

Tabla 74: Linealidad: concentración de proteína en la muestra ($\mu\text{g/mL}$)

Cantidad de monovalente (mL)	Concentración teórica ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo 1 ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo 2 ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo 3 ($\mu\text{g/mL}$)
0,2	6,18	8,62	6,03	No se aplica, *
0,5	15,46	16,60	16,49	15,15
1	30,91	30,42	32,18	30,14
1,2	37,10	37,51	35,98	33,35
1,4	43,28	43,51	43,92	37,92

* Fuera de la curva de estándar

Como la concentración teórica se obtiene por las concentraciones promedio de proteína en la muestra pura (cantidad de monovalente = 1 mL da 30,91 $\mu\text{g/mL}$), este nivel de concentración no se incluye en el estudio de exactitud.

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

El análisis de varianza permite llegar a la conclusión de que la pendiente y el ajuste correcto de la regresión lineal son significativos. Existe una dependencia lineal entre la concentración teórica y las concentraciones medidas.

La ecuación de la recta de regresión presentada en la figura 11 es la siguiente:

$$Y = (1,788 \pm 2,515) + (0,924 \pm 0,081) \cdot X$$

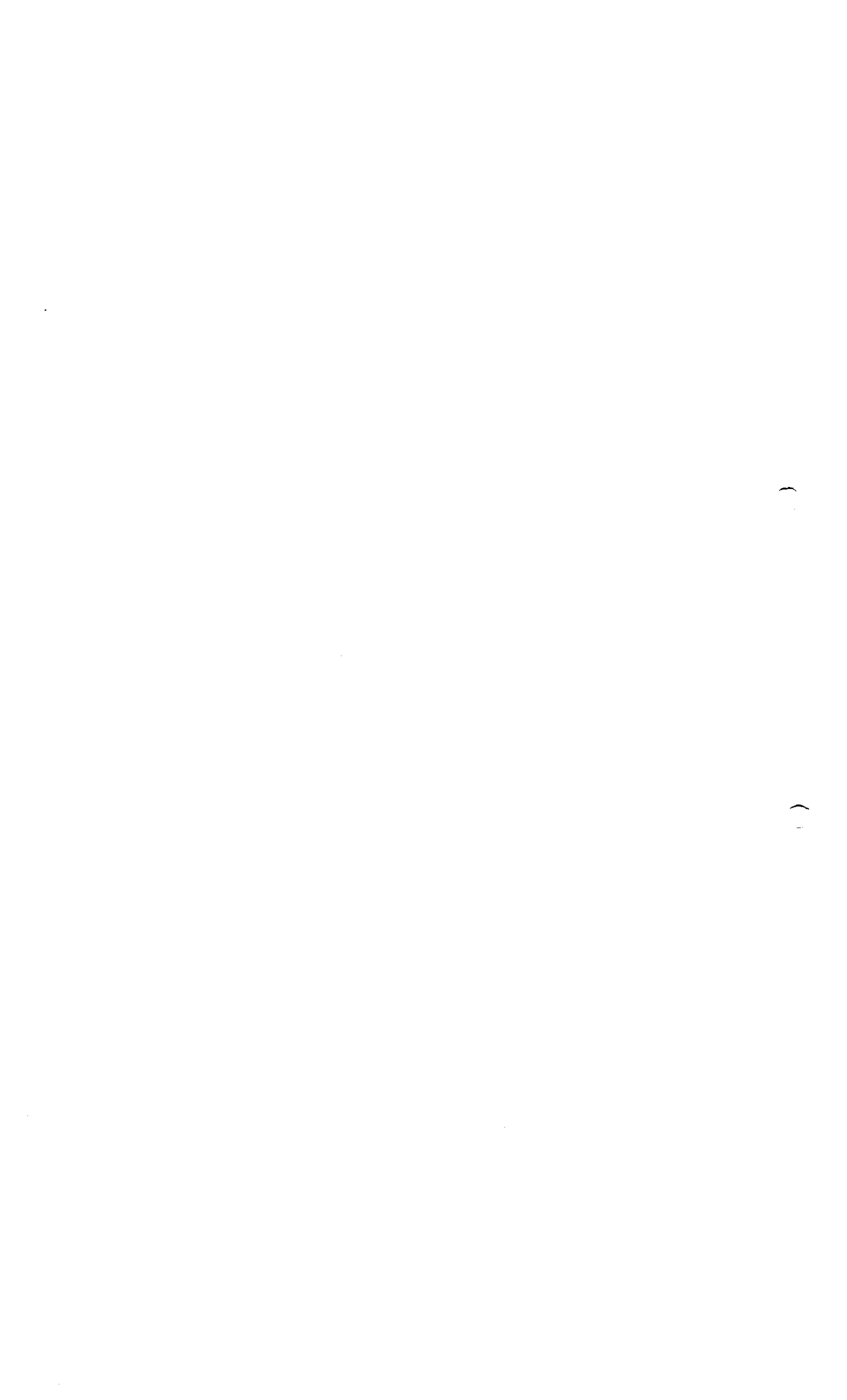
Donde:

X: concentración teórica de proteína ($\mu\text{g/mL}$).

Y: concentración medida de proteína ($\mu\text{g/mL}$).

Coefficiente de correlación lineal: $R^2 = 0,9904$.

Rango de linealidad: [2,02 - 47,26].



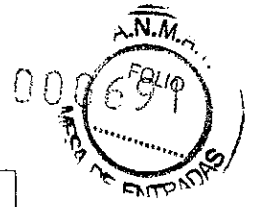
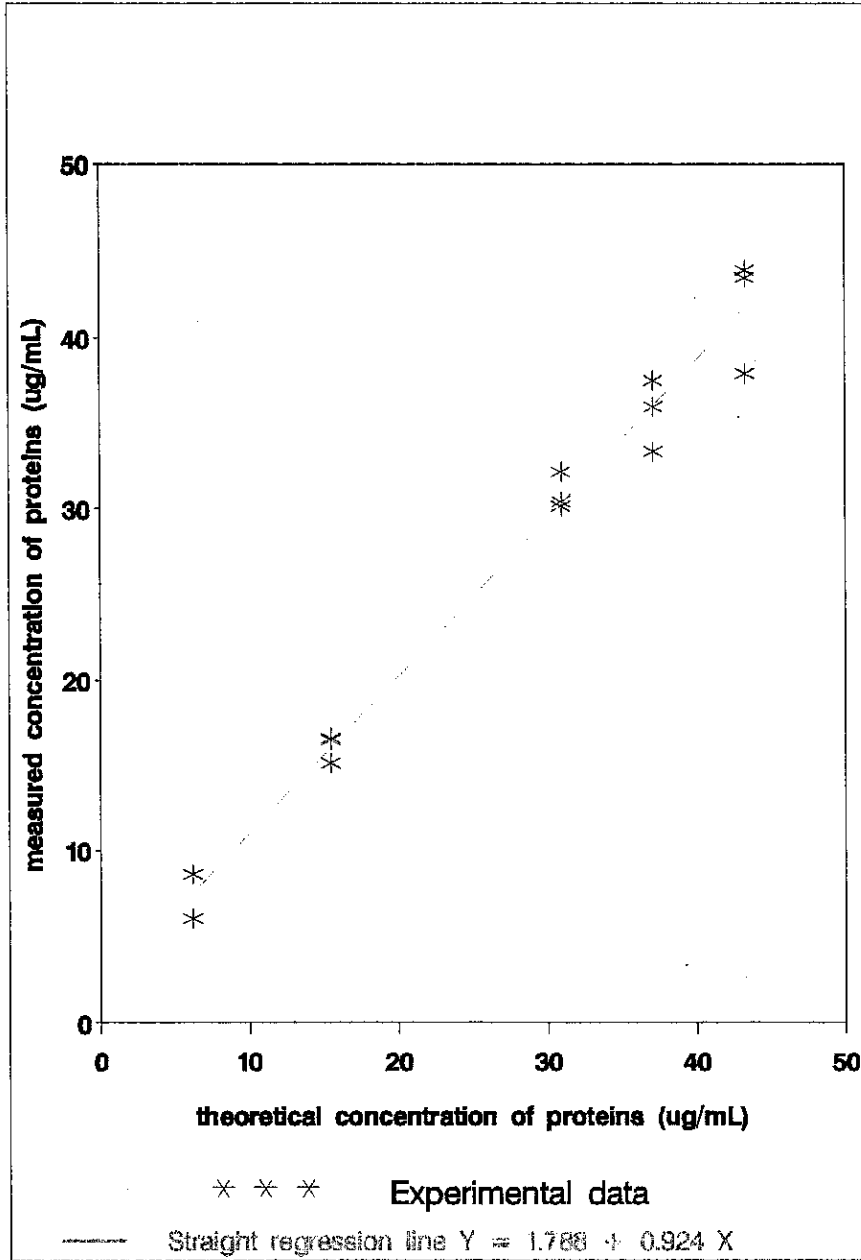
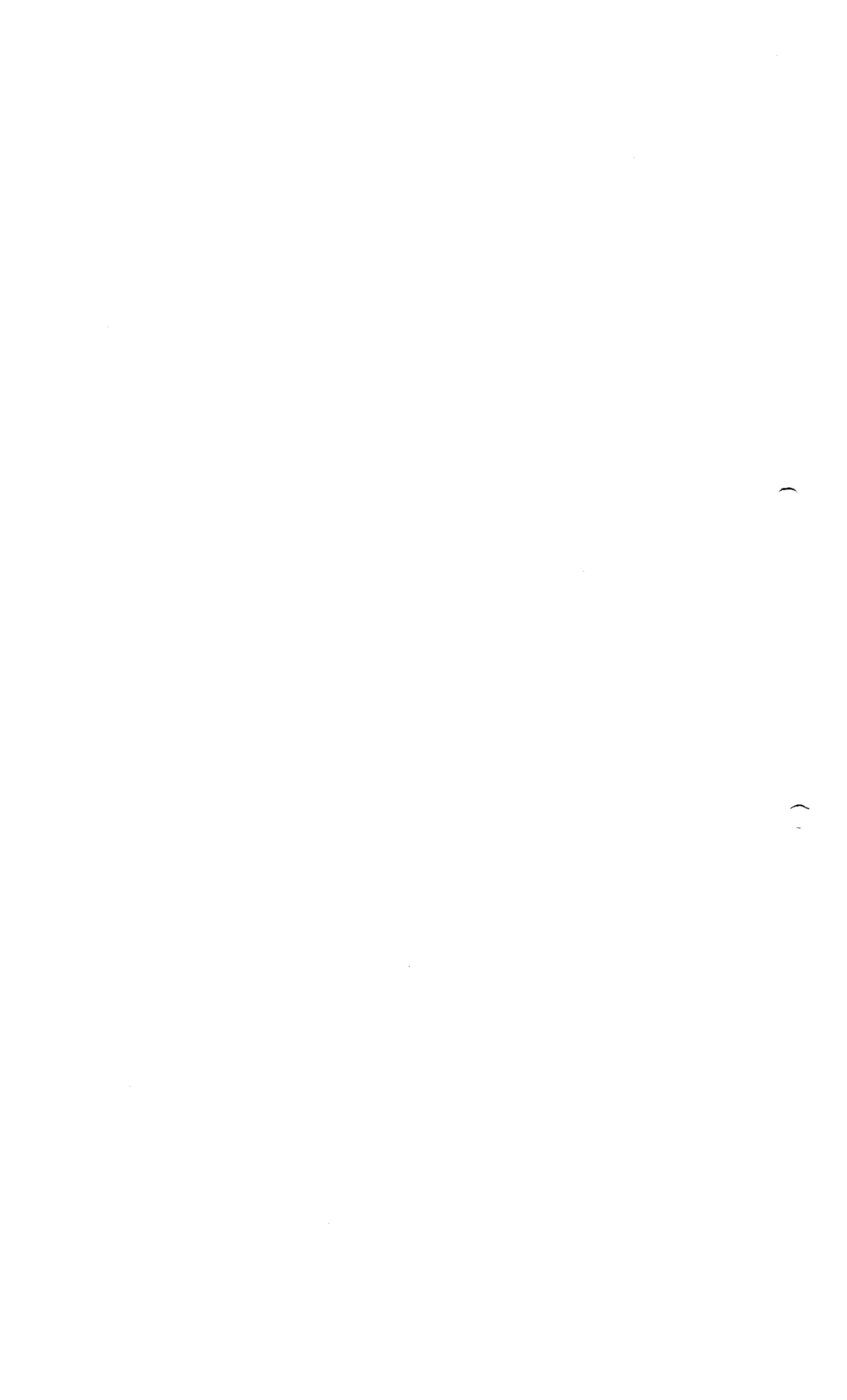


Figura 11: Gráfico de linealidad







- Exactitud

El objetivo del análisis estadístico es demostrar que el método es exacto.

Se calculan las recuperaciones porcentuales para cada nivel de concentración teórica y para cada grupo.

La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los niveles de concentración teórica no son homogéneas.

El análisis de varianza ponderado de Welch permite llegar a la conclusión de que las medias entre niveles son iguales. La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza del 95 % se presentan en la tabla 75.

Tabla 75: Recuperación porcentual promedio

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
102 %	[93 %- 112 %]

La recuperación porcentual promedio se sitúa entre el 80 % y el 120 %.

- Precisión

Tabla 76: Precisión: concentración de proteína en la muestra (µg/mL)

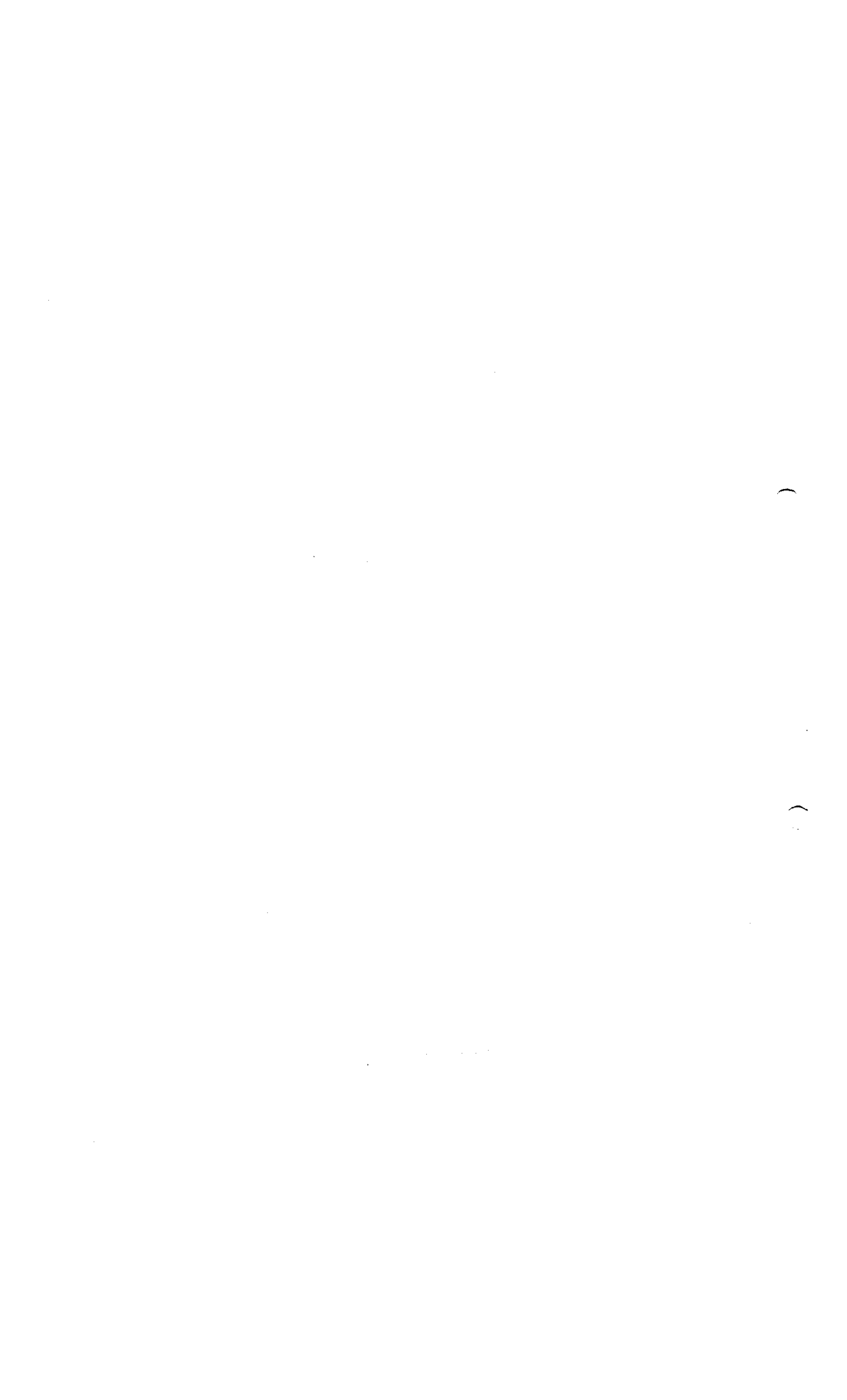
Grupo 1 (µg/mL)	Grupo 2 (µg/mL)	Grupo 3 (µg/mL)
33,87	31,86	36,76
31,91	30,69	35,37
32,49	37,31	35,71
32,98	33,03	35,43
33,97	33,65	38,19
32,55	33,59	36,71

La prueba de Cochran se halla en el límite de significancia y la prueba de Dixon muestra un resultado atípico. Sin embargo, no fue confirmado por el laboratorio. Por tanto, se mantiene la varianza más alta (el peor de los casos) como estimación de la varianza de la repetibilidad, es decir, la varianza del grupo 2.

En la tabla 77 se presentan las características de repetibilidad y precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para una corrida y una medición que se realizan de manera habitual, con una media general = 34 µg/mL.

Tabla 77: Características de repetibilidad y precisión intermedia

Características	Coefficiente de variación (%)	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95 % para 1 corrida con 1 medición
Características de repetibilidad	6,56	2,246	/
Características de precisión intermedia	8,09	2,768	± 6,546 µg/mL.



3.3.4.1.3 Conclusión



El método es lineal en el rango: [2 - 47] µg/mL.

Se demuestra la exactitud en el mismo rango, con una recuperación media del 102%.

Los coeficientes de variación de repetibilidad y de precisión intermedia son respectivamente iguales al 6,56 % y 8,09 %.

El método es preciso, ya que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es $\pm 7 \mu\text{g/mL}$ para 1 corrida y 1 medición que se realizan de manera habitual.

El método es válido para medir la concentración proteica en la vacuna antipoliomielítica inactivada, en la etapa de monovalente.

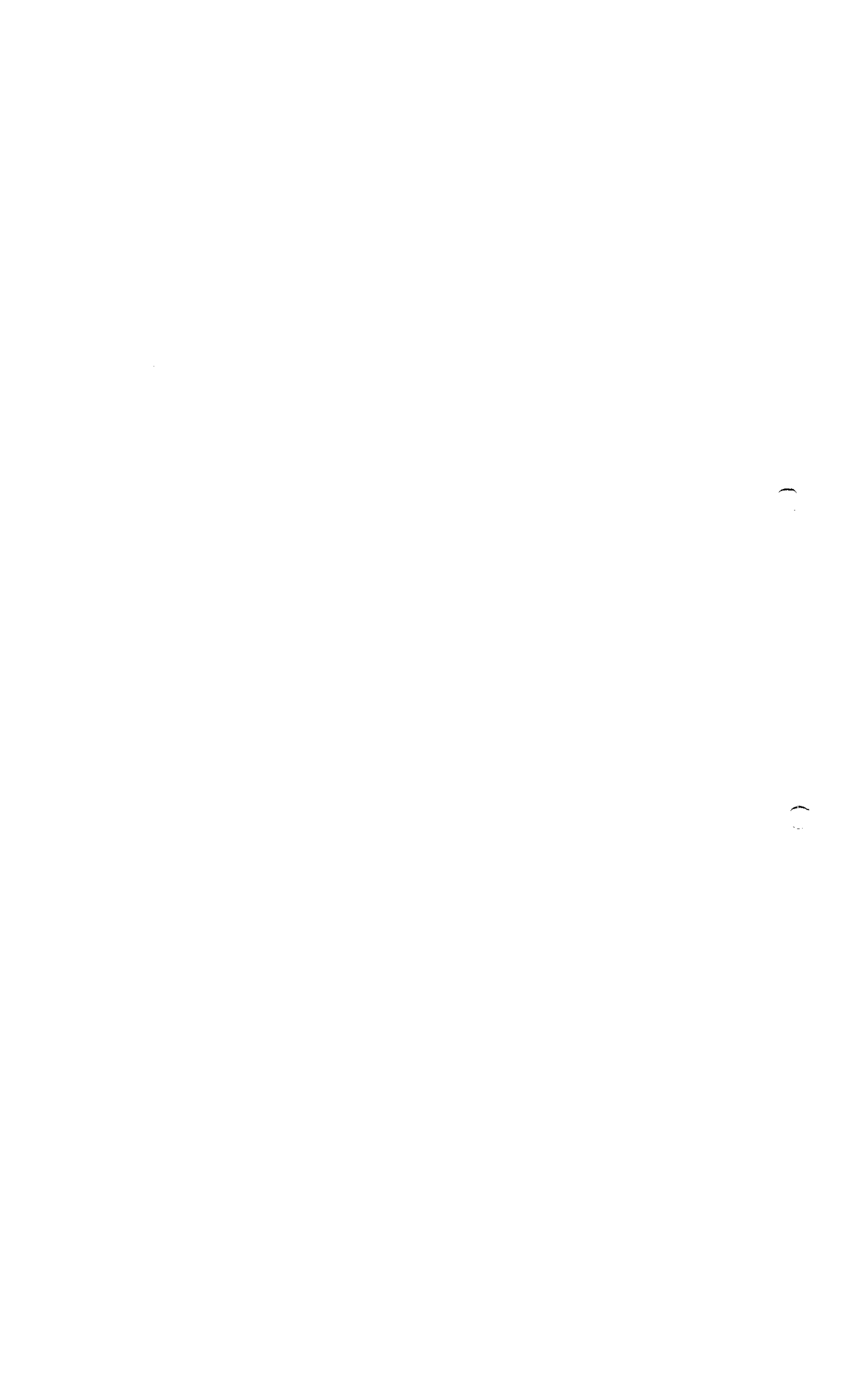
3.3.4.2 Contenido de formaldehído residual

3.3.4.2.1 Panorama

Como el contenido de formaldehído residual de los monovalentes del tipo 1, 2 o 3 es un análisis cuantitativo, las características estudiadas fueron la linealidad, la exactitud y la precisión (precisión intermedia y repetibilidad).

- Linealidad y exactitud: 3 operadores independientes realizaron 3 corridas de manera independiente, en 3 días diferentes. Cada corrida incluyó una gama de 5 concentraciones diferentes de formaldehído de la muestra que se va a analizar.
- Precisión intermedia: se llevaron a cabo 3 corridas en condiciones de precisión intermedia: cada corrida se llevó a cabo de manera independiente utilizando el mismo método, en una muestra primaria homogénea, en el mismo laboratorio y la realizaron 3 operadores en días diferentes. Para la repetibilidad se llevaron a cabo 6 corridas de manera independiente, en el mismo laboratorio, con el mismo equipo y el mismo operador en dos días consecutivos.

Se presenta un resumen de la validación en la tabla 78.



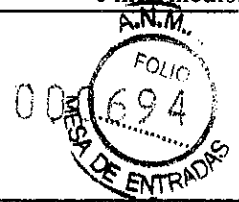


Tabla 78: Contenido de formaldehído residual, resumen de validación

Características	Criterios de aceptación	Resultados
Linealidad	$P_{\text{linealidad}} < 0,01$ $P_{\text{desviación de la linealidad}} > 0,05$	Después del ajuste lineal en una escala doble logarítmica de Y = cantidad medida respecto a X = dilución teórica, se observa la siguiente relación: $Y = 1,84 + 1,04 X$ Coeficiente de correlación lineal: $R^2 = 0,9963$. Rango de linealidad: [30 – 142] $\mu\text{g/mL}$.
Exactitud	La recuperación porcentual promedio calculada para los 5 niveles teóricos de concentración está incluida entre el 90% y el 110%.	La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza del 95 % son los siguientes: 101% [97 % - 103%].
Precisión	El intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia es menor o igual que $x/\pm 1,2$.	Media general: 10,01 $\mu\text{g/mL}$. Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para 1 corrida con 1 medición: $\pm 0,036$ (forma logarítmica) correspondiente a $x/\pm 1,09$ en forma aritmética.

3.3.4.2.2 Resultado

Los datos analizados son concentraciones de formaldehído expresadas en $\mu\text{g/mL}$. Se presentan en las tablas siguientes.

- Linealidad

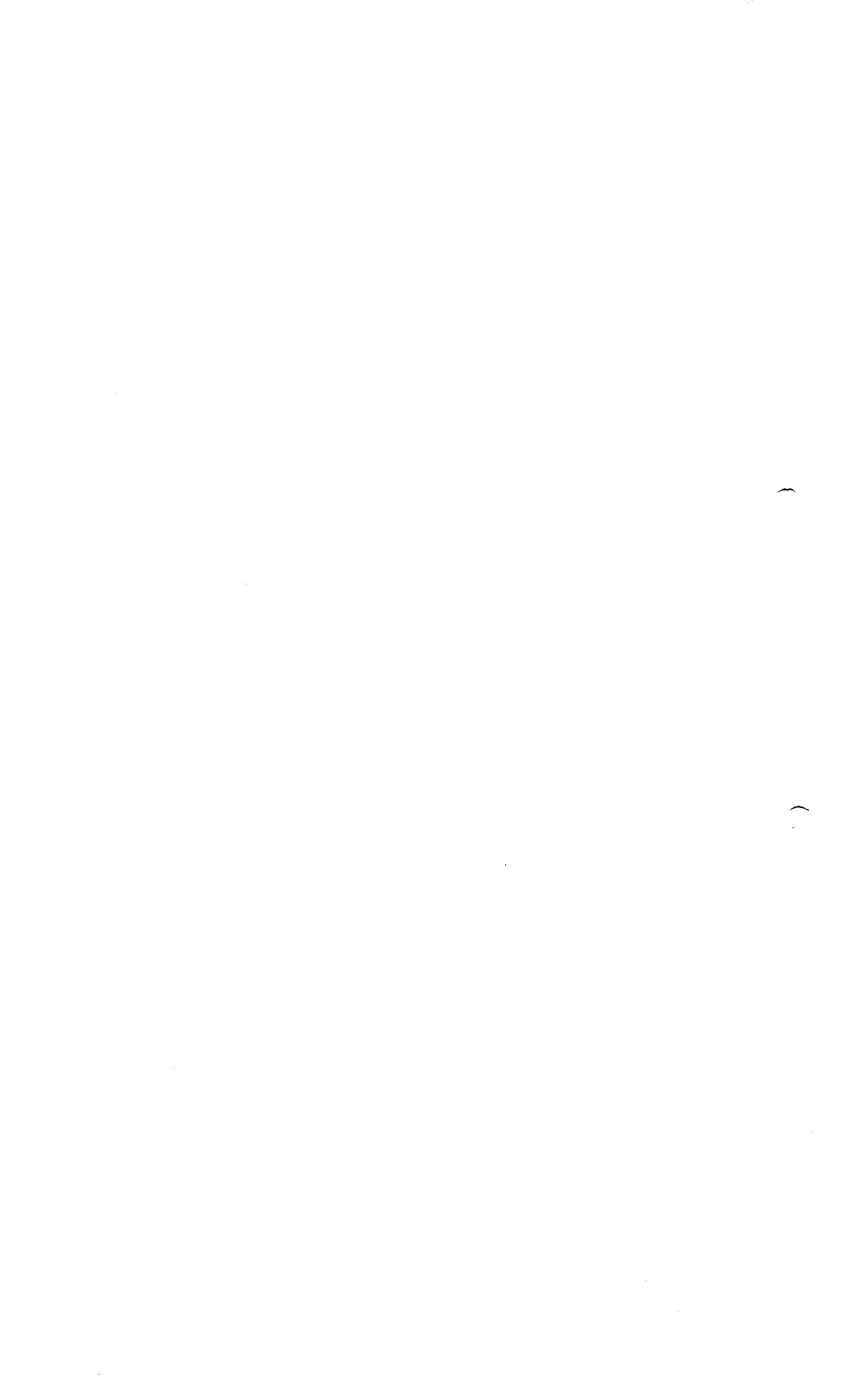
Los resultados obtenidos para la validación de la linealidad se presentan en la tabla 79

Tabla 79: Concentración de formaldehído en la muestra ($\mu\text{g/mL}$)

Volumen (mL)	Grupo 1 ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo 2 ($\mu\text{g/mL}$)	Grupo 3 ($\mu\text{g/mL}$)
0,50	36,33	33,78	30,90
0,75	54,10	52,48	49,18
1,00	72,93	70,50	65,30
1,50	108,10	105,55	104,45
1,75	125,18	123,30	125,83

La prueba de Cochran muestra que las varianzas son homogéneas.

El análisis de varianza muestra que existe una dependencia lineal entre las concentraciones teóricas (en expresión logarítmica) y las concentraciones medidas (en expresión logarítmica).



La ecuación de la recta de regresión presentada en la figura 12 es la siguiente:

$$Y = (1,8424 \pm 0,0107) + (1,0441 \pm 0,0540) \cdot X$$

Donde:

X: concentración teórica (log (µg/mL)).

Y: concentración medida (log (µg/mL)).

Coefficiente de correlación lineal: $R^2 = 0,9963$.

Rango de linealidad: [30 – 142] µg/mL.



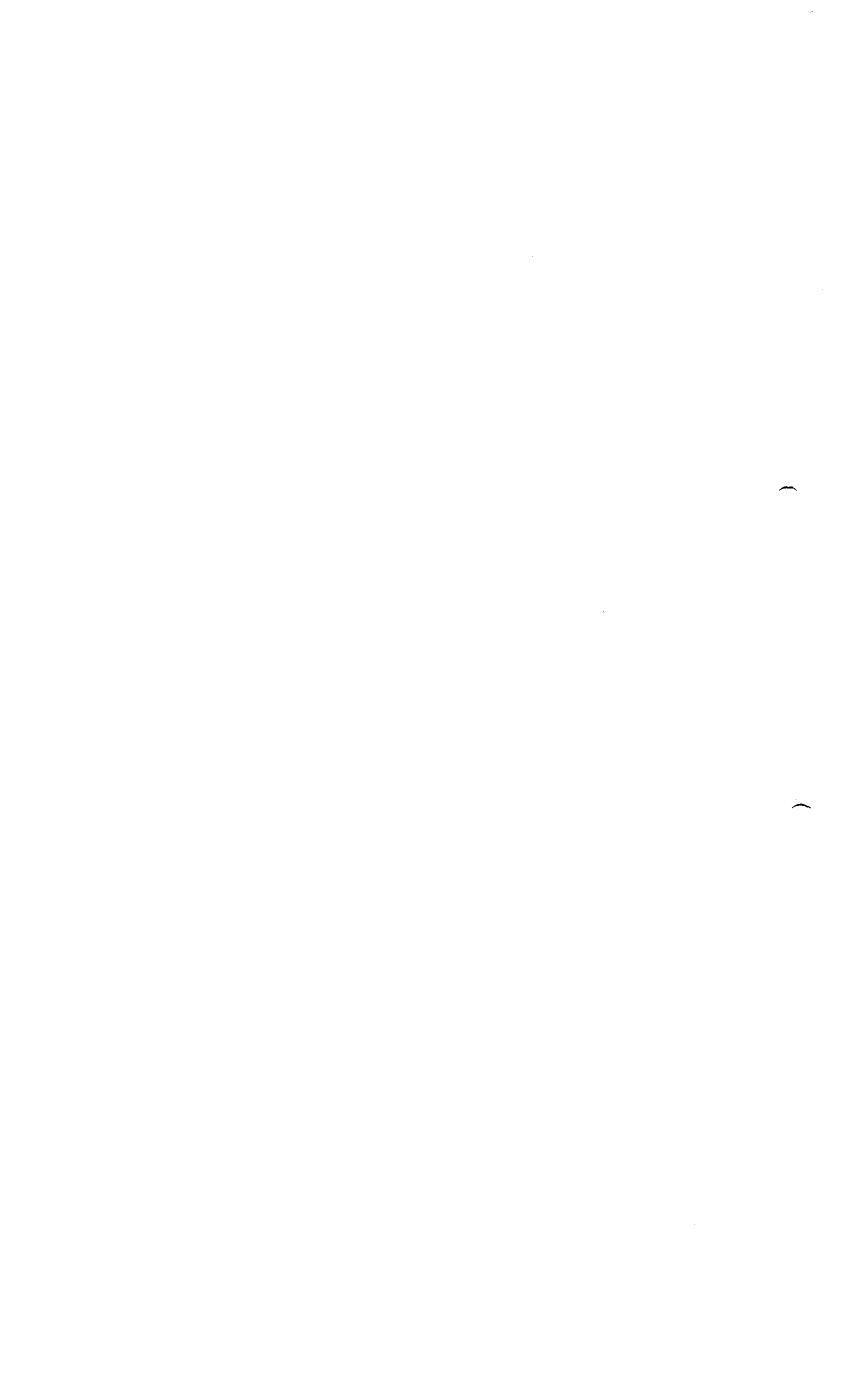
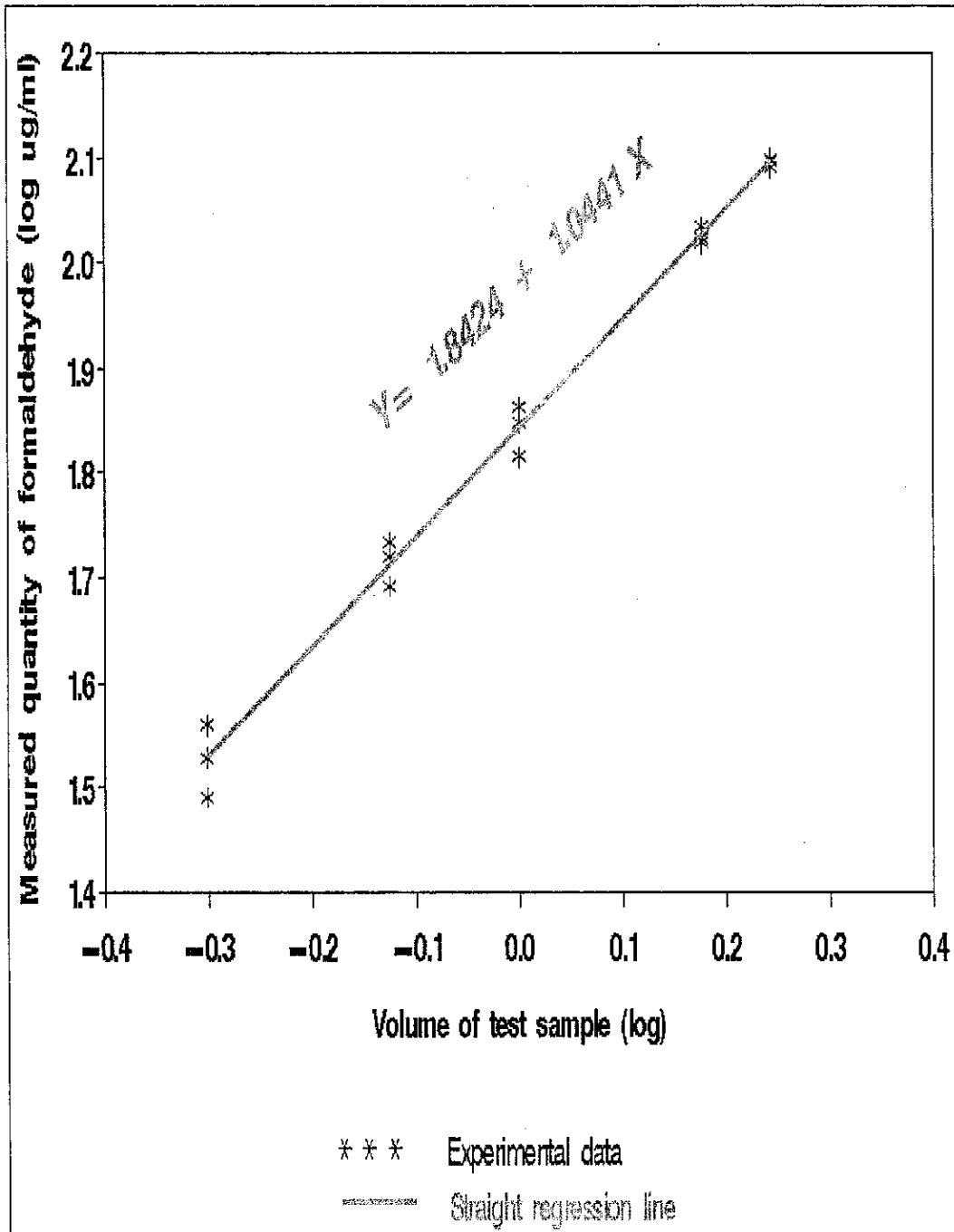
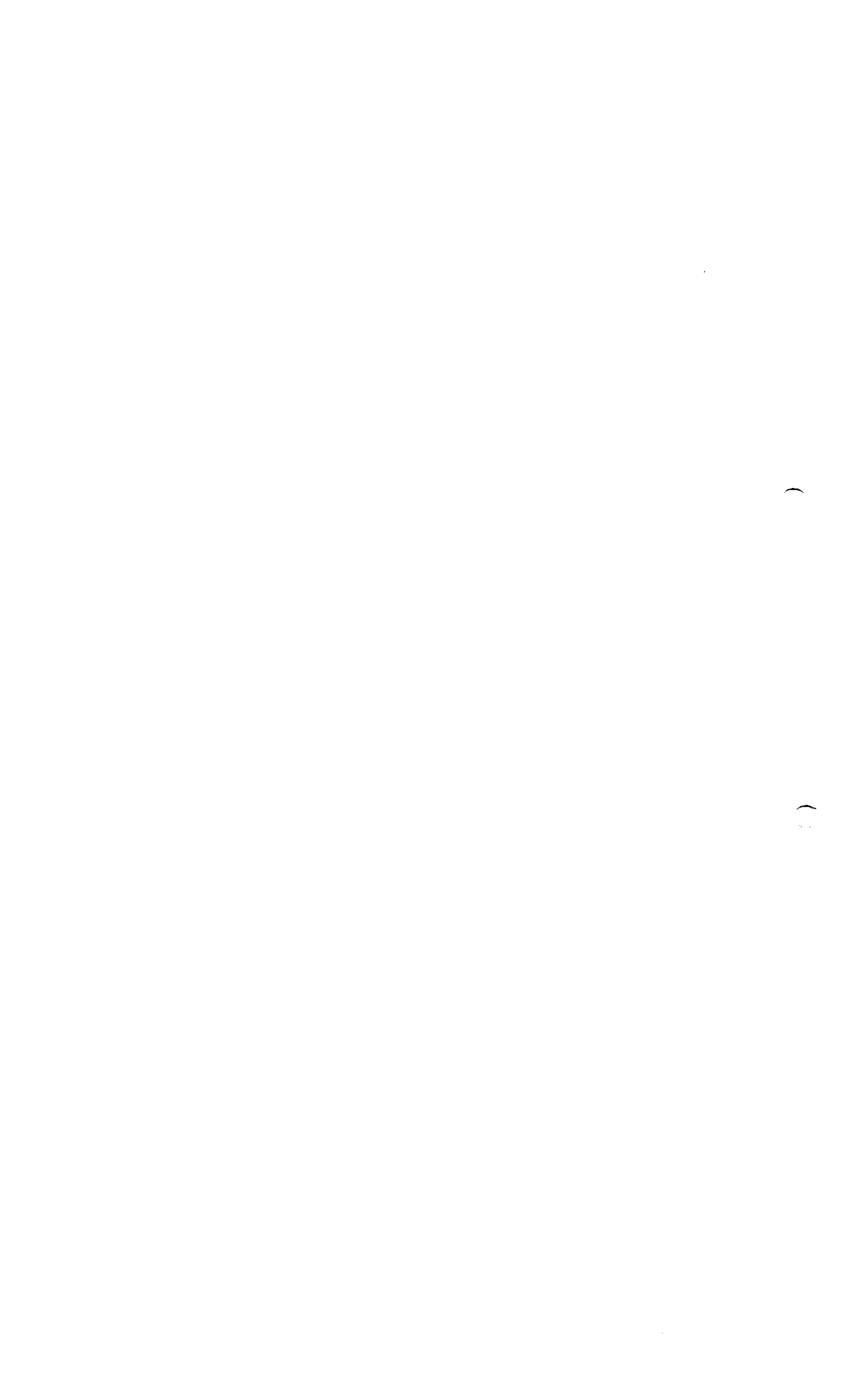




Figura 12: Concentración de formaldehído en la muestra (µg/mL)







- Exactitud

Se calcula la relación entre el contenido de formaldehído en función de los diferentes niveles de dilución y el contenido para el volumen de 1 mL para cada grupo. La recuperación porcentual se obtiene al expresar esta relación frente al factor de dilución teórico. Los resultados se presentan en la tabla 80.

Tabla 80: Factor de concentración calculado a partir del ensayo

Factor de dilución teórico	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
0,50	0,50	0,48	0,47
0,75	0,74	0,74	0,75
1,50	1,48	1,50	1,60
1,75	1,72	1,75	1,93

La prueba de Cochran muestra que las varianzas son homogéneas.

El análisis de varianza muestra la equivalencia de las medias entre niveles.

La recuperación porcentual promedio y sus límites de confianza del 95 % se describen en la tabla 81.

Tabla 81: Recuperación porcentual promedio

Recuperación porcentual	Límites de confianza del 95 %
100,2%	[97,5-102,9] %

- Precisión

Los resultados obtenidos para la precisión se presentan en la tabla 82.

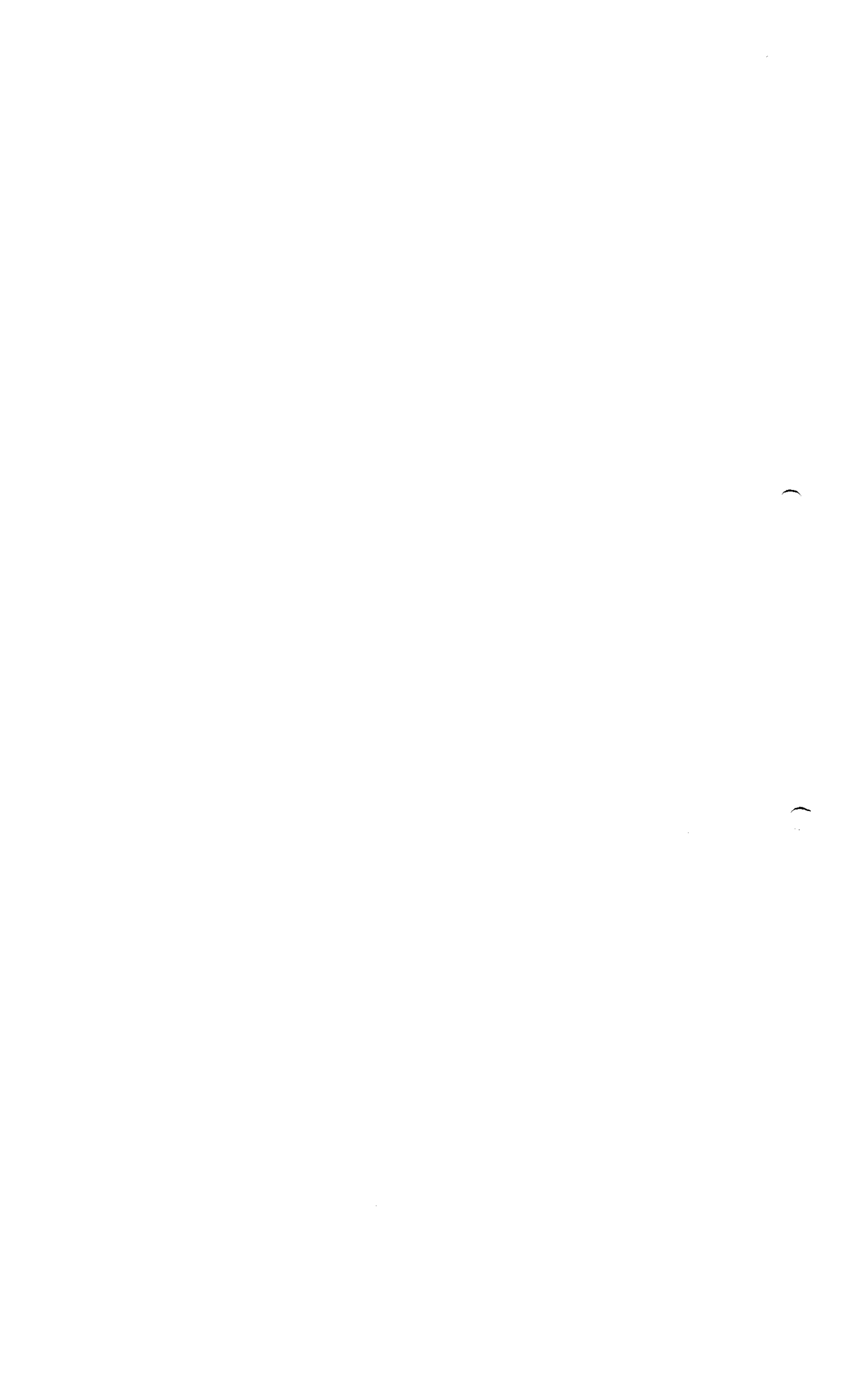
Tabla 82: Concentración de formaldehído medida en la vacuna (µg/mL)^a

Grupo 1 (µg/mL)	Grupo 2 (µg/mL)	Grupo 3 (µg/mL)
73,21	70,28	70,12
71,76	72,28	70,83
73,21	70,13	72,79
73,80	67,10	65,45
72,73	70,93	65,57
73,53	70,12	72,66

^a Todos los cálculos se realizan con logaritmos, dado que los datos siguen una distribución logarítmica normal.

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los tres grupos son homogéneas.

En la tabla 83 se presentan las características de repetibilidad y precisión intermedia, y el intervalo de confianza del 95 % para una corrida y una medición que se realizan de manera habitual.

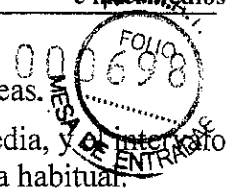


Tabla 83: Características de repetibilidad y precisión intermedia

Características	Varianza	Desviación estándar	Intervalo de confianza del 95 % para 1 corrida con 1 medición
Características de repetibilidad	0,000189	0,014	/
Características de precisión intermedia	0,000289	0,017	± 0,036 esto es, x/: 1,09 µg/dosis en forma aritmética.

El intervalo de confianza del 95 % cumple el criterio de aceptación (x/: 1,2), y por tanto el método es preciso.

3.3.4.2.3 Conclusión

El método es lineal en el rango: [30-142] µg/dosis de formaldehído, en una escala doble logarítmica.

La exactitud se demuestra en el mismo rango, con una recuperación promedio del 100 %.

El método es preciso, dado que el intervalo de confianza de la precisión intermedia es x/: 1,09 para 1 corrida con 1 medición que se realizan de manera habitual.

El método es válido para cuantificar el formaldehído residual.

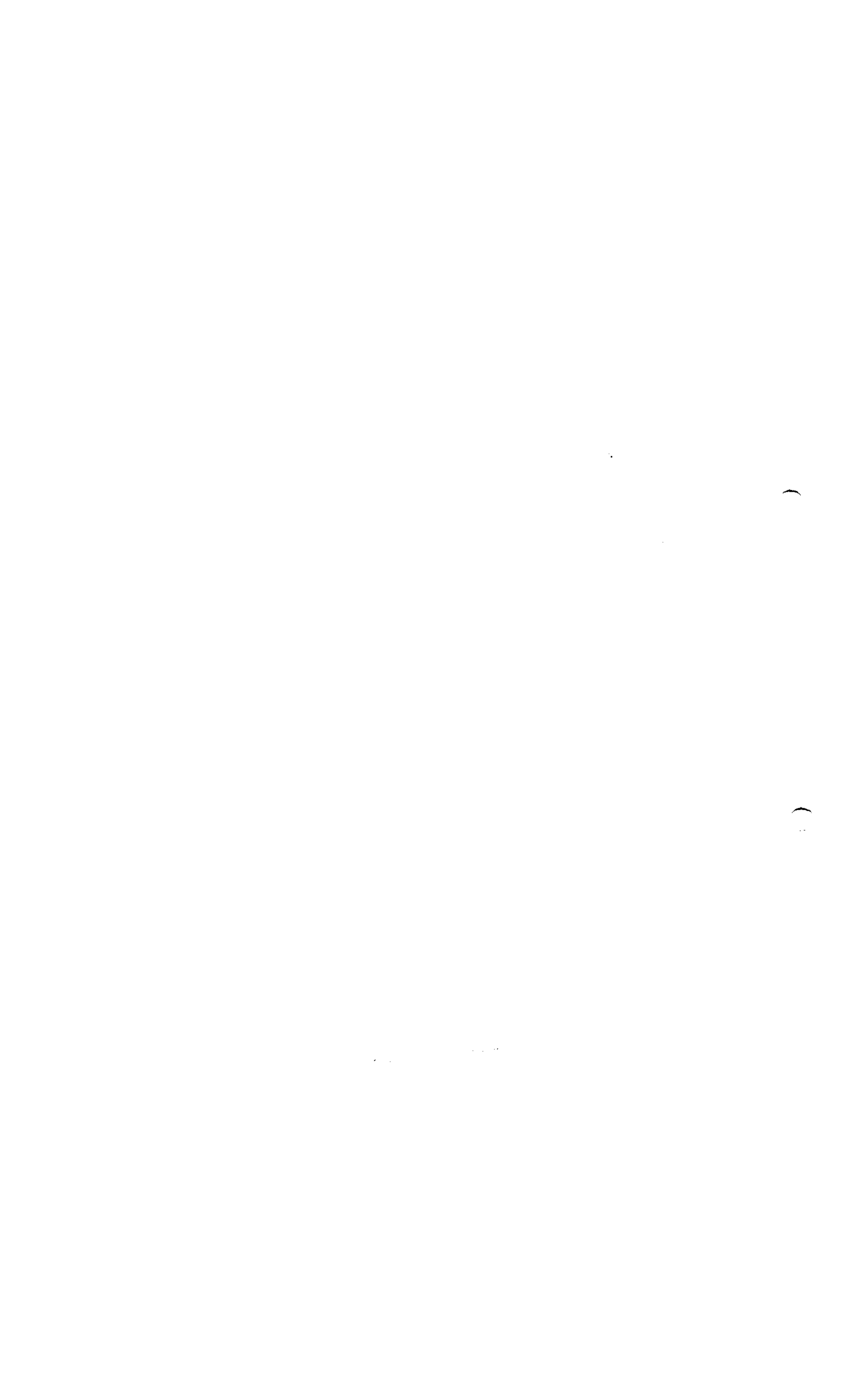
3.3.4.3 Cinética de inactivación

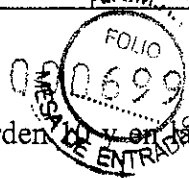
3.3.4.3.1 Panorama

La cinética de inactivación se basa en la prueba de concentración de poliovirus. Como el procedimiento es un análisis cuantitativo, la única característica estudiada fue la precisión (repetibilidad y precisión intermedia). La especificidad se estudió ya durante la validación del procedimiento de identificación de poliovirus en la vacuna antipoliomielítica inactivada (vea el capítulo 3.3.2.1).

- Precisión intermedia: se realizaron 3 análisis de forma independiente con el mismo método, en una muestra primaria homogénea, en el mismo laboratorio, en 3 días y a cargo de un operador diferente cada día.
- Repetibilidad: dentro de cada grupo, se llevaron a cabo 6 análisis a cargo del mismo operador.

Las concentraciones de poliovirus se determinan durante la cinética de inactivación en la muestra del día 0 (antes de la adición de formaldehído), y a las 24 horas, 48 horas, 72 horas y 96 horas (después de la adición de formaldehído) inoculando diluciones sucesivas de células Hep-2 y examinando el efecto citopático.





Los títulos se expresa en $DICC_{50}/mL$.

En las muestras del día 0, 24 horas y 48 horas se llevan a cabo diluciones de orden 10. En las muestras de 48 horas, 72 horas y 96 horas se llevan a cabo diluciones de orden 4.

El procedimiento se validó en:

- La muestra "día 0" para diluciones de orden 10.
- La muestra "48 horas" para diluciones de orden 4 (de una primera dilución a 1/2).

Para las muestras de 72 horas y 96 horas, se observó la ausencia de efecto citopático para la primera dilución (1/2).

Se presenta un resumen del procedimiento de validación en la tabla 84.

Tabla 84: Cinética de inactivación, resumen del procedimiento de validación

Características	Criterios de aceptación	Resultados
Precisión	Sin límite asignado	Intervalo de confianza del 95 % de la precisión intermedia para 1 serie con 1 duplicado: - Muestra "día 0": $\pm 0,39 \log_{10} DICC_{50}/mL$. - Muestra "48 h": $\pm 1,30 \log_{10} DICC_{50}/mL$.

3.3.4.3.2 Resultado

En la tabla 85 se presentan los resultados, las concentraciones del virus de la poliomielitis expresadas en $\log_{10} DICC_{50}/mL$.

Tabla 85: Concentraciones del virus de la poliomielitis ($\log_{10} DICC_{50}/mL$)

Grupo 1 ($\log_{10} DICC_{50}/mL$)	Grupo 2 ($\log_{10} DICC_{50}/mL$)	Grupo 3 ($\log_{10} DICC_{50}/mL$)
Muestra día 0 (diluciones de 10 veces)		
9,9	9,6	9,7
9,7	9,9	9,6
10,0	9,9	9,7
10,1	9,6	9,8
10,1	9,8	9,9
9,9	9,5	9,8
Muestra 48 horas (diluciones de 4 veces)		
1,8	2,7	3,1
1,8	2,2	3,5
2,5	2,2	3,3
2,2	2,1	3,1
2,0	2,4	3,0
2,5	2,2	3,2

La prueba de Cochran muestra que las varianzas de los tres grupos son homogéneas.

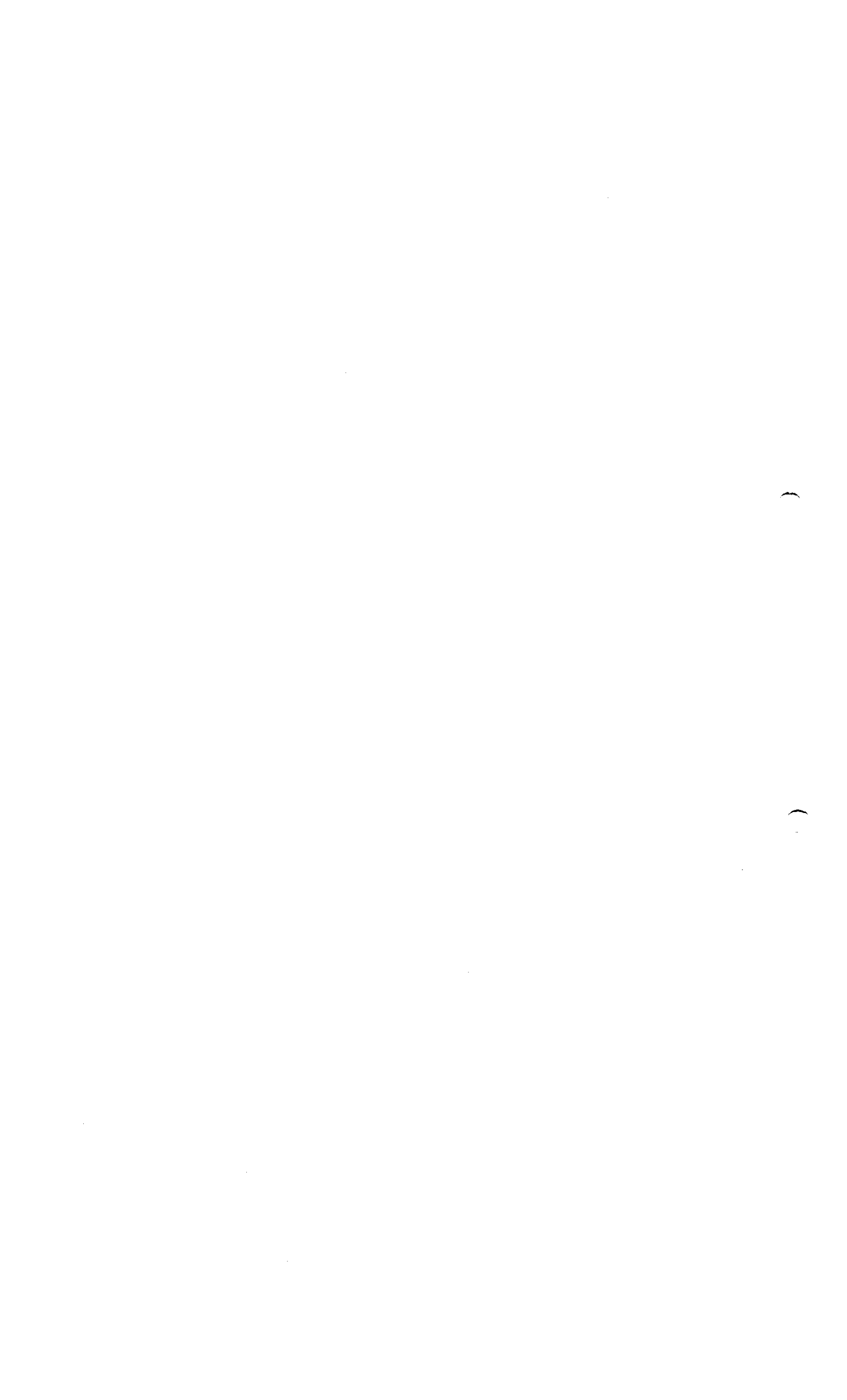




Tabla 86: Resultados estadísticos de la evaluación de la repetibilidad y precisión intermedia para la cinética de inactivación

	Desviación estándar	Coficiente de variación	Intervalo de confianza del 95 %
Muestra día 0 (diluciones de 10 veces)			
Características de repetibilidad	0,15	1,5%	/
Características de precisión intermedia	0,18	1,9%	±0.39
Muestra 48 horas (diluciones de 4 veces)			
Características de repetibilidad	0,25	9,7%	/
Características de precisión intermedia	0,62	24,2%	±1.30

3.3.4.3 Conclusión

- Muestra “día 0”: la repetibilidad y la precisión intermedia son aceptables.
- Muestra “48 horas”: la repetibilidad y la precisión intermedia son aceptables aunque las características son elevadas. La cinética de inactivación se estudia en su conjunto y los criterios de aceptación están basados en el valor de la pendiente cinética y no en los títulos individuales. La precisión del procedimiento se considera satisfactoria.

Por lo tanto, el procedimiento es válido para medir las concentraciones del virus de la poliomielitis durante la cinética de inactivación del monovalente de tipo 1, 2 y 3.

3.3.4.4 Inactivación efectiva

3.3.4.4.1 Panorama

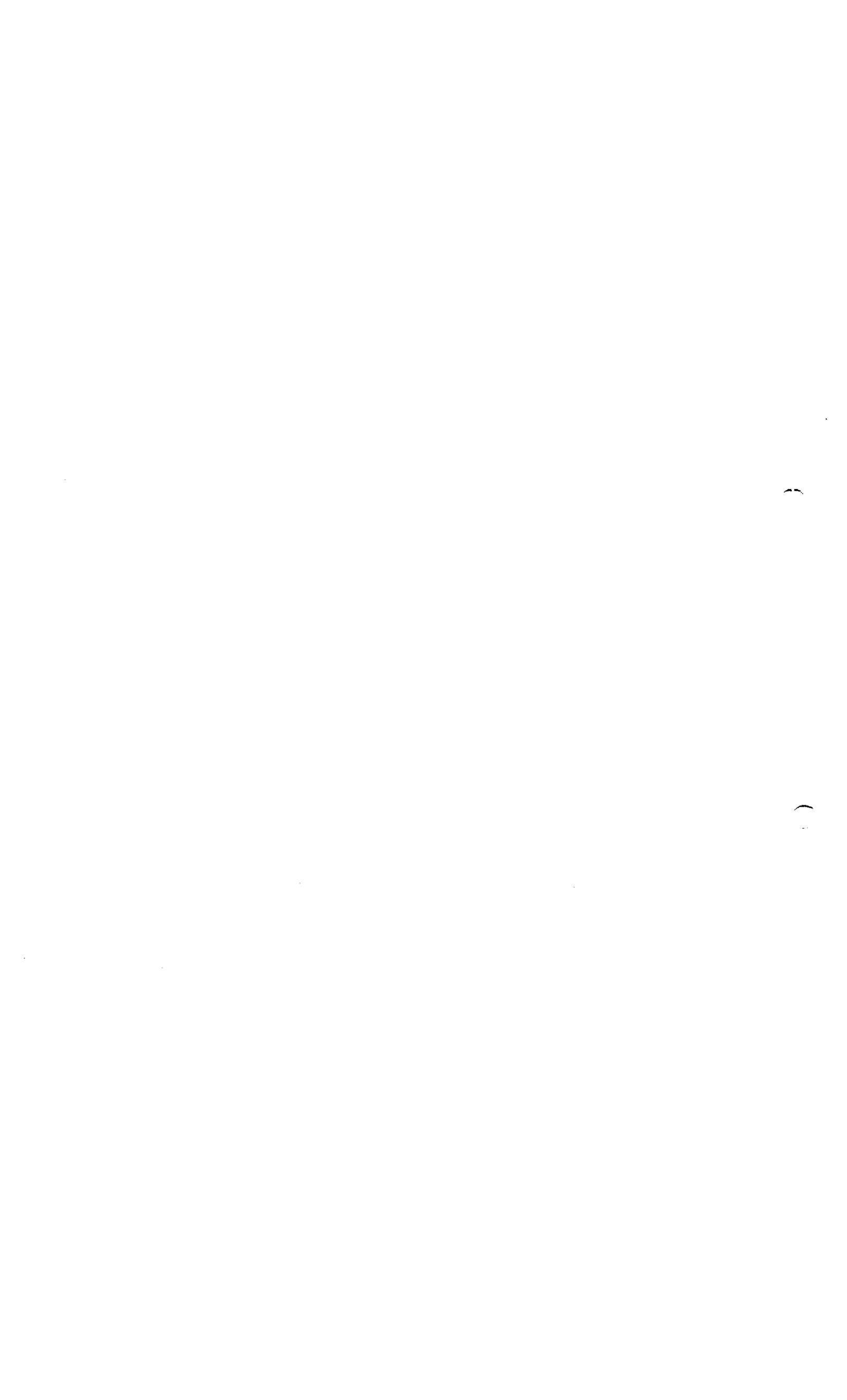
La validación se ha llevado a cabo en el trivalente purificado a granel.

El objeto del presente estudio es determinar la cantidad mínima de virus infeccioso de cada tipo que se puede detectar en las condiciones de la prueba de inactivación efectiva. Se inoculan diferentes cantidades de virus infeccioso en células primarias de riñón de mono para una primera fase de amplificación de 21 días, durante los cuales se recogen líquidos sobrenadantes los días 7, 14 y 21. Los líquidos sobrenadantes sin efecto citopatógeno (CPE), característico del virus de la poliomielitis, se inoculan a células primarias de riñón de mono diferentes para una segunda fase de amplificación de 14 días.

Debido a que el procedimiento es una prueba de límites, la única característica estudiada fue el límite de detección.

Se llevaron a cabo 6 experimentos independientes con 6 operadores diferentes en días diferentes. Para cada experimento se diluyó la suspensión viral de 10^{-6} a 10^{-11} .

Se presenta un resumen del procedimiento de validación en la tabla 87.



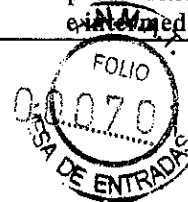


Tabla 87: Inactivación efectiva, resumen del procedimiento de validación

Características	Criterios de aceptación	Resultados
Límite de detección	Última respuesta positiva detectada.	Tipo 1: LD = 10 ^{-7,7} . Tipo 2: LD = 10 ^{-7,2} . Tipo 3: LD = 10 ^{-7,3} .

3.3.4.4.2 Resultados

El límite positivo para los 6 experimentos y para cada tipo se resume en la tabla 88.

El valor indicado es la última dilución positiva, esto es, la última dilución para la que se detectan modificaciones citopatológicas.

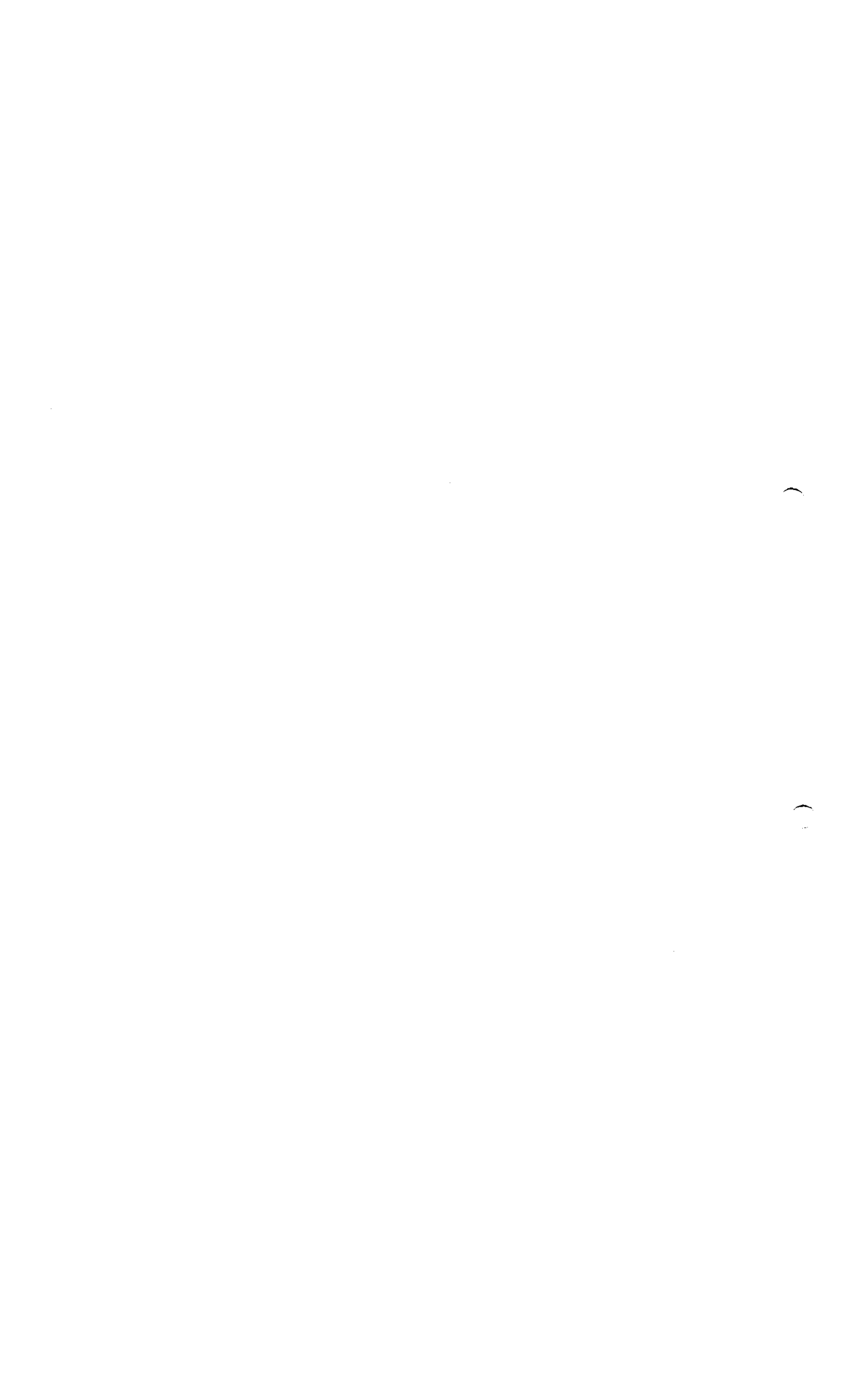
Tabla 88: Resultados de los límites positivos

Experimento	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
1	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
2	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
3	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
4	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
5	10 ⁻⁸	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷
6	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷

Los resultados se resumen en la tabla 89.

Tabla 89: Resumen de los límites positivos

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Media de las respuestas	-7,67	-7,17	-7,33
Desviación estándar de las respuestas	0,52	0,41	0,52
Intervalo de confianza del 95% de la media	[-8,21 ; -7,12]	[-7,60 ; -6,74]	[-7,88 ; -6,79]





3.3.4.4.3 Conclusión

Se establecen límites de detección:

- Para el tipo 1 a $10^{-7,7}$ [$10^{-8,2}$; $10^{-7,1}$].
- Para el tipo 2 a $10^{-7,2}$ [$10^{-7,6}$; $10^{-6,7}$].
- Para el tipo 3 a $10^{-7,3}$ [$10^{-7,9}$; $10^{-6,8}$].





3.4 Análisis de lotes

De la tabla 90 a la tabla 92 se presenta información de tres lotes industriales recientes de los productos intermedios del monovalente (células de control, sobrenadantes de las células de control, cosecha viral única, suspensión viral purificada concentrada y monovalentes). Los resultados se presentan de la tabla 93 a la tabla 107.

3.4.1 Genealogía de los lotes

Tabla 90: Genealogía del monovalente tipo 1

	Número de lote y fecha de elaboración		
	Tipo I (Mahoney)		
Banco de células de trabajo Vero	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002
Lote de siembra de trabajo del poliovirus	FA159761 09 sep 2003	FA159761 09 sep 2003	FA159761 09 sep 2003
Suspensión viral purificada y concentrada y cosecha única	FA334403 25 feb 2009	FA334403 25 feb 2009	FA334562 13 mar 2009
Monovalente	FA343588 06 abr 2009	FA343588 06 abr 2009	FA346110 27 abr 2009
Trivalente concentrado*	FA369189 29 oct 2009	FA383176 26 mar 2010	FA387046 26 abr 2010

* La información y los resultados se presentan en la sección 3.2.S.4.4 Análisis de lotes.



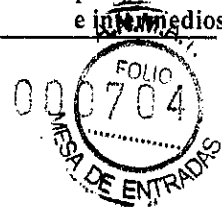


Tabla 91: Genealogía del monovalente tipo 2

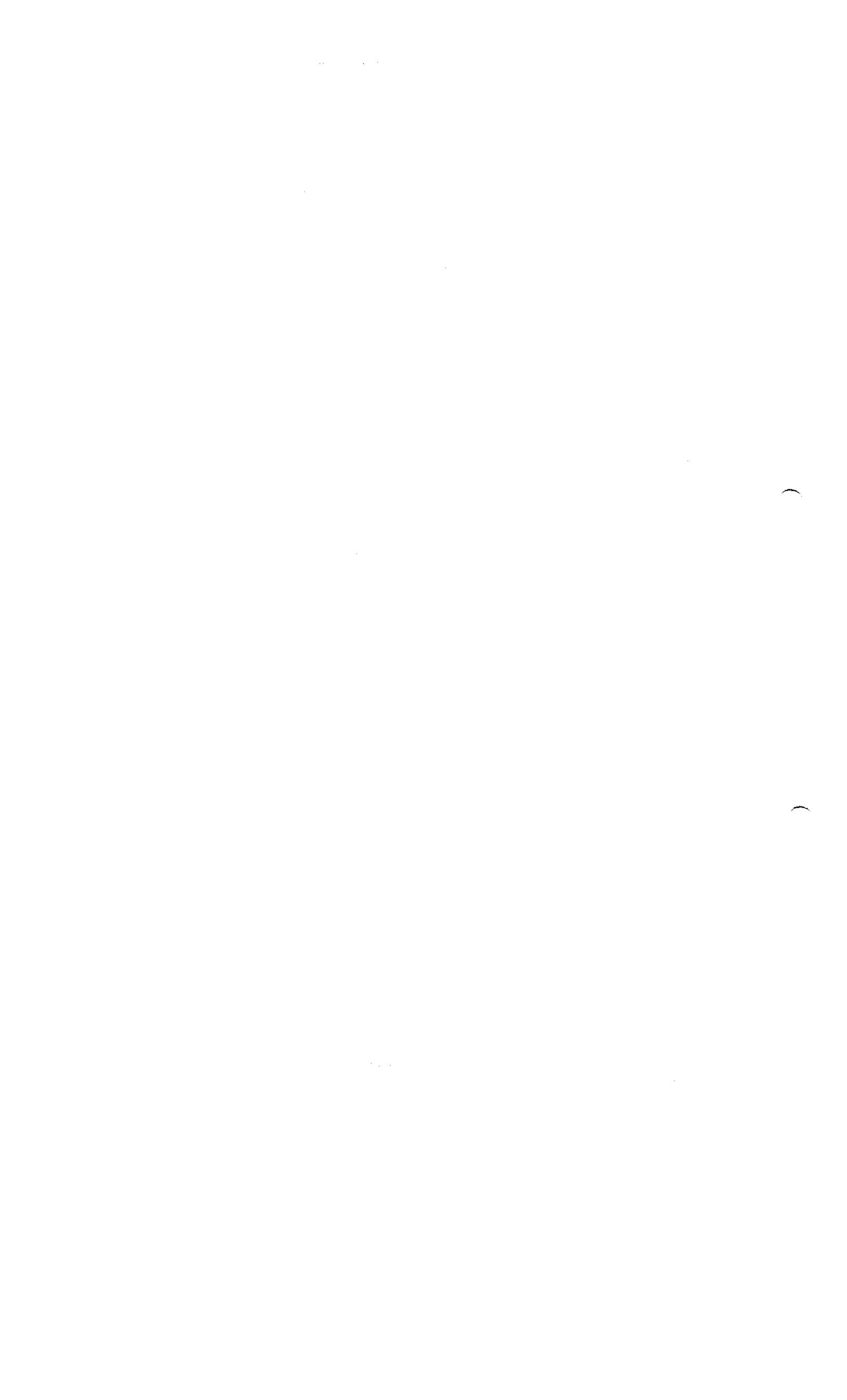
	Número de lote y fecha de elaboración		
	Tipo 2 (MEF-1)		
Banco de células de trabajo Vero	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002
Lote de siembra de trabajo del poliovirus	FA189575 05 nov 2004	FA189575 05 nov 2004	FA091251 16 oct 2001
Suspensión viral purificada y concentrada y cosecha única	FA334188 14 ene 2009	FA334297 14 ene 2009	FA334264 21 ene 2009
Monovalente	FA341042 16 mar 2009	FA341042 16 mar 2009	FA341042 16 mar 2009
Trivalente concentrado.*	FA369189 29 oct 2009	FA383176 26 mar 2010	FA387046 26 abr 2010

* La información y los resultados se presentan en la sección 3.2.S.4.4 Análisis de lotes.

Tabla 92: Genealogía del monovalente tipo 3

	Número de lote y fecha de elaboración		
	Tipo 3 (Saukett)		
Banco de células de trabajo Vero	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002	FA106611 29 abr 2002
Lote de siembra de trabajo del poliovirus	FA225492 13 dic 2005	FA225492 13 dic 2005	FA225492 13 dic 2005
Suspensión viral purificada y concentrada y cosecha única	FA334373 20 feb 2009	FA334299 04 feb 2009	FA334316 11 feb 2009
Monovalente	FA345222 20 abr 2009	FA342935 30 mar 2009	FA342935 30 mar 2009
Trivalente concentrado*	FA369189 29 oct 2009	FA383176 26 mar 2010	FA387046 26 abr 2010

* La información y los resultados se presentan en la sección 3.2.S.4.4 Análisis de lotes.





3.4.2 Análisis de lotes

Tabla 93: Resultados del análisis de lotes para las células de control: producción de los lotes de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334403	FA334562
Observación	Ausencia de efecto citopático debido a agentes extraños.	Sin efecto citopático.	Sin efecto citopático.
Prueba de virus hemadsorbentes	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.
Identificación de células de simio	Identificación positiva.	Positivo.	Positivo.

Tabla 94: Resultados del análisis de lotes para los sobrenadantes de las células de control: Producción de los lotes de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334403	FA334562
Prueba de agentes extraños utilizando células: - Línea celular continua Vero - Células diploides humanas MRC-5 - Células primarias de riñón de mono	Ausencia de efecto citopático para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> por epifluorescencia en cultivo celular	No se detectó <i>Mycoplasma</i> por epifluorescencia en cultivo celular.	Cumple.	Cumple.

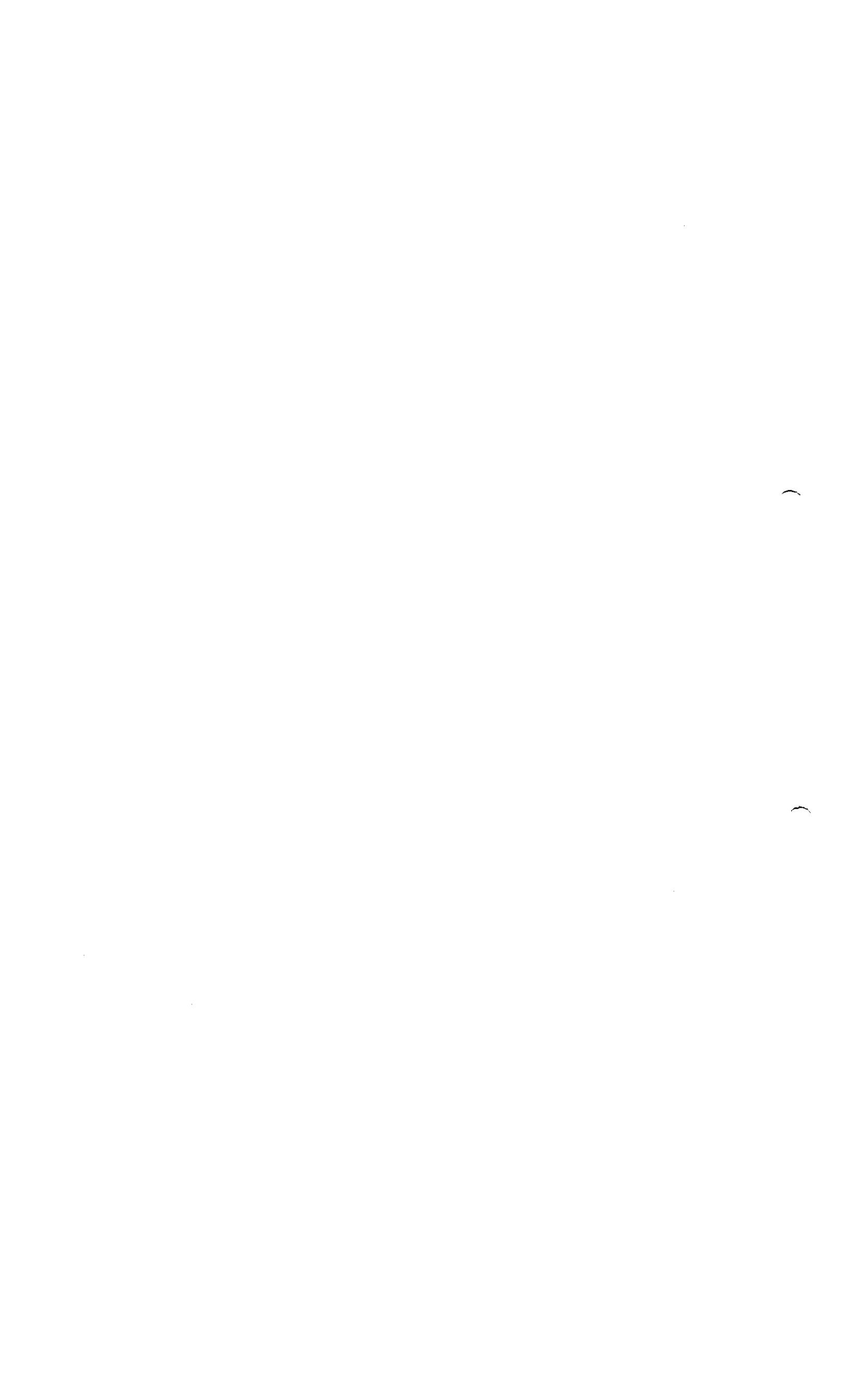




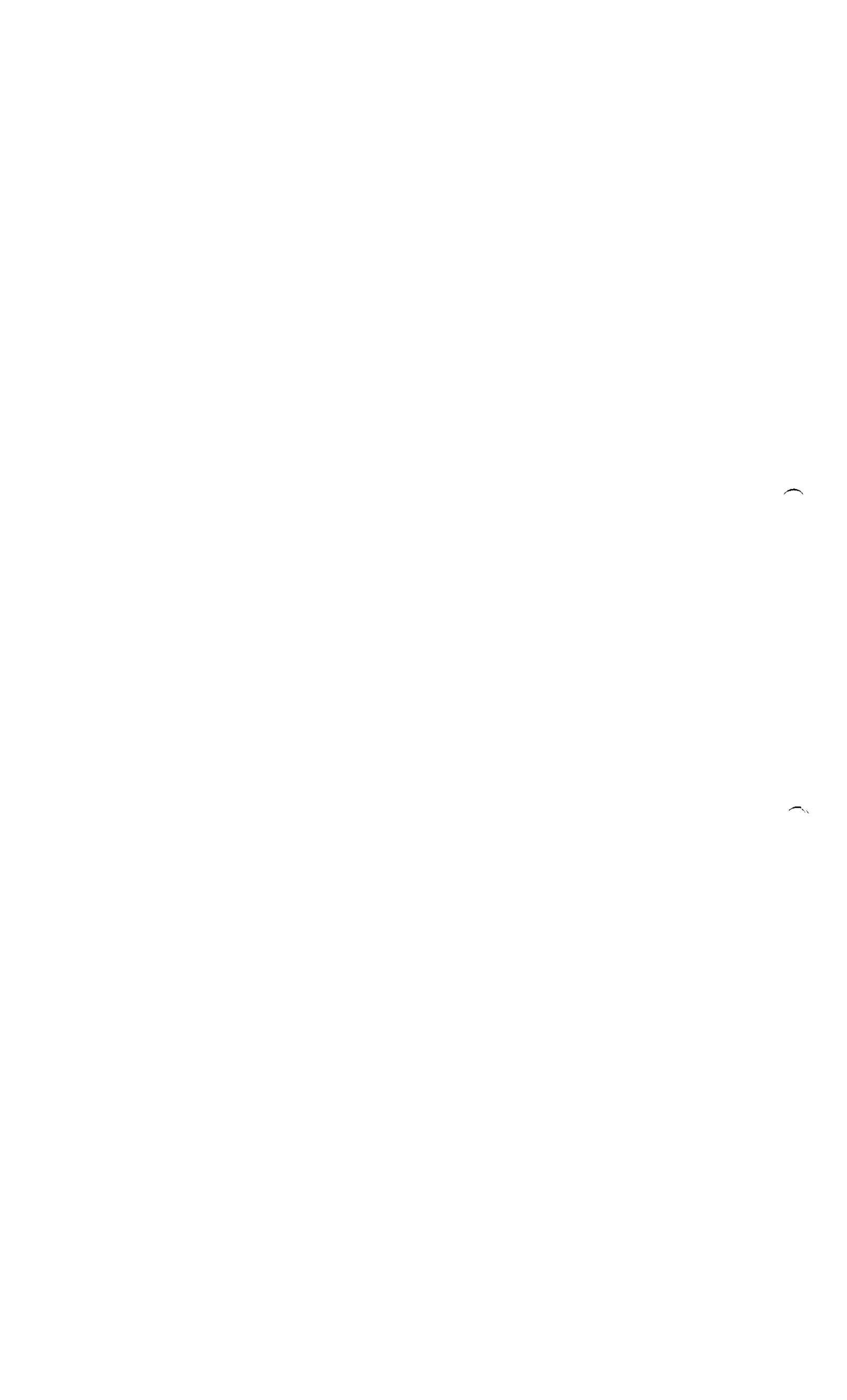
Tabla 95: Resultados del análisis de lotes para la cosecha viral única: producción de los lotes de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334403	FA334562
Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)	Positivo: poliovirus tipo 1.	Positivo.	Positivo.
Concentración de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)*	$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL	10 ^{9,00}	10 ^{8,83}
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple.

* Método de cálculo utilizado: Spearman y Karber.

Tabla 96: Resultados del análisis de lotes para la producción de suspensión viral purificada y concentrada de los lotes de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334403	FA334562
Contenido proteico	Para el cálculo del índice de pureza (µg/mL).	122,36	81,04
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	15 550	10 203
Pureza (actividad específica)	Tipo 1 < 0,027 µg de proteína/UD.	0,008	0,008
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.



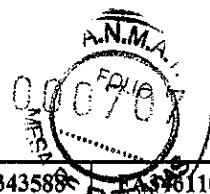


Tabla 97: Resultados del análisis de lotes para el monovalente de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA343588	FA3436110
Contenido proteico	Para el cálculo del índice de pureza (ng/mL).	13 428,47	16 801,72
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	1506	1520
Pureza	≤50 ng de proteína/UD.	9	11
Contenido de formaldehído residual	80 ± 30 µg/mL	89	89
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.
Cinética de inactivación (DICC ₅₀ /mL) T 0 T 24 h T 48 h T 72 h T 96 h	El título infeccioso disminuye de forma lineal.	Cumple.	Cumple.
Cálculo de la pendiente (T0, T24h, T48h)	Tipo 1: dentro de -0,1187 y -0,1758.	-0,1396	-0,1375
Prueba de inactivación efectiva: Día 9 Día 12	Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación. Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación.	Cumple. Cumple.	Cumple. Cumple.

Tabla 98: Resultados del análisis de lotes para las células de control: producción de los lotes de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334188	FA334264	FA334297
Observación	Ausencia de efecto citopático debido a agentes extraños.	Sin efecto citopático.	Sin efecto citopático.	Sin efecto citopático.
Prueba de virus hemadsorbentes	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.
Identificación de células de simio	Identificación positiva.	Positivo.	Positivo.	Positivo.



Tabla 99: Resultados del análisis de lotes para los sobrenadantes de las células de producción de los lotes de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334188	FA334264	FA334297
Prueba de agentes extraños con células: - Línea celular continua Vero - Células diploides humanas MRC-5 - Células primarias de riñón de mono	Ausencia de efecto citopático para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> por epifluorescencia en cultivo celular	No se detectó <i>Mycoplasma</i> por epifluorescencia en cultivo celular.	Cumple.	Cumple.	Cumple.

Tabla 100: Resultados del análisis de lotes para la cosecha viral única: producción de los lotes de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334188	FA334264	FA334297
Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)	Positivo: poliovirus tipo 2.	Positivo.	Positivo.	Positivo.
Concentración de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)*	$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL.	$10^{8,87}$	$10^{8,93}$	$10^{8,90}$
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i>	Cumple.	Cumple.	Cumple.

* Método de cálculo utilizado: Spearman y Karber.

Tabla 101: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334188	FA334264	FA334297
Contenido proteico	Para calcular el índice de pureza ($\mu\text{g}/\text{mL}$).	37,33	67,60	47,74
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para calcular el índice de pureza (UD/mL).	1122	2175	1273
Pureza (actividad específica).	Tipo 2 $< 0,0875 \mu\text{g}$ de proteína/UD.	0,0333	0,0311	0,0375
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.	Cumple.





Tabla 102: Resultados del análisis de lotes para el monovalente de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA341042
Contenido proteico	Para calcular el índice de pureza (ng/mL).	28 747,42
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para calcular el índice de pureza (UD/mL).	1011
Pureza	≤50 ng de proteína/UD.	28
Contenido de formaldehído residual	80 ± 30 µg/mL	88
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.
Cinética de inactivación (DICC ₅₀ /mL) T 0 T 24 h T 48 h T 72 h T 96 h	El título infeccioso disminuye de forma lineal.	Cumple.
Cálculo de la pendiente (T0, T24h, T48h)	Tipo 2: dentro de -0,0955 y -0,1890.	-0,1313
Prueba de inactivación efectiva: Día 9 Día 12	Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación. Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación.	Cumple. Cumple.

Tabla 103: Resultados del análisis de lotes para las células de control: producción de los lotes de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334299	FA334316	FA334373
Observación	Ausencia de efecto citopático debido a agentes extraños.	Sin efecto citopático.	Sin efecto citopático.	Sin efecto citopático.
Prueba de virus hemadsorbentes	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.	Ausencia de hemadsorción.
Identificación de células de simio	Identificación positiva.	Positivo.	Positivo.	Positivo.





Tabla 104: Resultados del análisis de lotes para los sobrenadantes de las células de control: producción de los lotes de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334299	FA334316	FA334373
Prueba de agentes extraños con células: - Línea celular continua Vero - Células diploides humanas MRC-5 - Células primarias de riñón de mono	Ausencia de efecto citopático para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.	Negativo para cada tipo de célula.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> por epifluorescencia en cultivo celular	No se detectó <i>Mycoplasma</i> mediante epifluorescencia en cultivo celular	Cumple.	Cumple.	Cumple.

Tabla 105: Resultados del análisis de lotes para la cosecha viral única: producción de los lotes de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334299	FA334316	FA334373
Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)	Positivo: poliovirus tipo 3.	Positivo.	Positivo.	Positivo.
Concentración de poliovirus (tipo 1, 2 o 3)*	$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL.	$10^{8,70}$	$10^{8,60}$	$10^{8,60}$
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> mediante el método de cultivo	Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple.	Cumple.

* Método de cálculo utilizado: Spearman y Karber.

Tabla 106: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334299	FA334316	FA334373
Contenido proteico	Para el cálculo del índice de pureza ($\mu\text{g}/\text{mL}$).	99,86	73,94	86,17
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	9242	7254	7313
Pureza (actividad específica).	Tipo 3 $< 0,030 \mu\text{g}$ de proteína/UD.	0,011	0,010	0,012
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.	Cumple.

RA_0302315

Información confidencial/propietaria
Página 125 de 140

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



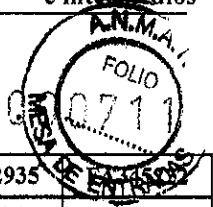
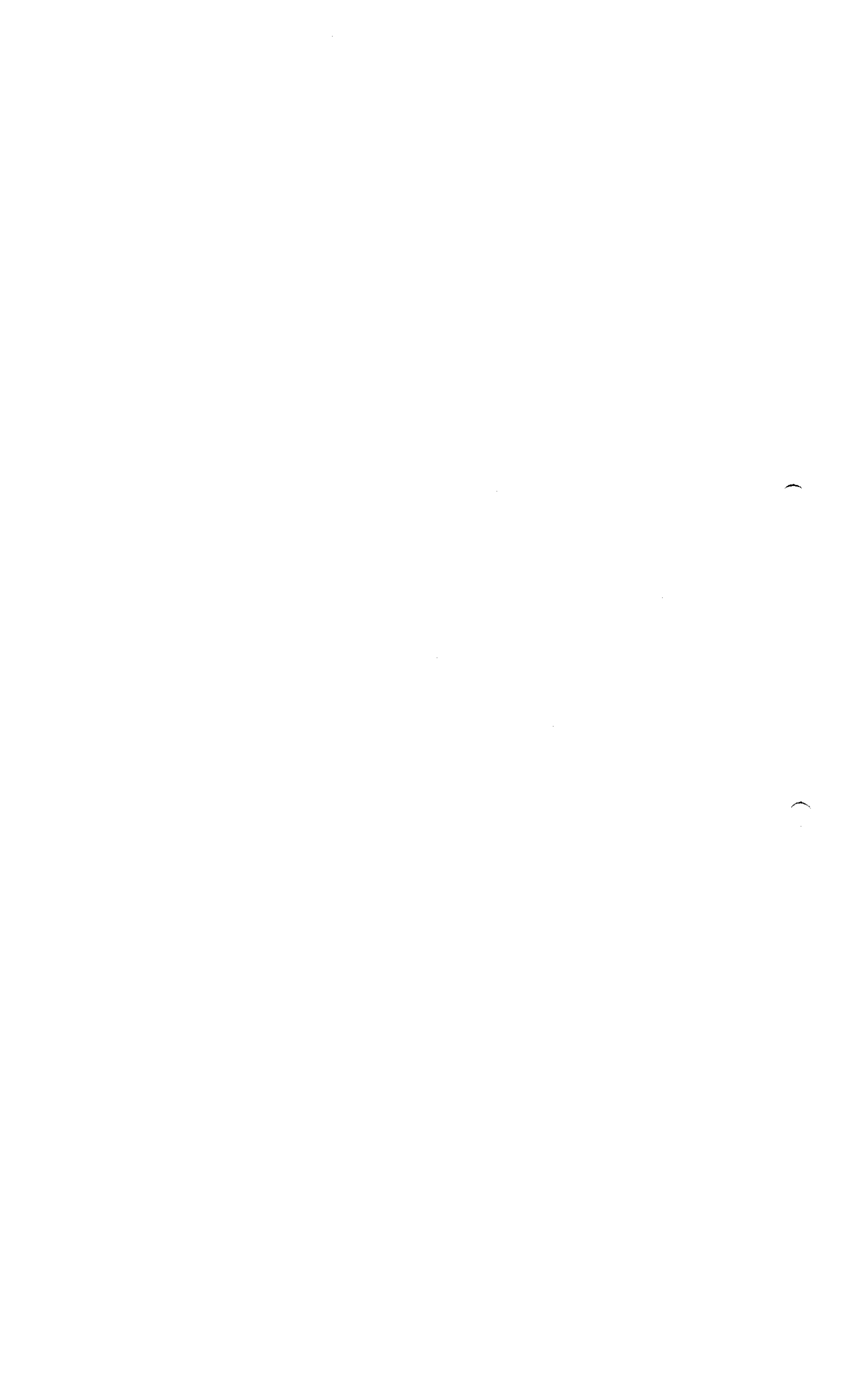


Tabla 107: Resultados del análisis de lotes para el monovalente de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA342935	
Contenido proteico	Para el cálculo del índice de pureza (ng/mL).	14 974,36	22 053,95
Contenido de antígeno D (por el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	1185	1157
Pureza	≤50 ng de proteína/UD.	13	19
Contenido de formaldehído residual	80 ± 30 µg/mL	89	85
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	Cumple.
Cinética de inactivación (DICC ₅₀ /mL) T 0 T 24 h T 48 h T 72 h T 96 h	El título infeccioso disminuye de forma lineal.	Cumple.	Cumple.
Cálculo de la pendiente (T0, T24h, T48h)	Tipo 3: dentro de -0,1090 y -0,1933.	-0,1458	-0,1542
Prueba de inactivación efectiva: Día 9 Día 12	Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación. Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación.	Cumple. Cumple.	Cumple. Cumple.





3.5 Justificación de las especificaciones

Los perfiles de control de calidad de los intermedios del principio activo (células de control y sobrenadantes de células de control, cosechas únicas de virus, suspensiones virales purificadas y concentradas y monovalentes) tienen en cuenta los requisitos de la Ph. Eur. monografía n.º 0214 "Poliomyelitis vaccine (inactivated)" [vacuna antipoliomielítica (inactivada)] y las recomendaciones de la serie de Informes Técnicos (TRS) de la OMS n.º 910 (2002), Anexo 2, "Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated)" [recomendaciones para la producción y el control de la vacuna antipoliomielítica (inactivada)], actualmente vigente, así como las prácticas internas.

3.5.1.1 Células de control y sobrenadantes de células de control

Observación y prueba de virus hemadsorbentes

La observación y la prueba de virus hemadsorbentes se realizan conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.6.16 "Test for extraneous agents in viral vaccines for human use"[pruebas de agentes extraños en vacunas virales para uso en seres humanos]).

Identificación de células de simio

La identificación de las células de simio se realiza conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y el TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS.

Prueba de detección de agentes extraños con células

La identificación de las células de simio se realiza conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. Ph. Eur. 2.6.16 "Pruebas de agentes extraños en vacunas virales para uso en seres humanos".

Prueba de detección de Mycoplasma por el método de cultivo

La prueba de detección de *Mycoplasma* por el método de cultivo se realiza según los requisitos de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.6.7 "Mycoplasmas").

Prueba de detección de Mycoplasma por el método de epifluorescencia

La prueba de detección de *Mycoplasma* por el método de cultivo se realiza según los requisitos de la Eur. (Ph. Eur. 2.6.7 "Mycoplasmas").

3.5.1.2 Cosechas únicas de virus (tipo 1, 2 y 3)

Identificación y concentración del poliovirus

La identificación y la concentración del poliovirus se realizan conforme a la monografía n.º 0214 de la Ph. Eur. (Ph. Eur. Monografía n.º 0214)

Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.

La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica se realiza conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y



la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.6.1 "Sterility" [esterilidad]). Esto permite detectar una posible contaminación.



Prueba de detección de Mycoplasma por el método de cultivo

La prueba de detección de *Mycoplasma* por el método de cultivo se realiza según los requisitos de la Ph. Eur. monografía 0214 y la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. Ph. Eur. 2.6.7 "Mycoplasmas").

3.5.1.3 Suspensiones virales purificadas y concentradas (tipo 1, 2 y 3)

Contenido proteico

La identificación de las células de simio se realiza conforme a la monografía 0214 de la Ph. Eur. y la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.5.16 "Protein in polysaccharide vaccines" [proteína en las vacunas de polisacáridos]). Esto permite calcular la proporción de pureza.

Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)

La determinación del contenido de antígeno D se realiza conforme a la monografía n.º de la Ph. Eur. monografía 0214 y el TRS n.º. 910 anexo 2 de la OMS. Esto permite calcular la proporción de pureza.

Pureza (actividad específica)

La determinación del contenido de antígeno D se realiza conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y el TRS n.º. 910 anexo 2 de la OMS.

Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.

La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica se realiza conforme a la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.6.1 "Sterility"). Esto permite detectar una posible contaminación.

3.5.1.4 Monovalentes (tipo 1, 2 y 3)

Contenido proteico

La prueba de contenido de aluminio se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.5.16 "Protein in polysaccharide vaccines" (proteína en las vacunas de polisacáridos)). Esto permite calcular la proporción de pureza.

Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)

La determinación del contenido de antígeno D se realiza conforme a la monografía n.º de la Ph. Eur. Monografía n.º 0214 Esto permite calcular la proporción de pureza.

Pureza

La pureza se calcula para monitorear el proceso de purificación.

Contenido de formaldehído residual

La determinación del contenido de formaldehído libre se realiza de acuerdo con lo establecido en la Ph. Eur. Monografía n.º 0214





Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.

La prueba de esterilidad bacteriana y fúngica se realiza conforme a la Ph. Eur. monografía 0214 y la TRS n.º 910 anexo 2 de la OMS y de acuerdo con el método de la Ph. Eur. (Ph. Eur. 2.6.1 "Sterility"). Esto permite detectar una posible contaminación.

Cinética de inactivación

La prueba de cinética de inactivación se realiza conforme lo establecido en la Ph. Eur. monografía 0214 y en el TRS n.º. 910 anexo 2 de la OMS.

Prueba de inactivación efectiva

La prueba de cinética de inactivación se realiza conforme a lo establecido en la Ph. Eur. monografía 0214 y el TRS n.º. 910 anexo 2 de la OMS.

3.6 Sistema de cierre del envase

3.6.1.1 Identidad de los materiales de construcción

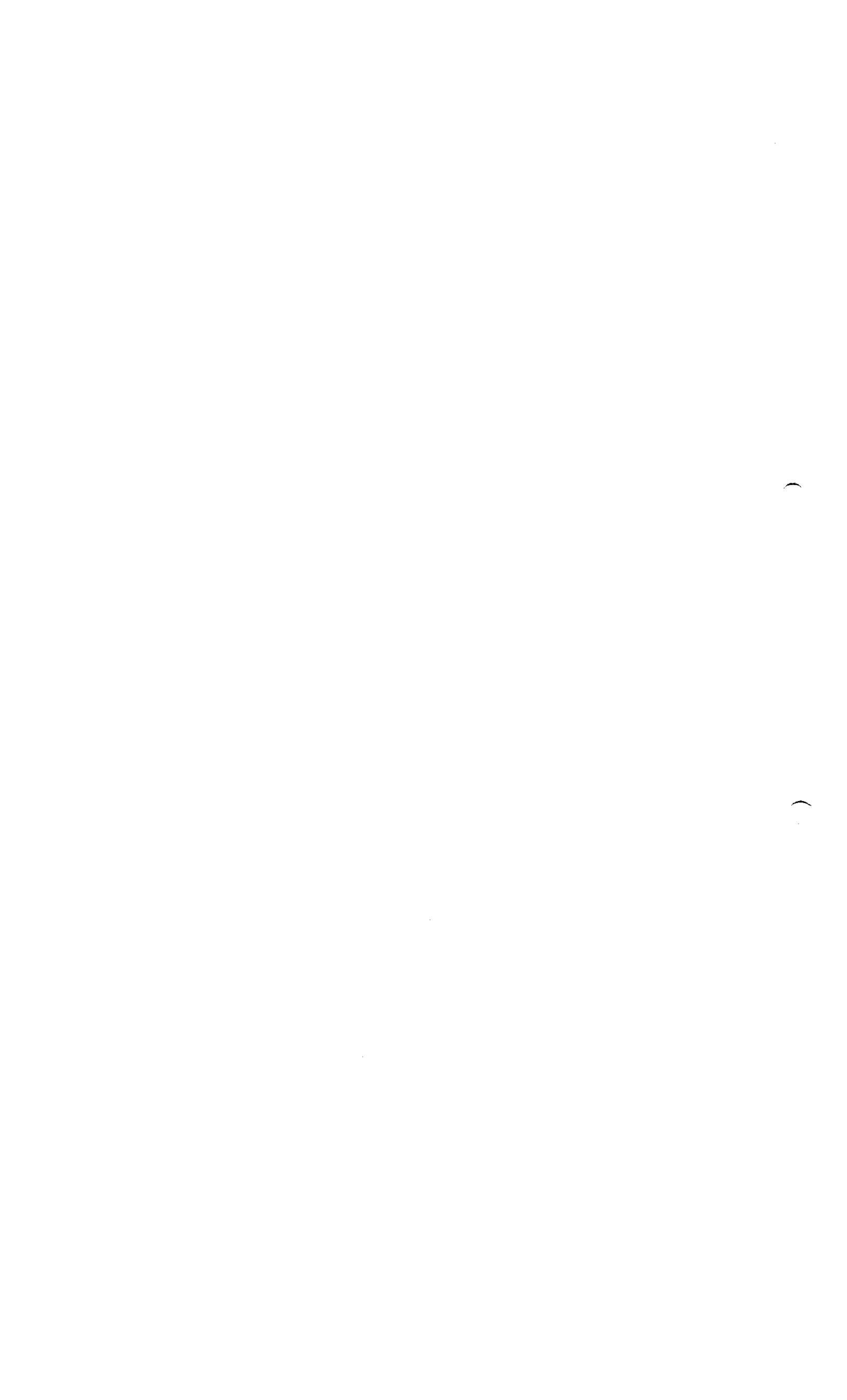
La composición del sistema de cierre del envase para los productos almacenados (suspensión viral purificada concentrada y monovalente) se detalla en la tabla 108.

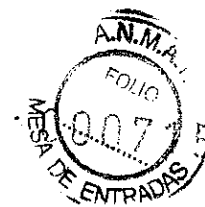
Tabla 108: Composición del sistema de cierre del envase para el almacenamiento de la cosecha cruda, la suspensión viral purificada y concentrada y el monovalente (tipo 1, 2 o 3)

Producto	Parte del sistema de envase y cierre		
	Envase	Sellos del envase	Vida útil
Suspensión viral purificada y concentrada	Matraz de polipropileno.	Tapón de polipropileno	a +5°C ± 3°C, durante 3 meses máximo s
Monovalente (tipo 1, 2 o 3)	Botella de vidrio.	Tapón de polipropileno	at +5°C ± 3°C, durante 36 meses máximo

3.6.1.2 Idoneidad

La idoneidad del sistema de cierre del envase para el almacenamiento de la suspensión viral purificada y concentrada y los monovalentes del tipo 1, tipo 2 y tipo 3 se demostró mediante estudios de estabilidad presentados en el capítulo 3.7.





3.7 Estabilidad

3.7.1 Estabilidad de la suspensión viral purificada concentrada

3.7.1.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad sobre un lote de suspensión viral purificada concentrada de cada serotipo almacenado en un matraz de polipropileno. Este estudio se realizó en condiciones normales a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 3 meses.

3.7.1.1.1 Lotes analizados

En la tabla 109 se presenta información sobre los tres lotes.

Tabla 109: Lote de suspensión viral purificada concentrada incluido en el estudio de estabilidad

3.7.1.2 Panorama del estudio de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Utilización del lote	Planta de elaboración
FA334403 (tipo 1)	25 feb 2009	Lote de uniformidad.	Marcy l'Etoile.
FA334264 (tipo 2)	21 ene 2009	Lote de uniformidad.	Marcy l'Etoile.
FA334299 (tipo 3)	04 feb 2009	Lote de uniformidad.	Marcy l'Etoile.

3.7.1.2.1 Parámetros estudiados / criterios de aceptación y frecuencia de prueba

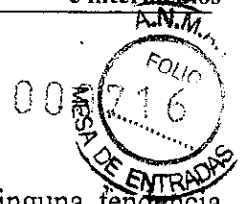
La tabla 110 ofrece un panorama de las pruebas realizadas durante el estudio de estabilidad con los criterios de aceptación y la frecuencia de las pruebas.

Tabla 110: Parámetros estudiados / criterios de aceptación y frecuencia de pruebas (meses)

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T1	T2	T3
Contenido proteico ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Para calcular el índice de pureza ($\mu\text{g}/\text{mL}$).	X	X	X	X
Título de antígeno D mediante el método sigmoideo	Para calcular el índice de pureza ($\mu\text{g}/\text{mL}$).	X	X	X	X
Pureza (actividad específica)		X	X	X	X
Tipo 1	$<0,027\text{ }\mu\text{g}$ de proteína/unidad de antígeno D.				
Tipo 2	$<0,0875\text{ }\mu\text{g}$ de proteína/unidad de antígeno D.				
Tipo 3	$<0,030\text{ }\mu\text{g}$ de proteína/unidad de antígeno D.				
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	X	NR*	NR	X

* NR: no realizada.





3.7.1.2.2 Discusiones

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación y no se observa ninguna tendencia durante todo el período del estudio de estabilidad. Para el lote FA334264 (tipo 2) se observó un resultado atípico para el contenido proteico a los 3 meses. Se llevó a cabo una prueba complementaria y confirmó que el primer resultado era atípico. Estos resultados confirman el período de validez de 3 meses para cada serotipo de suspensión viral purificada y concentrada de poliomielitis cuando se almacena en condiciones normales de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un matraz de polipropileno.

3.7.1.3 Datos de estabilidad

Los resultados obtenidos para los 3 lotes se presentan en la tabla 111.



Tabla 111: Resultados de estabilidad para los lotes de suspensión viral purificada y concentrada almacenados a +5 °C ± 3 °C

Lotes	Pruebas	Criterios de aceptación	T0	T1	T2	T3
FA334403 (tipo 1)	Contenido proteico (µg/mL)	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	122,36	118,48	132,00	112,59
	Título de Ag-D (método sigmoidico) UD/mL	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	15 550	15 911	16 062	16 776
	Pureza (actividad específica)	<0,027 µg de proteína/unidad de antígeno D.	0,008	0,008	0,008	0,007
	Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple.	NR*	NR*	Cumple.
FA334264 (tipo 2)	Contenido proteico (µg/mL)	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	67,60	67,32	69,22	22,76 Prueba complementaria: 74,24
	Título de Ag-D (método sigmoidico) UD/mL	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	2175	2299	2106	1923
	Pureza (actividad específica).	<0,0875 µg de proteína/unidad de antígeno D.	0,0311	0,0293	0,0329	0,0118† Prueba complementaria: 0,0386
	Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	NR*	NR*	Cumple.
FA334299 (tipo 3)	Contenido proteico (µg/mL)	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	99,86	99,54	96,37	108,61
	Título de Ag-D (método sigmoidico) UD/mL	Para calcular el índice de pureza (µg/mL).	9242	8930	9141	8542
	Pureza (actividad específica).	<0,030 µg de proteína/unidad de antígeno D.	0,011	0,011	0,011	0,013
	Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	NR*	NR*	Cumple.

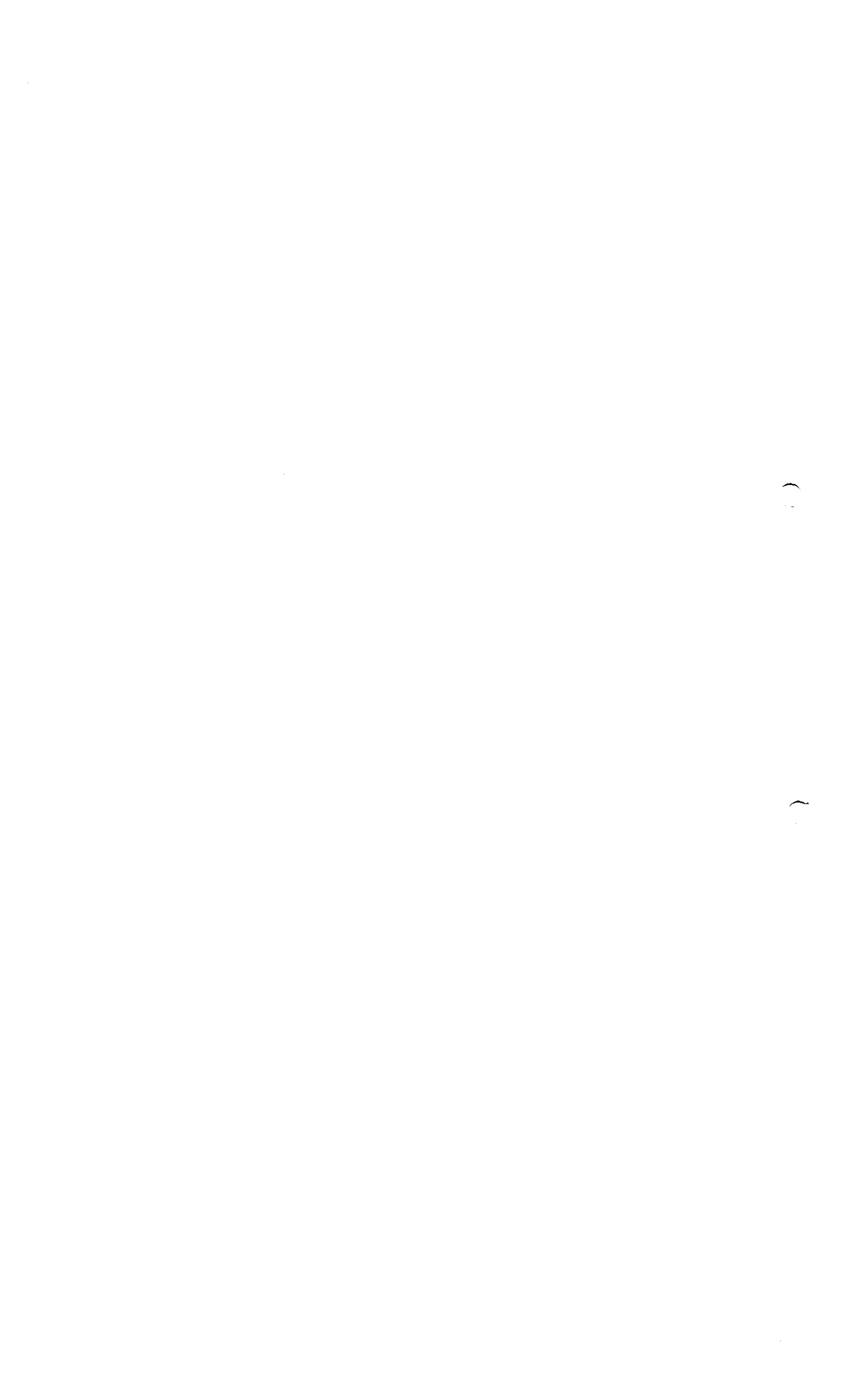
* NR: no realizada.

La prueba de pureza se recalcula teniendo en cuenta el resultado de la prueba complementaria para el contenido proteico (la pureza es la proporción de contenido de proteínas frente a antígeno D).

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.







3.7.2 Estabilidad del monovalente

3.7.2.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

3.7.2.1.1 Panorama de los estudios de estabilidad

En la tabla 112 se presenta un panorama de los dos estudios de estabilidad realizados con los monovalentes de poliomielitis (tipos 1, 2 y 3):

- Estudio inicial (estudio 1) para documentar y respaldar el período de validez declarado del monovalente de poliomielitis.
- Estudio adicional (estudio 2) para evaluar la estabilidad de los monovalentes según el método descrito en la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación, llenado, almacenamiento y transporte y en la sección 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso después de las actualizaciones del proceso de elaboración desde el estudio inicial de estabilidad.

Tabla 112: Panorama de los estudios de estabilidad del monovalente de poliomielitis

	Monovalente de poliomielitis (tipos 1, 2 y 3)	
	Estudio inicial (estudio 1)	Estudio adicional (estudio 2)
Objetivo	Respaldar la vida útil del monovalente a +5 °C ± 3 °C en botellas de vidrio.	Confirmar la vida útil del monovalente a +5 °C ± 3 °C en botellas de vidrio.
Pruebas	Contenido de formaldehído residual. Contenido proteico. Título de antígeno D mediante el método sigmoideo. Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.	Contenido de formaldehído residual. Contenido proteico. Título de antígeno D mediante el método sigmoideo. Pureza (actividad específica) Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica.
Diseño del estudio	Número de lotes: 3 lotes de cada serotipo. Estudio a +5 °C ± 3 °C. Calendario de pruebas (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T30, T36 y T42.	Número de lotes: 3 lotes de cada serotipo. Estudio a +5 °C ± 3 °C. Calendario de pruebas (meses): T0, T6, T12, T24 y T36.
Estado	Completado	En curso

3.7.2.1.2 Lotes analizados

Estudio inicial de estabilidad (estudio 1) del monovalente de poliomielitis almacenado en botellas de vidrio

La información de los tres lotes de cada serotipo se presenta en la tabla 113, tabla 114 y tabla 115 para el tipo 1, tipo 2 y tipo 3, respectivamente.



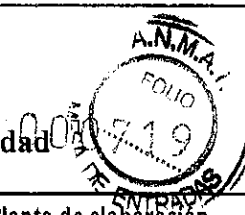


Tabla 113: Lotes de monovalente tipo 1 incluidos en los estudios de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Uso del lote	Planta de elaboración
FA017078	28 jun 1999	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA030746	20 dic 1999	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA032107	03 ene 2000	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.

Tabla 114: Lotes de monovalente tipo 2 incluidos en los estudios de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Uso del lote	Planta de elaboración
FA041647	17 abr 2000	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA043088	03 may 2000	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA056970	16 oct 2000	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.

Tabla 115: Lotes de monovalente tipo 3 incluidos en los estudios de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Uso del lote	Planta de elaboración
FA021238	16 ago 1999	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA027293	08 nov 1999	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.
FA033291	17 ene 2000	Lote industrial.	Marcy l'Etoile.

Estudio adicional de estabilidad (estudio 2) del monovalente de poliomielitis con el nuevo soporte cromatográfico

En la tabla 116 se ofrece información de los lotes de cada serotipo.

Tabla 116: Lotes de monovalente tipo 1, tipo 2 y tipo 3 incluidos en los estudios adicionales de estabilidad

Número de lote	Fecha de elaboración	Número de lote correspondiente de la suspensión viral purificada concentrada	Uso del lote	Planta de elaboración
FA343588 (tipo 1)	06 abr 2009	FA334403 (tipo 1)	Lote de uniformidad.	MLE
FA341042 (tipo 2)	16 mar 2009	FA334188 (tipo 2) FA334264 (tipo 2) FA334297 (tipo 2)	Lote de uniformidad.	MLE
FA342935 (tipo 3)	30 mar 2009	FA334299 (tipo 3) FA334316 (tipo 3)	Lote de uniformidad.	MLE

