



SANOPI PASTEUR 

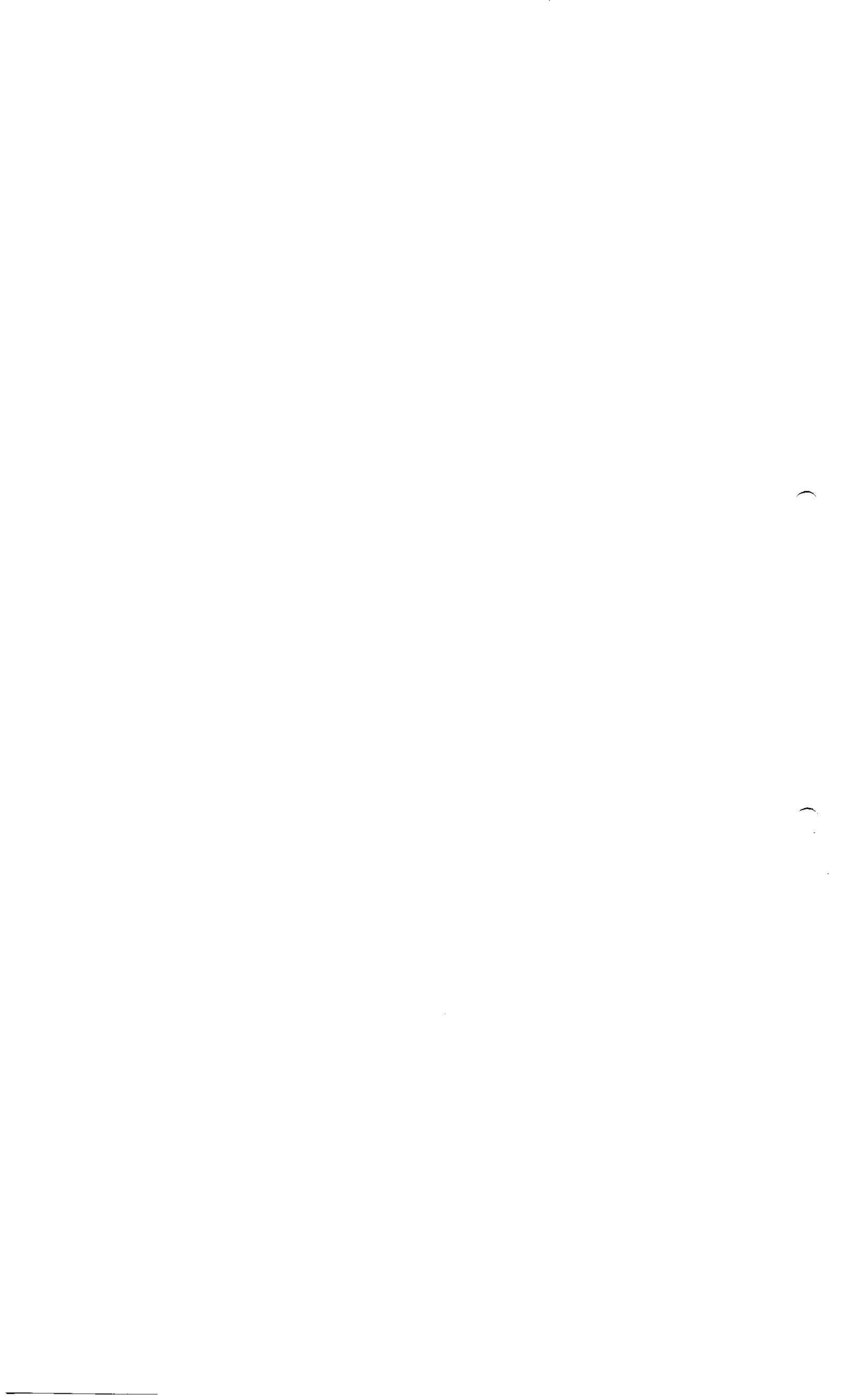
ANEXO PREGUNTA 3


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOPI PASTEUR S. A.






Val de Reuil		Número de Documento Q_0097461
Número de Doc. Previo N/A		Número de versión
Validación retrospectiva del almacenamiento del líquido alantoideo citratado concentrado en las etapas 8 o 9 del procedimiento de fabricación del antígeno de la gripe		
Departamento	VDR Elaboración Tecnológica	
Sección	Proceso Tecnológico	
Subtipo	Reporte de validación	





Objetivo de la revisión	
Párrafo	Modificaciones (precisar la razón si fuera necesario)
Todo el documento	Puesta en formato eDoc de los documentos de referencia y paso a la versión 2 del protocolo Q_0134899
§ 3.2 Documento Sanofi Pasteur	Supresión del documento Q_0135840: documento inactivado luego del paso a la versión 2 del plan de validación Q_0128904 Paso a la versión 2 del plan de validación Q_0128904 y del protocolo Q_0134899
§ 6 Conclusión	Actualización de la conclusión luego del paso a la versión 2 del plan de validación Q_0128904


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

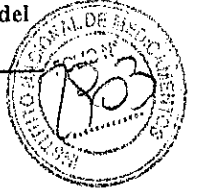
(

)



Índice

Lista de Cuadros.....	4
Lista de Abreviaturas.....	4
1 INTRODUCCIÓN.....	5
2 OBJETIVO.....	5
3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA.....	5
3.1 Normas, estándares.....	5
3.2 Documento Sanofi Pasteur.....	5
4 ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	6
4.1 Datos.....	6
4.2 Etapas implicadas por la validación.....	6
5 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	7
5.1 Herramientas matemáticas.....	7
5.2 Datos estudiados.....	7
5.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del líquido citrato alantoideo sobre la esterilidad del monovalente.....	7
5.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del líquido citrato alantoideo concentrado sobre la conformidad en endotoxinas del Monovalente.....	7
6 CONCLUSIÓN.....	9

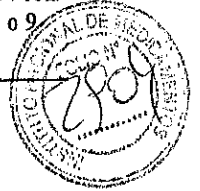


Lista de Cuadros

Cuadro 1: Conformidad en endotoxinas en función del tiempo de almacenamiento 8

Lista de Abreviaturas

- MV Granel Monovalente *Monovalent Vrac*)
- HN Hemisferio Norte
- HS Hemisferio Sur



1 INTRODUCCIÓN

Este reporte sigue la ejecución del protocolo de validación retrospectiva de los tiempos de almacenamiento de los productos intermedios durante el proceso de fabricación del antígeno de la gripe (Q_0134899).

El proceso de fabricación del antígeno de la gripe está marcado por etapas donde los productos intermedios se conservan a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ entre 12h y 96h.

El presente reporte de validación va a permitir evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento del líquido alantoideo citratado en las Etapas 8 o 9, sobre el Monovalente de la Gripe.

2 OBJETIVO

El impacto del tiempo de almacenamiento se evaluará sobre los parámetros bacteriológicos del producto (esterilidad y endotoxinas evaluadas en la etapa 21) en los siguientes tiempos de almacenamiento:

- 12h, tiempo normal de espera correspondiente a una noche en cámara fría;
- 36h, un día completo y una noche;
- 60h, dos días completos y una noche;
- 84h, tres días completos y una noche.

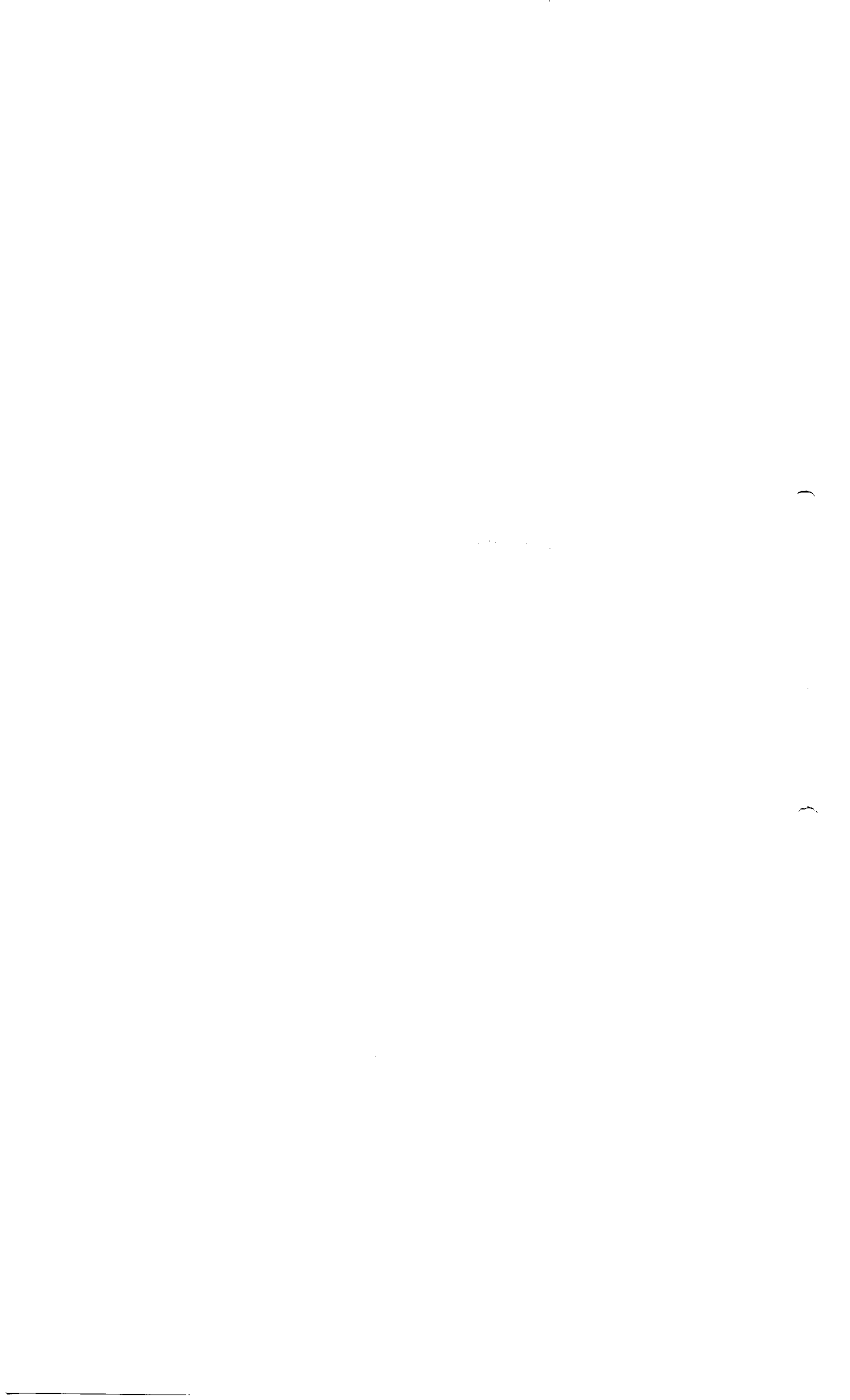
3 DOCUMENTOS DE REFERENCIA

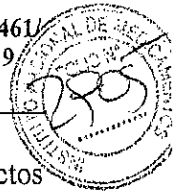
3.1 Normas, estándares

- *Current Good Manufacturing Practices (cGMP)*
- Buenas Prácticas de Fabricación (*Bonnes Pratiques de Fabrication*) 2007/1bis, en especial:
 - Tomo 4: Validación retrospectiva (Europa).
- *PDA technical report N° 42 on Process Validation (2005)*

3.2 Documento Sanofi Pasteur

GQD GQ_000750	<i>Manufacturing process validation;</i>
Q_0054226	Proceso de validación en el sitio de Val de Reuil;
Q_0128904/2.0	Plan de validación del almacenamiento de los productos intermedios – Proceso Vaxigrip.





- Q_0134899/2.0 Protocolo de validación del tiempo de almacenamiento de los productos intermedios las producciones intermedias del proceso procedimiento de fabricación del antígeno gripal
- Q_0127945/1.0 Control del riesgo microbiológico en el proceso procedimiento de fabricación del Granel Monovalente de la vacuna antigripal. ANÁLISIS DE LOS DATOS

3.3 Datos

Los datos se recolectaron durante las operaciones de producción en condiciones operativas estándar y conformes a los instructivos vigentes. El período estudiado (cf. protocolo Q_0134899) se ubica entre HS02 y HN05. La organización en 5d/7d involucra tiempos de almacenamiento excepcionales (correspondiente a fines de semana y días feriados), lo que permite estudiar el impacto del tiempo de almacenamiento sobre el Granel Monovalente. Más allá de 2005, estos tiempos excepcionales no están presentes a causa de una organización en 7d/7d.

Los datos se procesan con el programa "Jump" y se representan en forma de histogramas.

3.4 Etapas implicadas por la validación

El líquido alantoideo concentrado (C2) se almacena a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$:

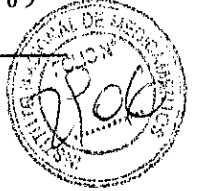
- En tanques de acero inoxidable de 250L (al final de la etapa 8)
- En bidones Nalgène de 50L (en la Etapa 9)

En ambos casos, la suspensión se almacena sin burbujas de nitrógeno si el almacenamiento es inferior a 24h, con burbujas de nitrógeno en caso contrario.

El almacenamiento en Nalgène representa un "worst-case" con respecto al almacenamiento en tanque de acero inoxidable. De hecho:

- La operación de transferencia entre las etapas 8 y 9 necesita una conexión, entonces existe un riesgo de contaminación potencial incrementado. Asimismo, la distribución en Nalgènes necesita varias conexiones.
- El tanque puede ser agitado mecánicamente mientras que los bidones se agitan manualmente.
- El material del tanque es el acero inoxidable 316L.

En consecuencia, solamente el almacenamiento en la Etapa 9 será válido. Esta validación cubrirá el almacenamiento al final de la Etapa 8.



4 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Herramientas matemáticas

Las herramientas matemáticas utilizadas para el análisis de los datos se definen en el protocolo Q_0134899/2.0.

4.2 Datos estudiados

Se produjeron 1134 lotes para el período HS02_HN05. Solamente se consideran las campañas informadas en tiempo de almacenamiento y parámetros bacteriológicos, lo que representa 3 campañas en este período (HN03, HS03 y HN04). Estas campañas incluyen 613 lotes, y poseen todas las informaciones con respecto a los parámetros bacteriológicos y tiempos de almacenamiento.

NB: En el informe Q_0097461 versión 1, la cantidad de lotes estudiados era de 615 porque 2 lotes (producidos a fin de diciembre de 2003) fueron analizados en 2 campañas (HS03 y HN04).

4.3 Impacto del tiempo de almacenamiento del líquido alantoideo citratado concentrado sobre la esterilidad del monovalente

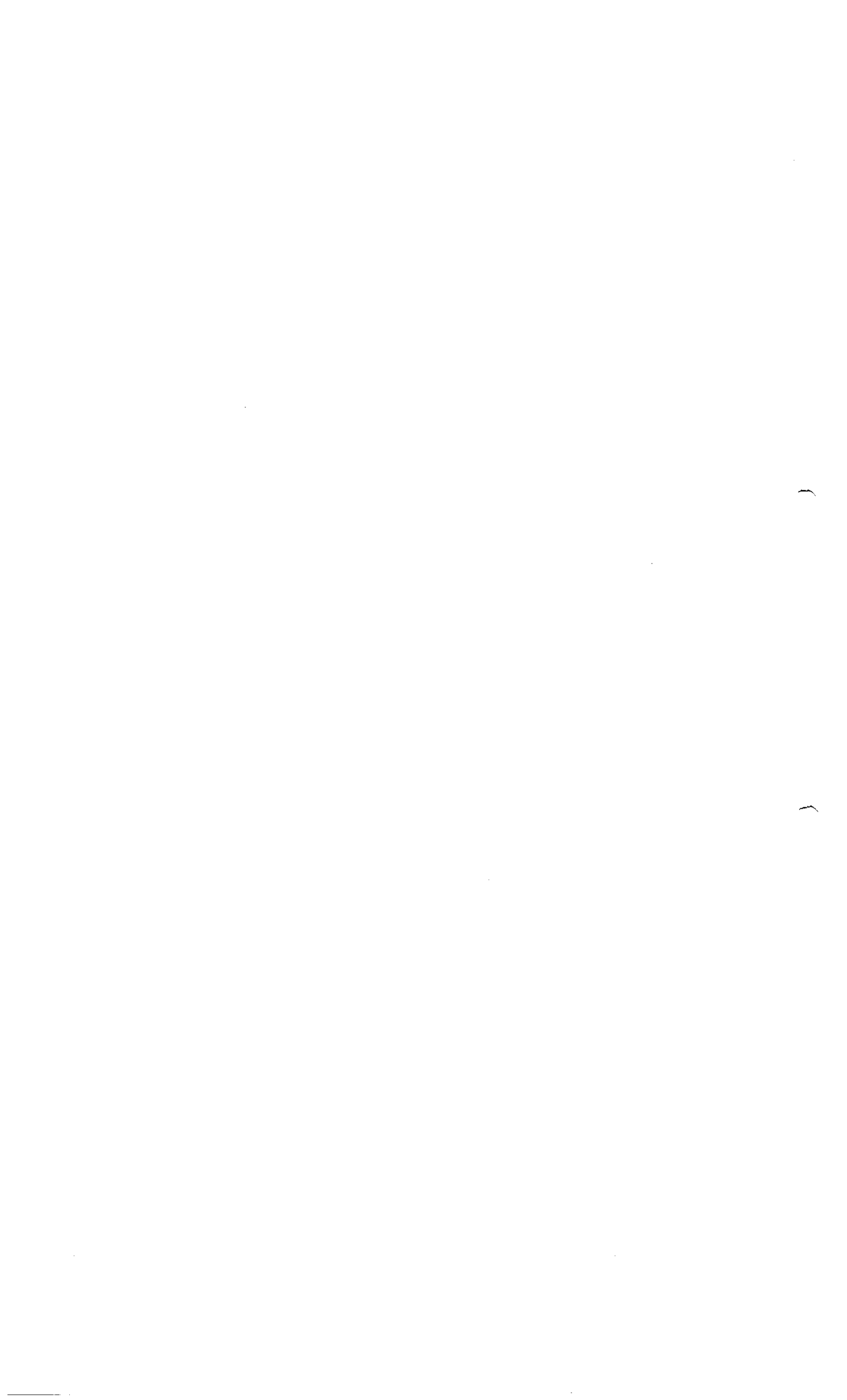
Los resultados de esterilidad del Monovalente en los 613 lotes son conformes. En este período no se encontró ninguna no conformidad, lo que hace que el argumento estadístico sea no aplicable. Las condiciones de aplicación del test de independencia del χ^2 no se cumplen (cifras de cada clase ≥ 5).

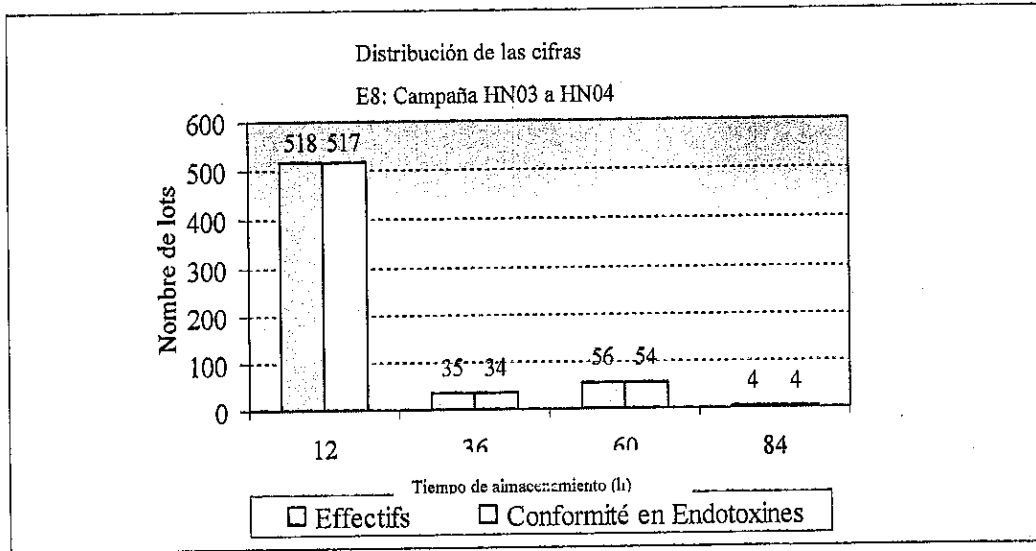
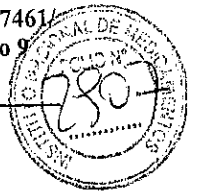
Entonces no es posible utilizar un test estadístico para evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento sobre el Monovalente Gripe utilizando el parámetro bacteriológico de esterilidad.

Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que no hay impacto, dado que el 100% de los lotes es conforme.

4.4 Impacto del tiempo de almacenamiento del líquido alantoideo citratado concentrado sobre la conformidad en endotoxinas del Monovalente

El siguiente histograma representa la distribución de las cifras por tiempo de almacenamiento para las campañas HN03, HS03 y HN04. Los resultados se dan en cifras por tiempo de almacenamiento en función de la conformidad del monovalente en endotoxinas (Especificación: $\leq 100\text{IU/mL}$ según la guía Q_0127945/3.0).





Según los resultados, sobre 613 lotes almacenados en diferentes tiempos (12h, 36h, 60h y 84h), 609 lotes son conformes en endotoxinas y 4 lotes son no conformes (cf. Cuadro 1).

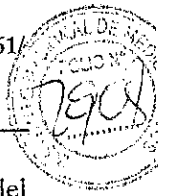
Cuadro 1: Conformidad en endotoxinas en función del tiempo de almacenamiento

Tiempo de almacenamiento E08/E09	Cifras E08/E09 (lotes)	E21 Conformidad en endotoxinas	E21 No conformidad en endotoxinas	Frecuencias (cantidad de lotes conformes) (%)
12h	518	517	1	99.81
36h	35	34	1	97.14
60h	56	54	2	96.43
84h	4	4	0	100.00

En base a las convenciones de escritura definidas en el protocolo Q_0134899/2.0, párrafo 8.1, el siguiente cuadro presenta, sobre los 613 lotes estudiados, la cantidad de Monovalentes conformes y no conformes en endotoxinas para los diferentes tiempos de almacenamiento.

Y X	C	NC	Total
T=12h	517	1	518
T=36h	34	1	35
T=60h	54	2	56
T=84h	4	0	4
Total	609	4	613





Como se observa en el protocolo de validación Q_0134899/2.0, se recomienda la utilización del khi 2 cuando las cifras de cada clase son superiores o iguales a 5. La distribución de las cifras de la clase no conforme impide cualquier aplicación del test del khi 2.

Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que no hay impacto dado que no más de 2 lotes por clase son no conformes, con frecuencias superiores al 96% de conformidad para todas las clases.

5 CONCLUSIÓN

Para el estudio del impacto del tiempo de almacenamiento en las etapas E08/E09, se siguen dos parámetros bacteriológicos: la esterilidad del monovalente y las endotoxinas en la etapa 21.

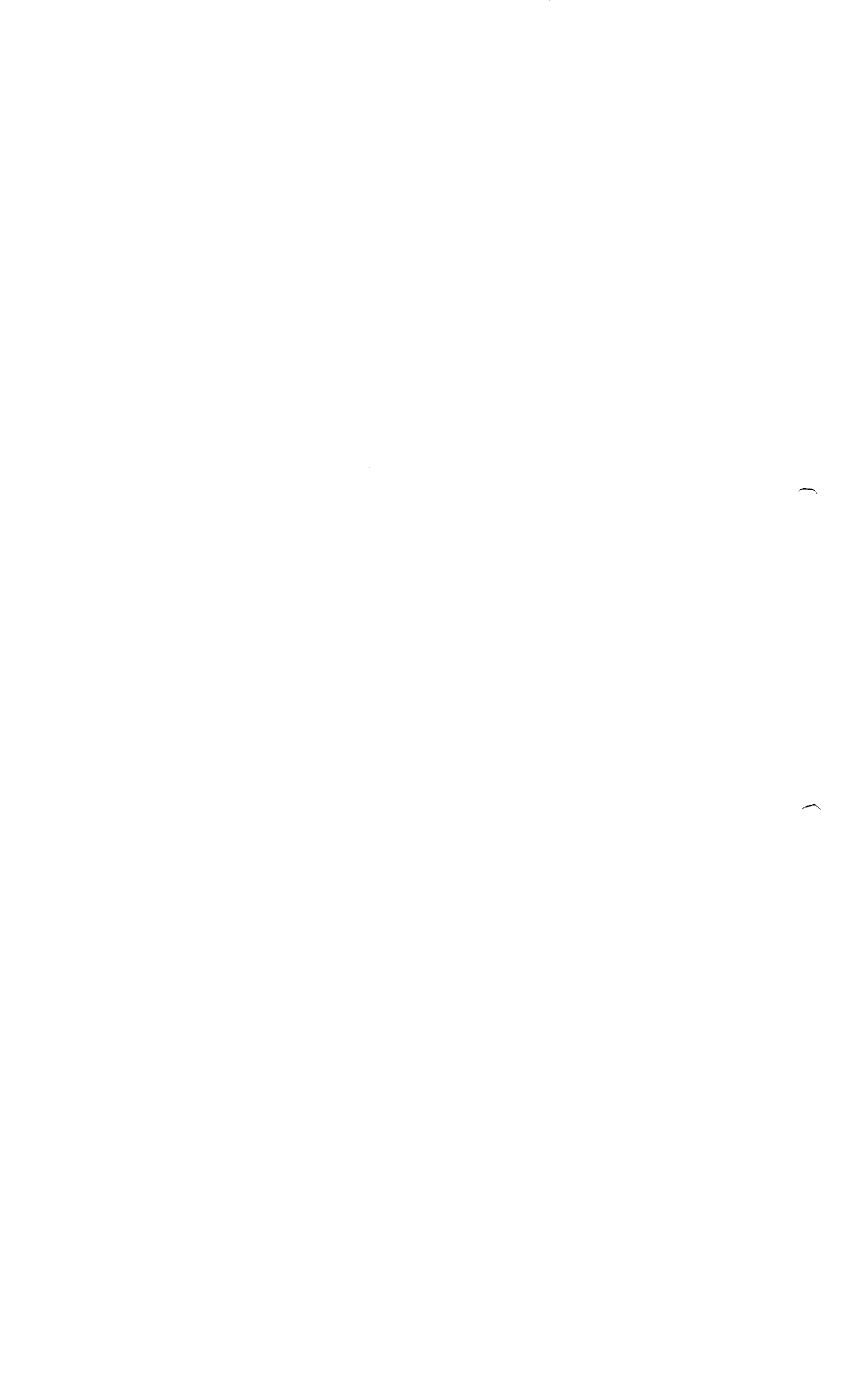
Ningún lote de este estudio presenta problemas de esterilidad. La duración de almacenamiento en la etapa E08/E09 no puede entonces correlacionarse estadísticamente con el parámetro de esterilidad del Granel Monovalente.

El análisis de los resultados en endotoxina en la etapa 21 no pudo realizarse a causa de los requisitos en la utilización del Khi2 (cifras de cada clase ≥ 5).

No es posible utilizar un test estadístico para evaluar el impacto del tiempo de almacenamiento utilizando los parámetros bacteriológicos del Monovalente Gripe.

Sin embargo, el conjunto de los datos compilados y examinados permiten concluir que no hay impacto dado que, sobre un historial de 613 lotes, el 100% de los lotes es conforme en esterilidad y el 99% de los lotes es conforme en endotoxinas.

En conclusión, el almacenamiento de la suspensión viral concentrada en la etapa 8 o en la etapa 9 es válido hasta 84h.





Val de Reuil		Número de Documento Q_0134900
Número de Doc. Previo N/A		Número de versión
Validación retrospectiva del almacenamiento del pool Z1 luego de la filtración 0,45µm en la Etapa 11 – Proceso de fabricación del antígeno de la gripe		
Departamento	VDR Elaboración Tecnológica	
Sección	Proceso Tecnológico	
Subtipo	Reporte de validación	

