Los resultados de las pruebas de control de calidad para la liberación de lote se aplican como valores T0.

† X: prueba realizada en este momento de medición de acuerdo con el protocolo.

*Nota: La prueba de la actividad de agrupamiento en células CHO realizada para la liberación de los antígenos purificados nativos no se considera un indicador de estabilidad para la FHA nativa y, por lo tanto, no fue seleccionada para el estudio de estabilidad, mientras que esta prueba se seleccionó para el estudio de estabilidad de la PT nativa (vea la tabla 72). Los criterios de aceptación definidos para la liberación de la PT permiten seguir una tendencia durante el almacenamiento, lo cual no sucede con los criterios de aceptación definidos para la liberación de la FHA.*

### 3.7.1.1.3 Discusión

El estudio de estabilidad ha sido finalizado. Los resultados se discuten a continuación.

- Fisicoquímica y pureza**

Los resultados del contenido proteico y las pruebas SDS-page permanecen estables y cumplen con los criterios de aceptación durante el período de almacenamiento de 48 meses a +5 °C ± 3 °C.

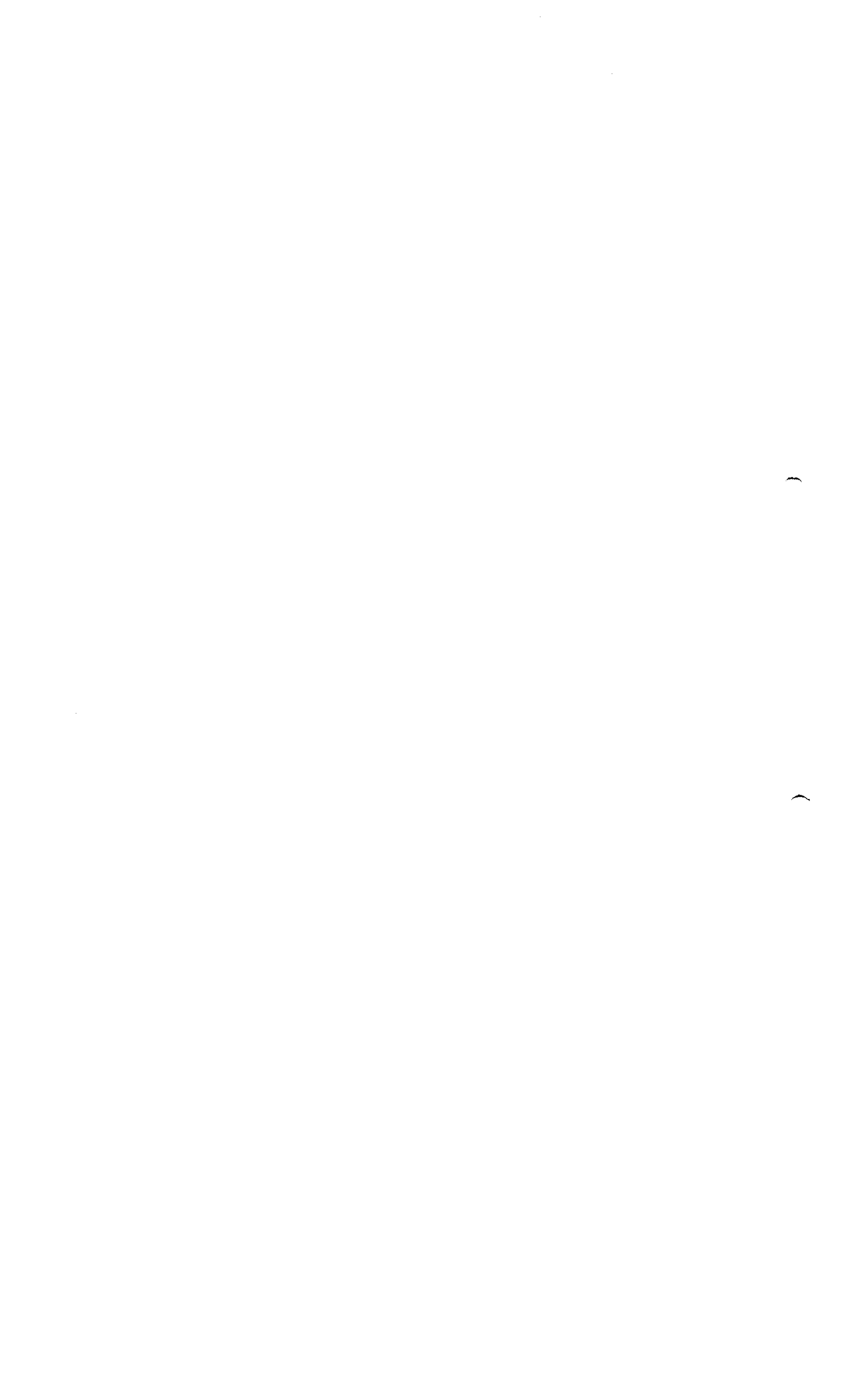
Para el lote FA109856, se observó un resultado atípico en el contenido proteico a los 18 meses, lo que se confirmó mediante una segunda prueba, pero no se confirmó en los siguientes momentos de medición (T24, T36 y T48 meses).

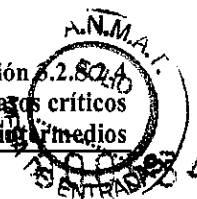
- Actividad**

Los resultados de la actividad de hemaglutinación permanecen estables y cumplen con los criterios de aceptación durante el período de almacenamiento de 48 meses a +5 °C ± 3 °C.

Para el lote FA109857, se observó un resultado que no cumple con las especificaciones, el cual no se confirmó mediante nuevas pruebas, a los 18 meses en IHA con colesterol. La actividad se mantiene durante los 48 meses a +5 °C ± 3 °C.

Los resultados nos permiten concluir que la FHA purificada nativa es estable durante 48 meses si se almacena a +5 °C ± 3 °C en viales de vidrio.





### 3.7.1.1.4 Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en condiciones normales, se puede establecer un período de almacenamiento de 48 meses para el intermedio de FHA purificada nativa almacenado en botellas de vidrio.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la tabla 64.

**Tabla 64: Resumen de las condiciones de almacenamiento**

Producto almacenado	Vida útil	Condiciones de almacenamiento
FHA purificada nativa	48 meses	+5 °C ± 3 °C

### 3.7.1.2 Datos de estabilidad de la FHA purificada nativa

Los datos de estabilidad de 6 lotes de FHA purificada nativa (en forma de precipitado en sulfato de amonio) se presentan de la tabla 65 a la tabla 70.

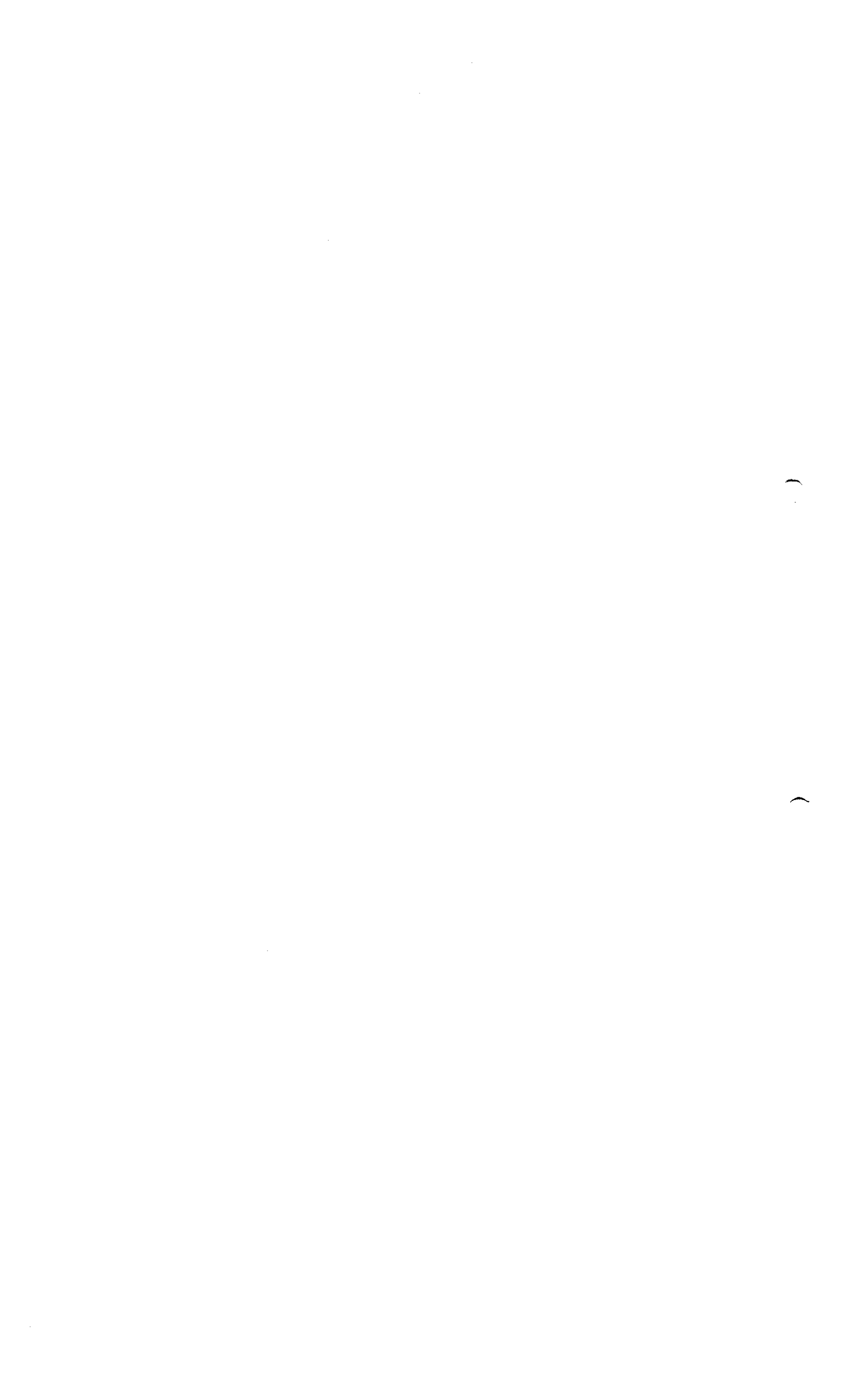


Tabla 65: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109856 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	852,49	1293,97	854,70	865,54	1035,08	687,56* 685,86	862,59	1178,01	1007,19
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple A 25 meses	Cumple	Cumple A 49 meses
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg IHA con colesterol ≥ 80 %	1 021 009	1 028 772	515 175 A 7 meses	511 681	2 047 842	1 027 634	1 540 291	512 865	510 887 A 50 meses
		88	97	97	97	99	94	96	97	97

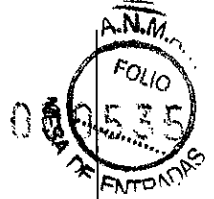
\* Resultado atípico: Misma observación que para el PTxd (lote FA109852)

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0302073

Información confidencial/proprietaria  
Página 75 de 89



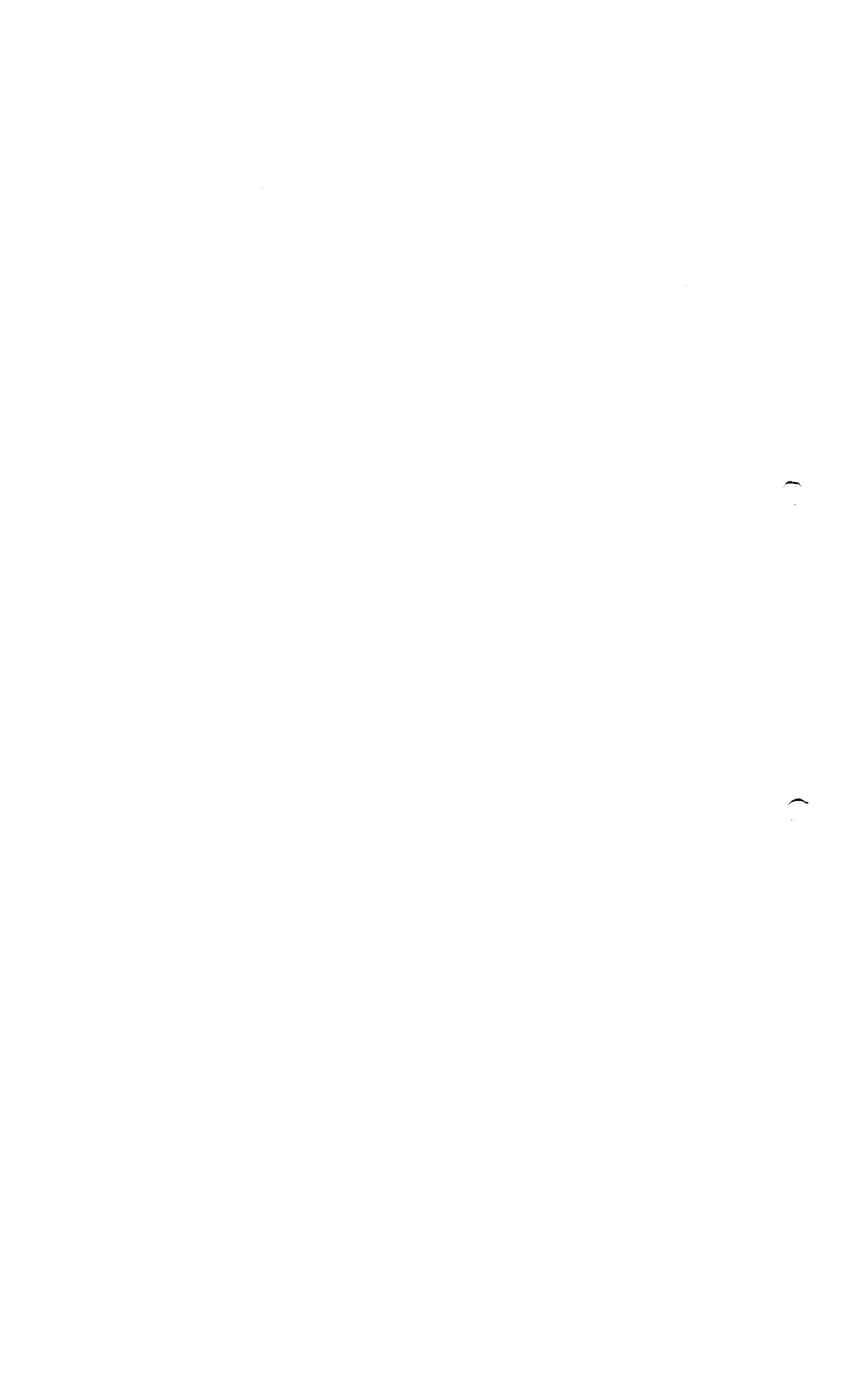


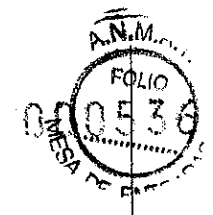
Tabla 66: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109857 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses*	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	1043,11	1240,92	721,30	886,36	965,74	904,90 921,12 926,48	802,03	1010,51	917,64
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple A 25 meses	Cumple	Cumple A 49 meses
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg	512 928	1 023 241 A 4 meses	511 077 A 7 meses	1 022 429	2 046 431	1 024 113 1 022 755 511 182	1 021 408	383 806	513 317 A 50 meses
	IHA con colesterol ≥ 80 %	94	98	97	97	99	75 97 97	97	98	97

\* El resultado para IHA con colesterol no cumple con los criterios de aceptación en el momento de medición de 18 meses. Por lo tanto, se han sometido a prueba nuevamente las determinaciones del contenido proteico y de la actividad de hemaglutinación.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



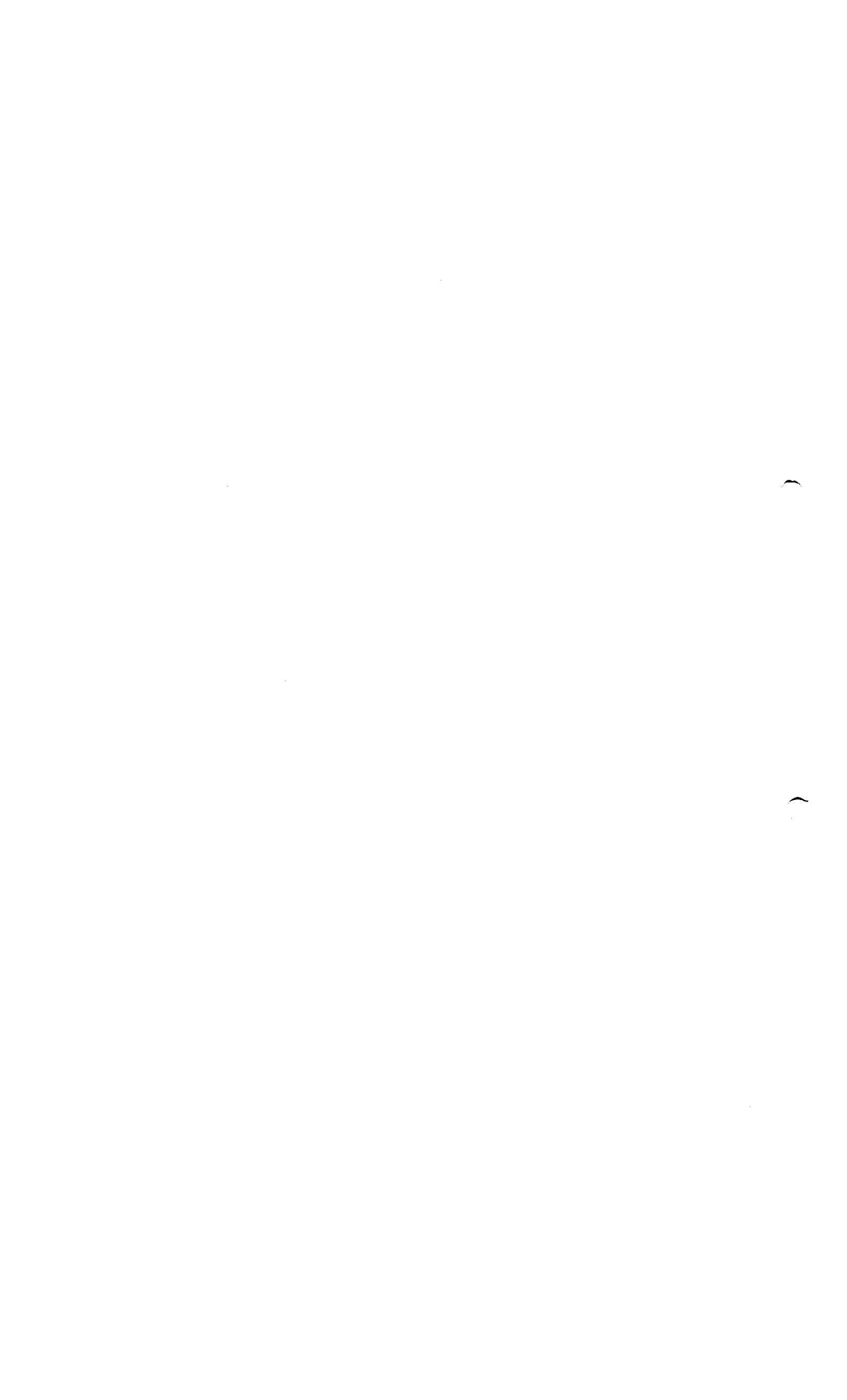


Tabla 67: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109858 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses*
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	866,99	1169,56	943,34	966,84	760,32	926,68	860,49	858,73	1024,63
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple <i>A 4 meses</i>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg	1 024 012	512 193 <i>A 4 meses</i>	512 901	2 044 102	2 047 138 <i>A 13 meses</i>	1 022 144	2 046 834	512 757	1 026 328
	IHA con colesterol ≥ 80 %	97	97	94	98	98	98	95	97	97

\* Pruebas realizadas a los 56 meses

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



RA\_0302073

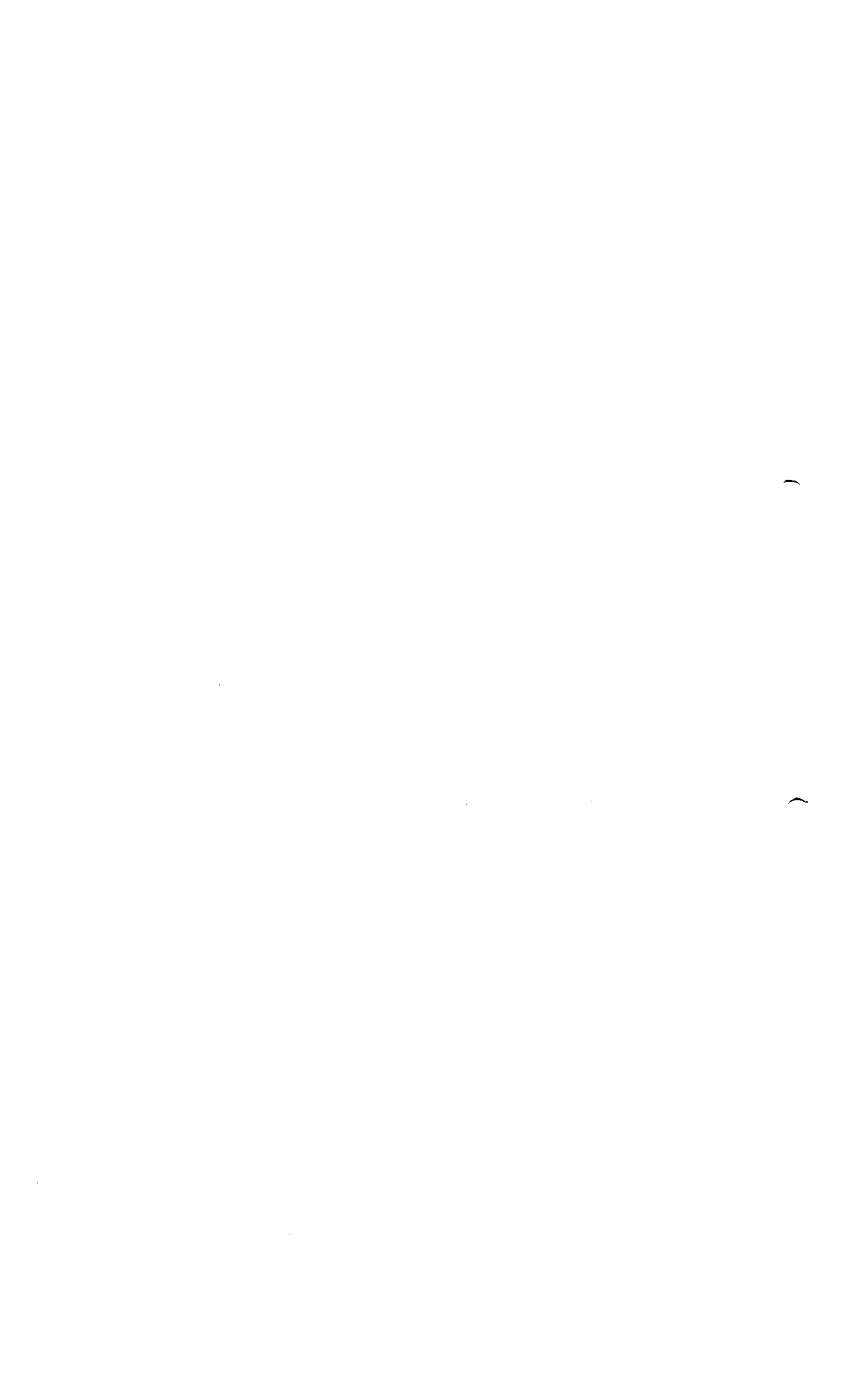
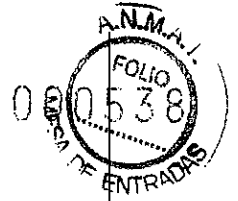


Tabla 68: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109859 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	1101,23	824,88	773,58	878,99	902,95	735,49	702,61	918,88	942,46
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple A 4 meses	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg	1 022 856	512 074 A 4 meses	1 025 880 A 7 meses	2 050 353	2 052 650 A 13 meses	2 046 636	2 054 966	1 025 248	1 021 327
	IHA con colestero ≥ 80 %	97	97	98	98	98	99	94	98	98

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



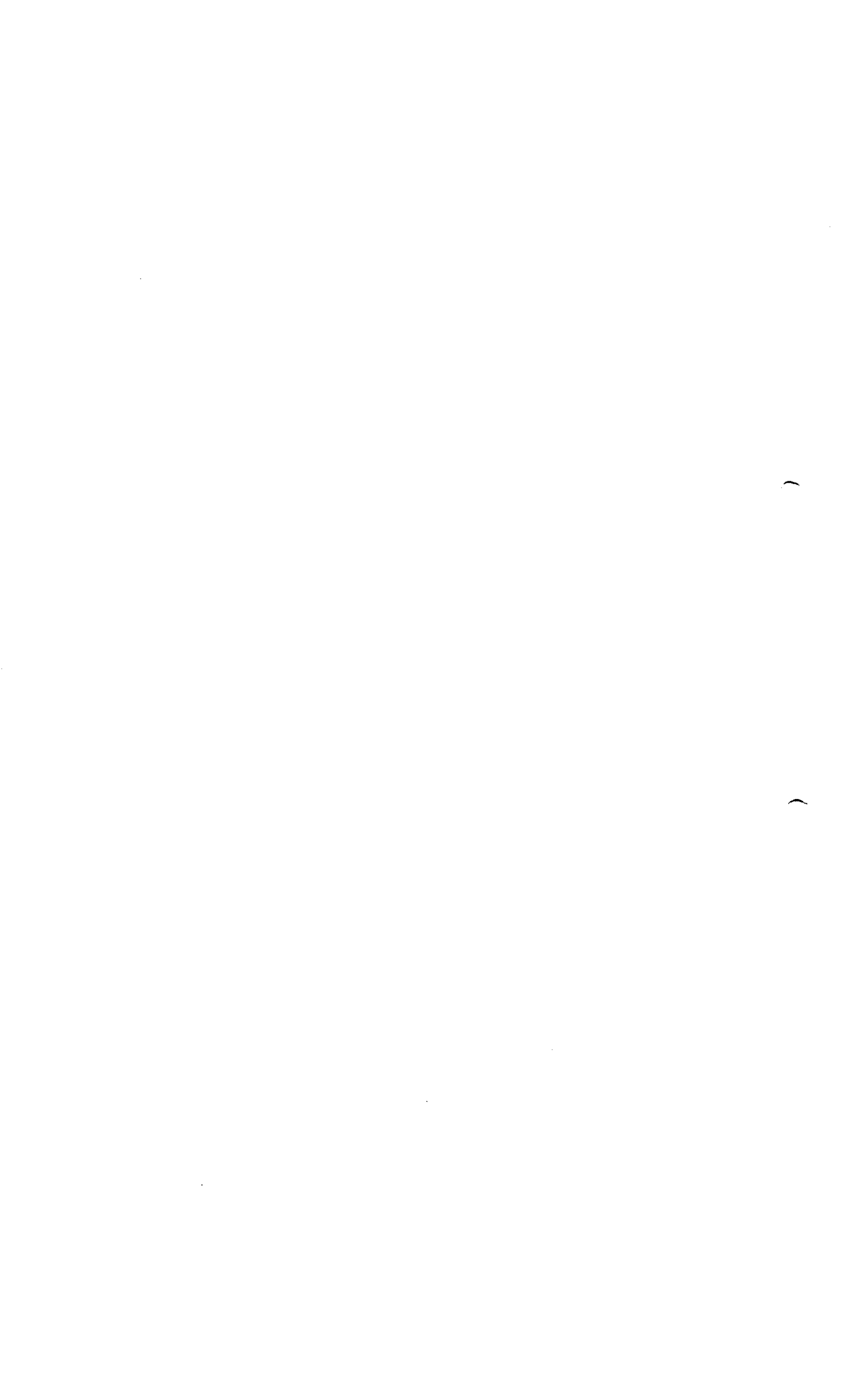

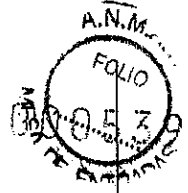


Tabla 69: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109860 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	719,30	1297,28	1033,13	1128,78	1040,86	996,49	1078,31	1187,37	1147,19
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70% y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg	2 049 993	1 026 147 A 5 meses	1 040 721	2 050 214	1 023 154	255 617	1 025 605	1 021 956	1 022 045
	IHA con colesterol ≥ 80 %	97	98	98	98	98	97	98	94	97

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



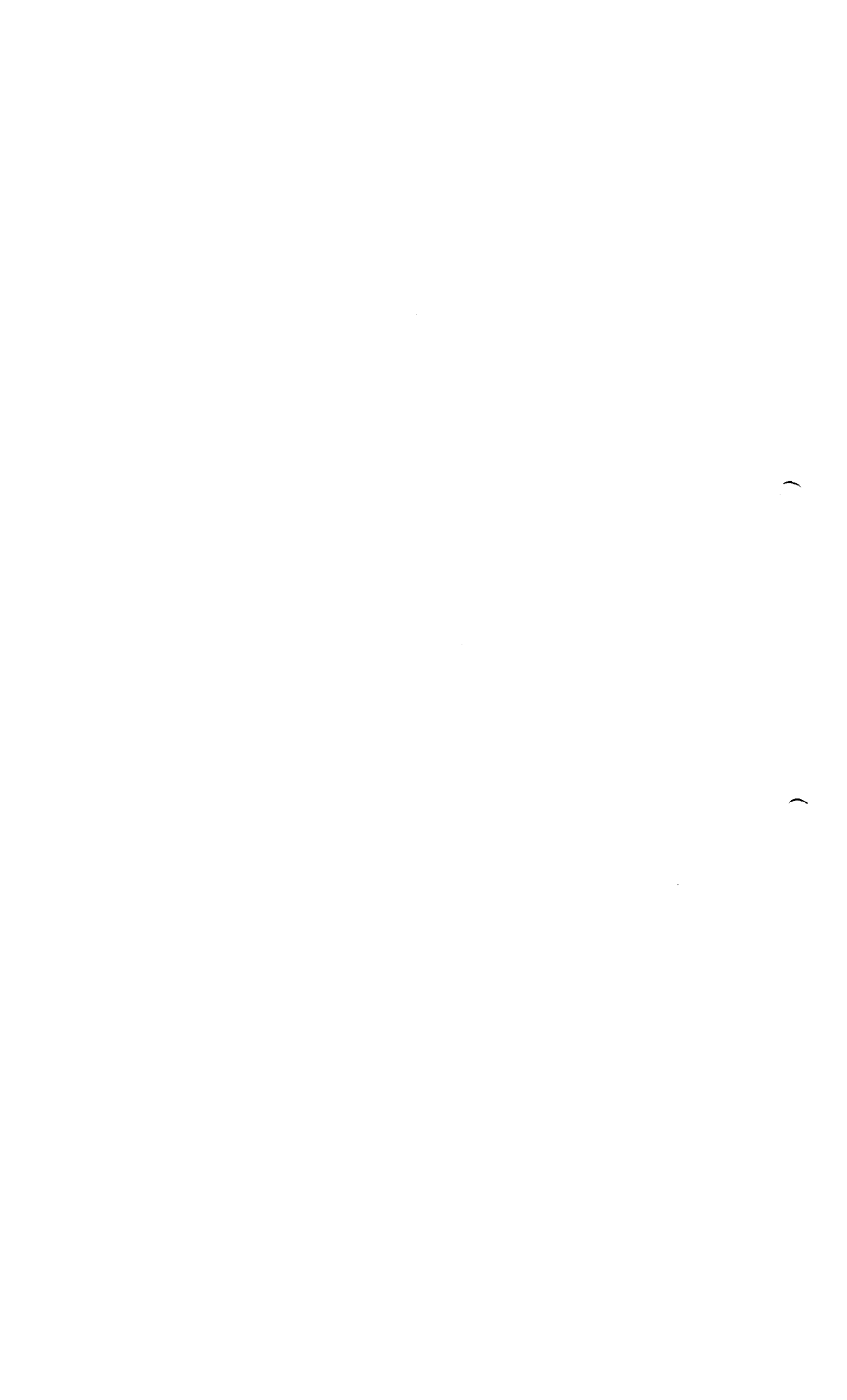


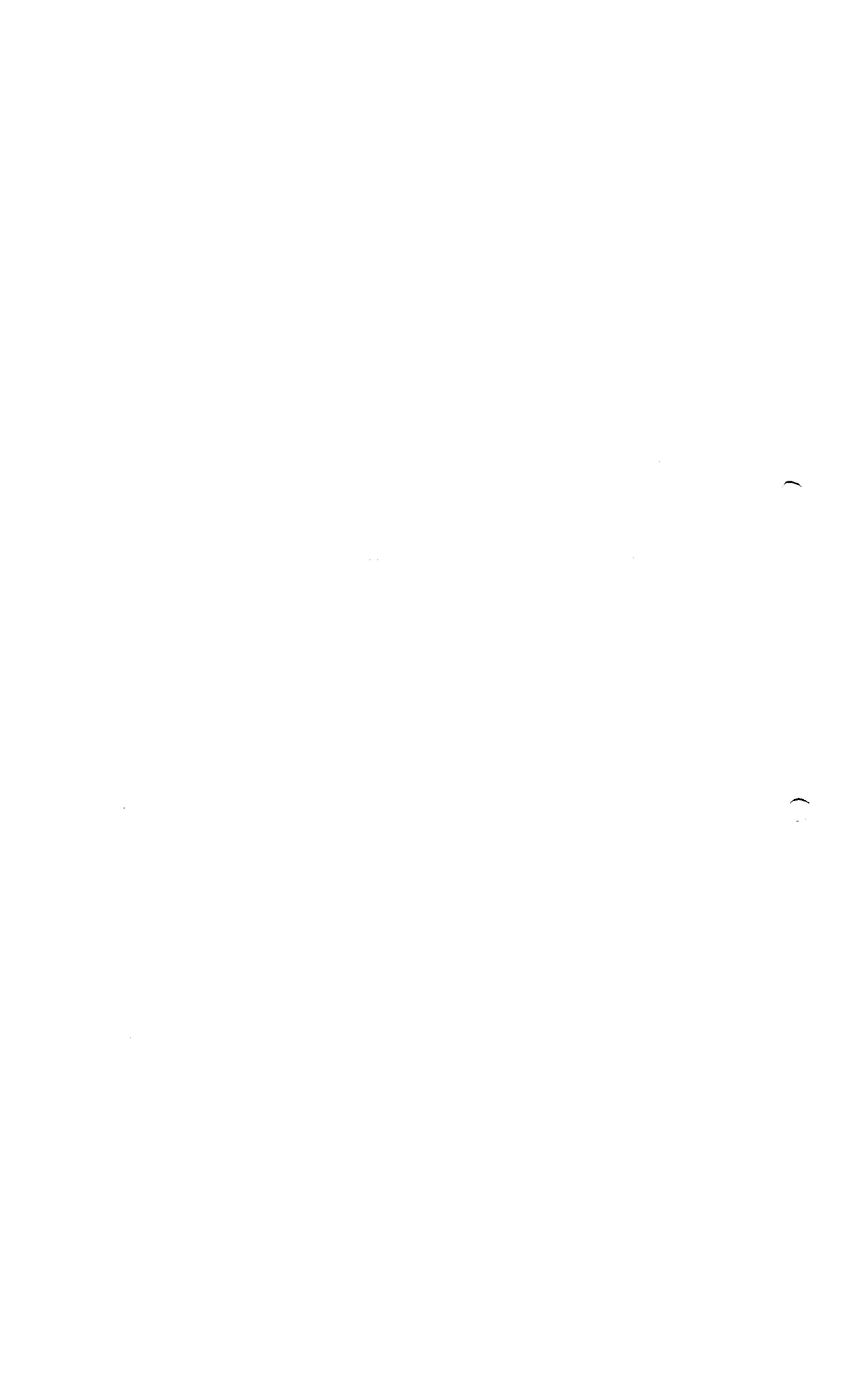
Tabla 70: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de FHA purificada nativa FA109861 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	914,87	1072,85	831,24	915,29	925,98	796,52	673,91	905,81	865,08
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (una banda principal a aproximadamente 220 kDa ≥ 70 % y algunas bandas secundarias)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de hemaglutinación	200 000 a 2 500 000 HAU/mg	1 024 146	1 021 280	1 022 472	2 047 351	1 022 916	255 511	1 025 656	1 023 084	1 023 905
	IHA con colesterol ≥ 80 %	97	99	98	98	98	97	98	94	97

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.







### 3.7.2 Estabilidad de la toxina pertúsica purificada nativa

#### 3.7.2.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

Se realizó un estudio de estabilidad en 6 lotes de toxina pertúsica purificada nativa (en forma de precipitado en sulfato de amonio) envasados en viales de vidrio y almacenados a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante 48 meses. Este estudio se realizó en condiciones normales a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , durante 48 meses.

##### 3.7.2.1.1 Lotes sometidos a prueba

La información sobre los 6 lotes de toxina pertúsica purificada nativa incluidos en el estudio de estabilidad se resume en la tabla 71.

**Tabla 71: Lotes de toxina pertúsica purificada nativa incluidos en el estudio de estabilidad**

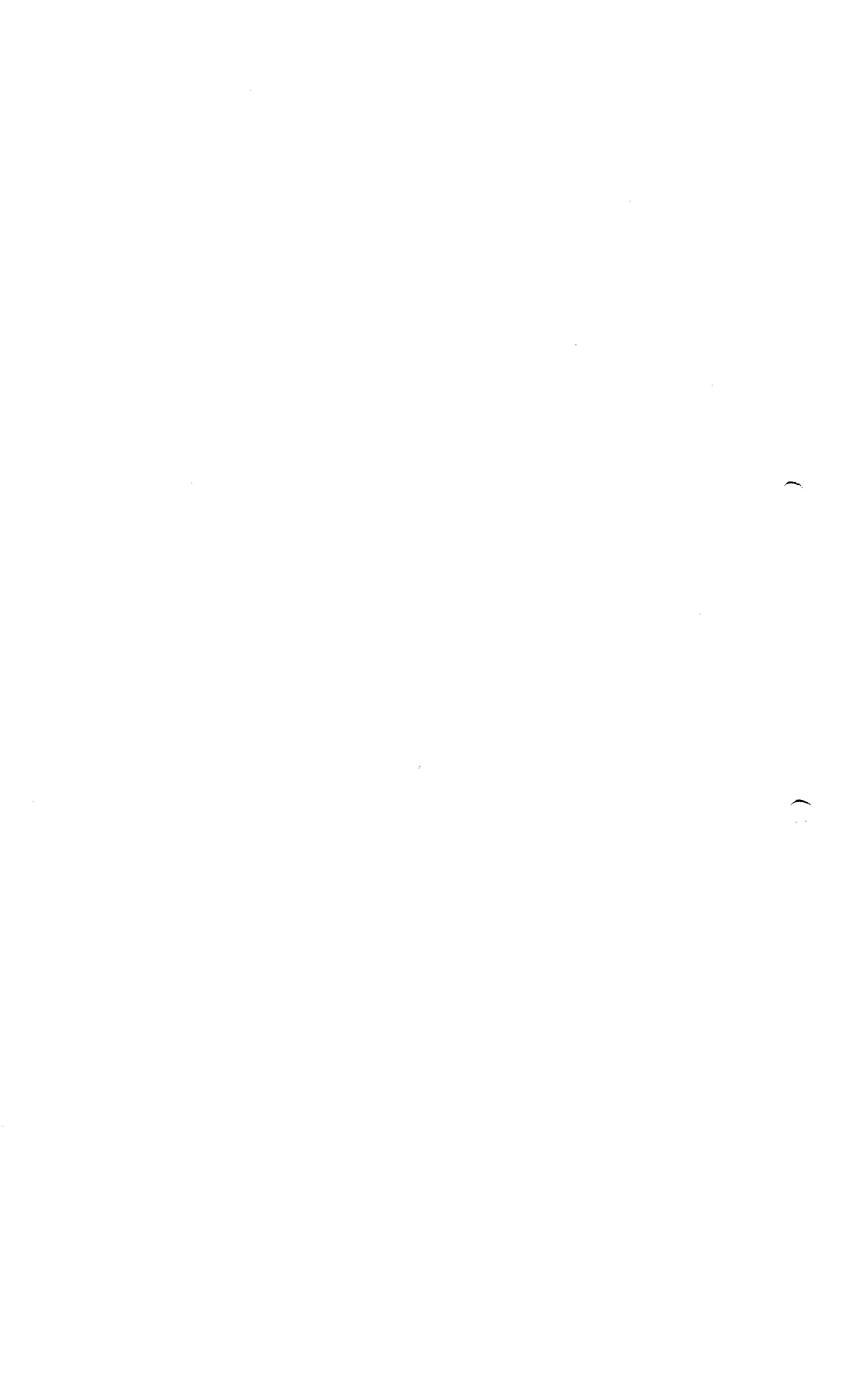
Nombre del intermedio	Toxina pertúsica purificada nativa (precipitado en sulfato de amonio)					
Número de lote	FA109849	FA109850	FA109851	FA109852	FA109853	FA109854
Utilización del lote	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial	Lote comercial
Tamaño del lote	20 L	20 L	10 L	10 L	10 L	10 L
Fabricante	Sanofi Pasteur S.A - Marcy (Francia)					
Fecha de elaboración	12 de junio de 2002	26 de junio de 2002	10 de julio de 2002	24 de julio de 2002	5 de septiembre de 2002	11 de septiembre de 2002
Sistema de cierre del envase	Viales de vidrio de 30 mL					

##### 3.7.2.1.2 Diseño del estudio

La tabla 72 ofrece un panorama de las pruebas realizadas durante el estudio de estabilidad con los criterios de aceptación y la frecuencia de prueba.

**Tabla 72: Diseño del estudio de estabilidad para el estudio de estabilidad de la PT purificada nativa**

Prueba	Criterios de aceptación	$+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$							
		Momento de medición de estabilidad (meses)							
		T0*	3	6	9	12	18	24	36



Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	X†	X	X	X	X	X	X	X	X
SDS page	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa)  La posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) ≥ límite de confianza inferior (P= 0,95) de actividad citopática de la referencia	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\* Los resultados de las pruebas de control de calidad para la liberación de lote se aplican como valores T0.

† X: prueba realizada en este momento de medición de acuerdo con el protocolo.

### 3.7.2.1.3 Discusiones

El estudio de estabilidad se ha finalizado. Los resultados se discuten a continuación.

- Fisicoquímica y pureza**

Los resultados del contenido proteico y las pruebas SDS-page permanecen estables y cumplen con los criterios de aceptación durante el período de almacenamiento de 48 meses a +5 °C ± 3 °C.

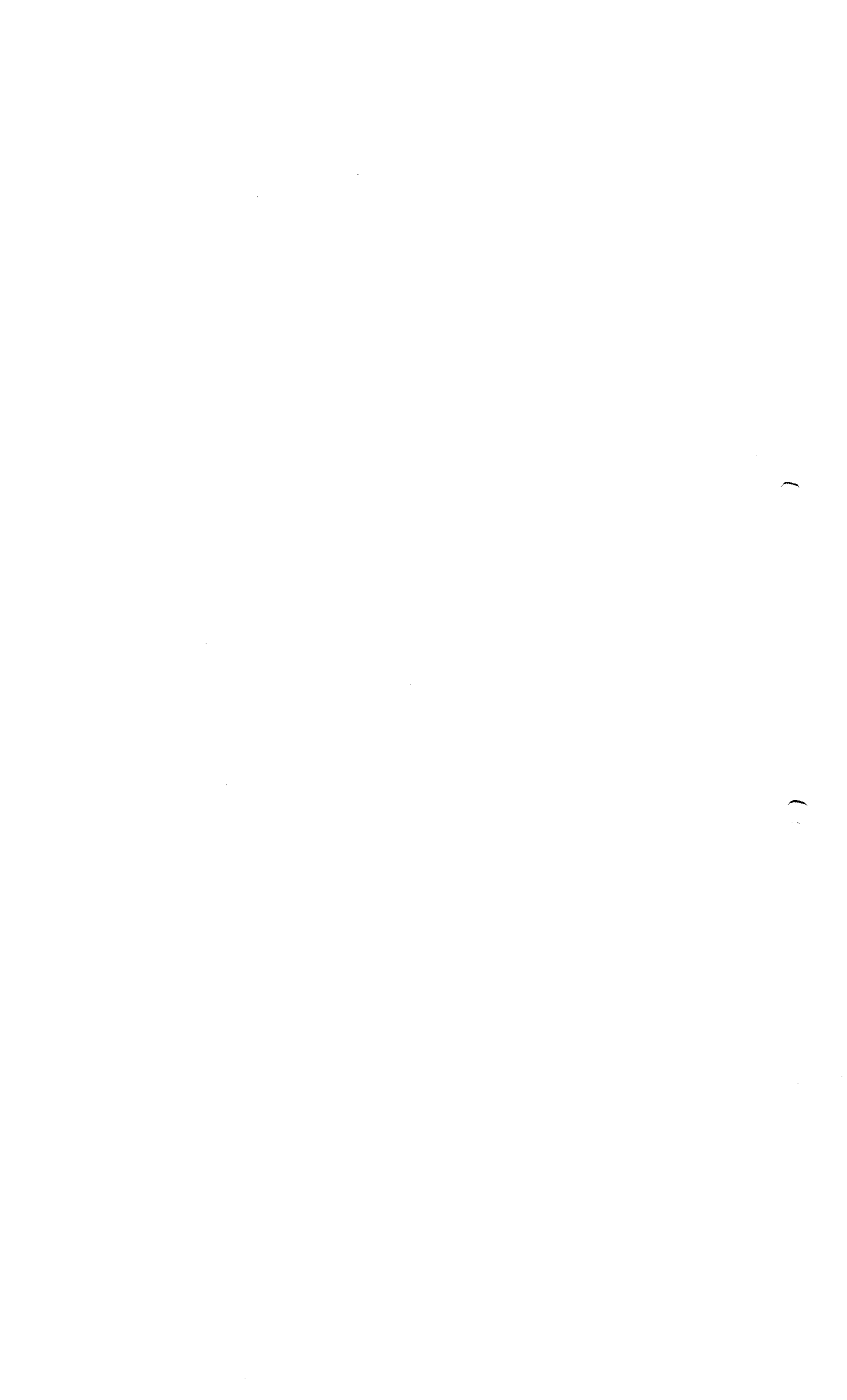
Para el lote FA109852, se observó un resultado atípico en el contenido proteico al momento de medición del mes 18. Este resultado se ha confirmado mediante una segunda prueba, pero no se confirmó en los siguientes momentos de medición: meses 24 y 36.

- Actividad**

El análisis estadístico de la actividad de agrupamiento en células CHO señala un aumento significativo. Sin embargo, los resultados siguen cumpliendo los criterios de aceptación y se incluyen en el análisis de tendencia del producto. Este aumento se puede explicar mediante la variabilidad del método, ya que la misma tendencia se observa en los resultados de la referencia 90/518. El análisis de la proporción entre los resultados del producto y los resultados de la referencia no destacó ninguna tendencia y el aumento observado en la actividad de agrupamiento en células CHO no refleja degradación del producto.

El efecto de agrupamiento de la toxina pertúsica para las células CHO no pone en evidencia cambios en la actividad citopática de los 6 lotes estudiados. La actividad se mantiene durante los 48 meses a +5 °C ± 3 °C.

Los resultados nos permiten concluir que la toxina pertúsica purificada nativa es estable durante 48 meses si se almacena a +5 °C ± 3 °C en viales de vidrio.



### 3.7.2.1.4 Conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en condiciones normales, se puede establecer un período de almacenamiento de 48 meses para la toxina pertúsica purificada nativa almacenada en botellas de vidrio.

Las condiciones de almacenamiento se resumen en la tabla 73.

**Tabla 73: Resumen de las condiciones de almacenamiento**

Producto almacenado	Vida útil	Condiciones de almacenamiento
Toxina pertúsica purificada nativa	48 meses	+5 °C ± 3 °C

### 3.7.2.2 Datos de estabilidad de la PT purificada nativa

Los datos de estabilidad de 6 lotes de toxina pertúsica purificada nativa (en forma de precipitado en sulfato de amonio) se presentan en la tabla 74 a tabla 79.

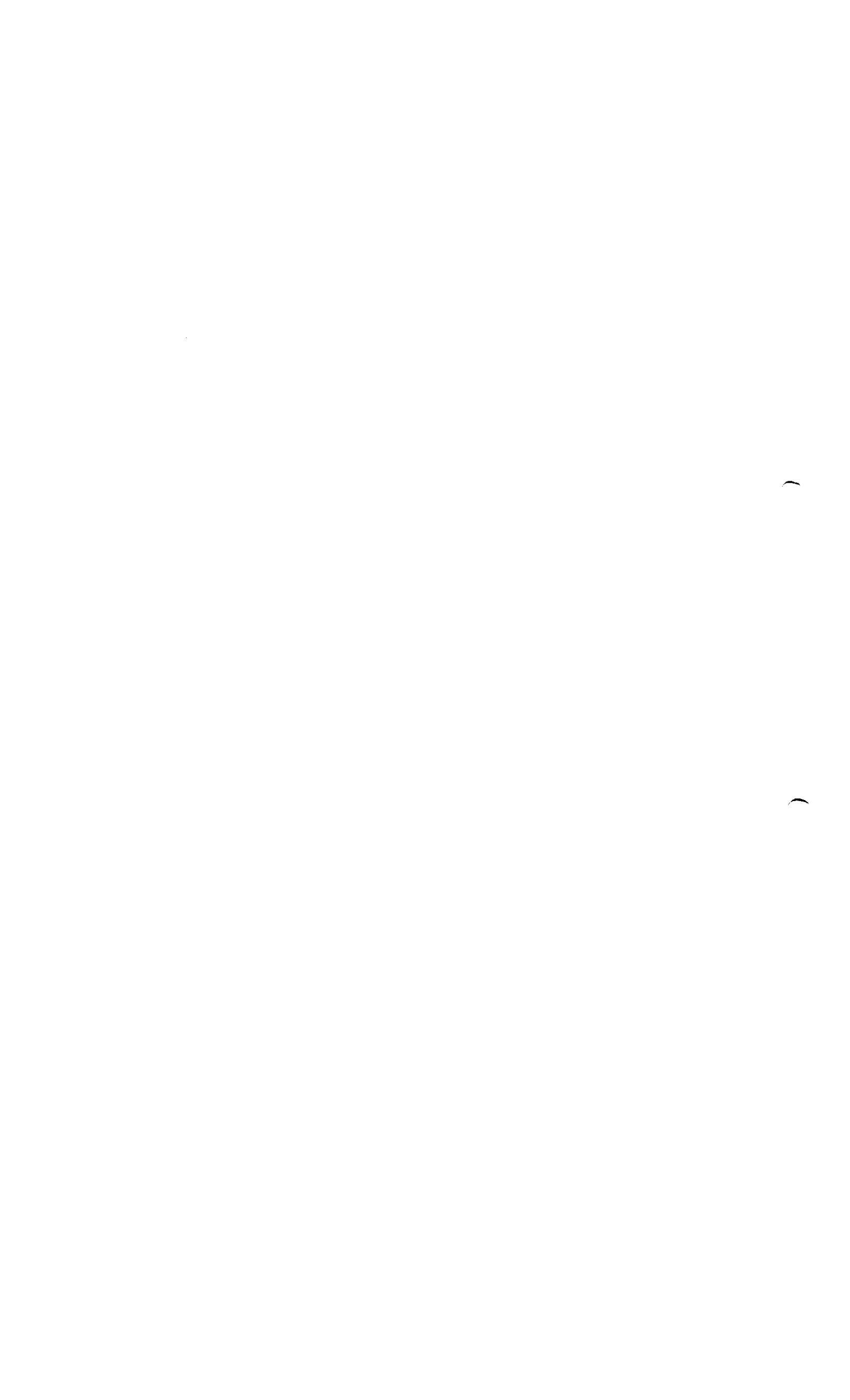


Tabla 74: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109849 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/ml.)	902,01	1114,28 <i>A 5 meses</i>	1146,74	1081,65	977,24	723,43	839,97	977,04	1062,99
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple <i>A 5 meses</i>	Cumple <i>A 7 meses</i>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple <i>A 49 meses</i>
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	44 800	44 800 <i>A 5 meses</i>	83 200	38 400	128 000 <i>A 13 meses</i>	102 400	64 000 <i>A 25 meses</i>	179 200	102 400 <i>A 49 meses</i>

\* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

ROXANA MONTEILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



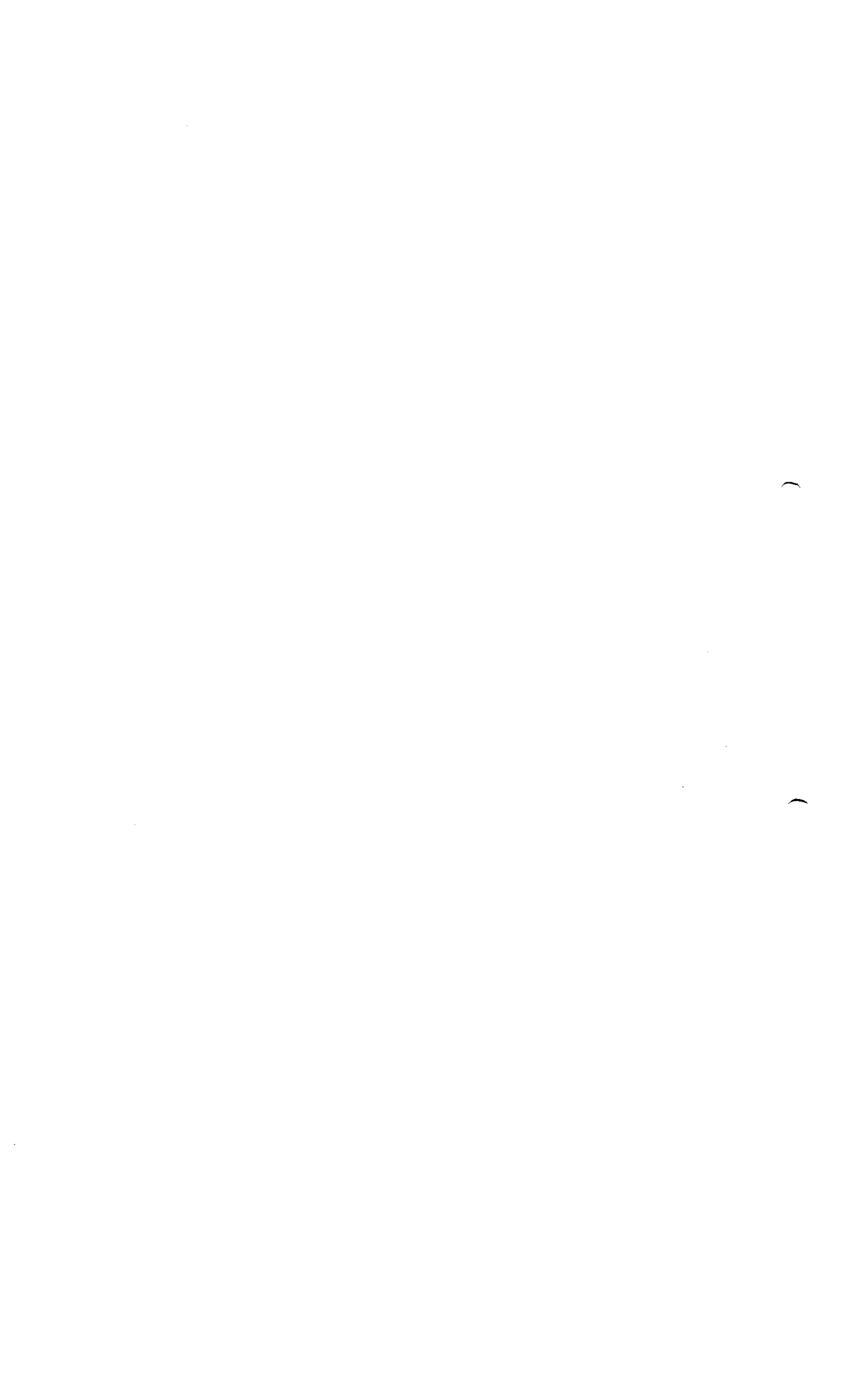


Tabla 75: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109850 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	870,68	910,32 <i>A 4 meses</i>	864,44	466,67	969,21	765,48	809,28	917,85	1040,42
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple <i>A 4 meses</i>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	51 200	41 600 <i>A 4 meses</i>	128 000	44 800 <i>A 10 meses</i>	89 600	76 800	128 000 <i>A 25 meses</i>	128 000	102 400

\* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



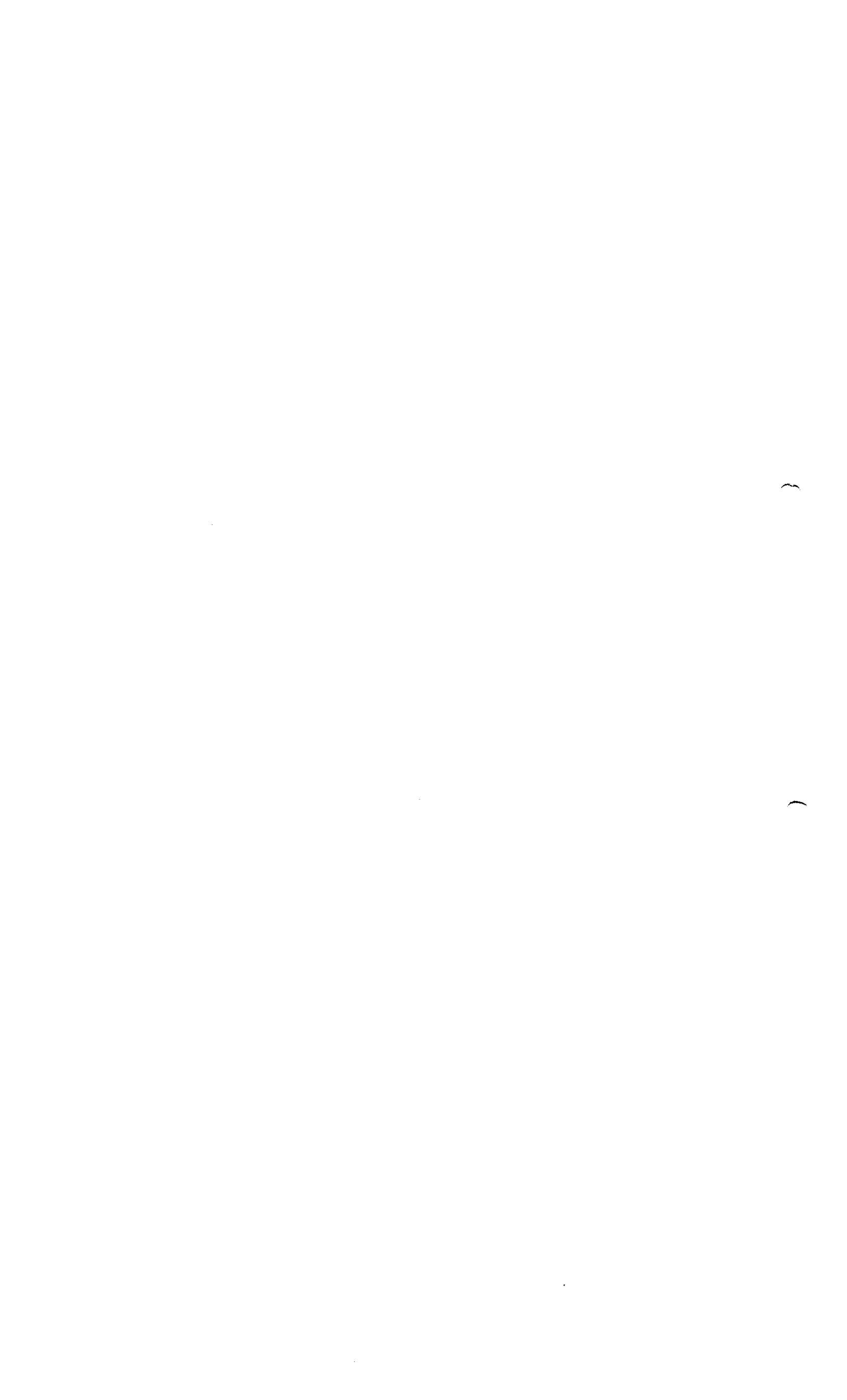


Tabla 76: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109851 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	1005,68	1107,75 A 4 meses	890,21	947,53	949,40	907,05	850,54	973,31	943,23
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple A 4 meses	Cumple	Cumple A 11 meses	Cumple	Cumple	Cumple A 25 meses	Cumple	Cumple
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	44 800	22 400 A 4 meses	102 400	128 000	128 000	102 400	256 000	44 800†	102 400 A 49 meses

\* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

† Primera prueba inválida. Segunda prueba realizada a los 38 meses.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 77: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109852 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	748,00	1303,28 <i>A 4 meses</i>	1072,87	1208,25	1189,41	811,44† 722,96	1091,98	979,89	1147,85
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple <i>A 4 meses</i>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple <i>A 25 meses</i>	Cumple	Cumple <i>A 49 meses</i>
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	51 200	22 400 <i>A 4 meses</i>	32 000 <i>A 7 meses</i>	76 800 <i>A 10 meses</i>	96 000	89 600	128 000	153 600	102 400 <i>A 50 meses</i>

\* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

† Resultado atípico: misma observación en la FHA (lote FA 109856)

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



