

4 to



U0171795891

CLIENTE
748

OSGADDA
1490194

COERRO

Expto.

15645-16-6

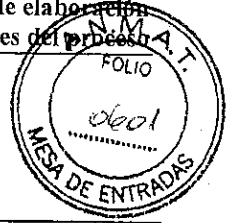


Tabla 1: CPP durante la etapa de PFAG

Paso del proceso de elaboración	Parámetro crítico del proceso	Rango de operación/criterio de aceptación
Pesaje de los lotes de DS	Cantidad de lotes de DS	Determinación con base en el contenido de antígeno HA (valor objetivo) y los títulos de los lotes utilizados
	Condiciones de almacenamiento	+5 °C ± 3 °C
Introducción de la PBS	Composición de la PBS utilizada	Composición determinada durante la formulación
Introducción de los lotes de DS	Cantidad de lotes de DS introducidos	Con base en el contenido de antígeno HA (valor objetivo) y los títulos de los lotes de DS utilizados
Homogeneización antes de la filtración	Número de Reynolds	≥ 10 000
	Duración	≥ 15 min.
Filtración	Carga microbiana antes de la filtración*	≤10 UFC/100 mL
	Filtro/porosidad	PVDF/0,22 µm
	Presión de filtración	≤1,0 bar
	Duración de contacto de filtración (tiempo máximo de contacto entre el producto y el filtro).	≤ 12h10
	Volumen de filtración por superficie	≤ 33,91 mL/cm²
	Integridad del filtro	Cumple
C.S.P. PBS	Cantidad restante de PBS	Determinación con base en el tamaño de lote y en los títulos de antígeno HA del DS
Homogeneización después de la filtración	Número de Reynolds	≥ 10 000
	Duración	≥ 15 min.
Almacenamiento	Condiciones de almacenamiento (temperatura)	+5 °C ± 3 °C
	Condiciones de almacenamiento (integridad de los tanques de llenado estériles)	Integridad

* IPC (vea la sección 2.3.1)



2.3.1 Pruebas de control durante el proceso

Los IPC realizados durante la elaboración del PFAG se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: IPC realizados durante la elaboración del PFAG

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Antes de la filtración de la mezcla	Carga microbiana antes de la filtración esterilizante (0,22 µm)	Ph. Eur. 2.6.12, edición actual	≤10 UFC/100 mL
Después de la filtración de la mezcla	Osmolalidad	Ph. Eur. 2.2.35, edición actual	≥200 mOsmol/kg
Después de la filtración de la mezcla	Contenido de antígeno HA	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Objetivo: 15 µg/dosis por cepa en la etapa de FP El límite inferior de confianza (P = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es inferior a 12 µg/dosis por cada cepa.
Después de la filtración de la mezcla	Contenido de octoxinol-9	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa Método interno	≤445 µg/mL

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.

2.3.2 Controles de calidad

Los CC realizados con el FP se describen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.

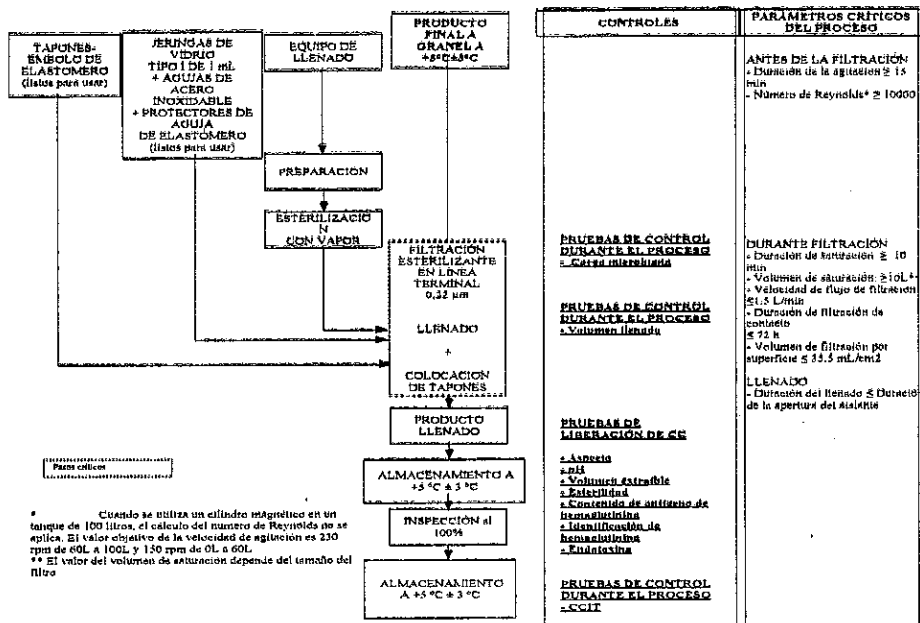
3 Producto llenado

3.1 Diagrama de flujo del FP

- El diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada se presenta en la Figura 2.
- El diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja se presenta en la Figura 3.



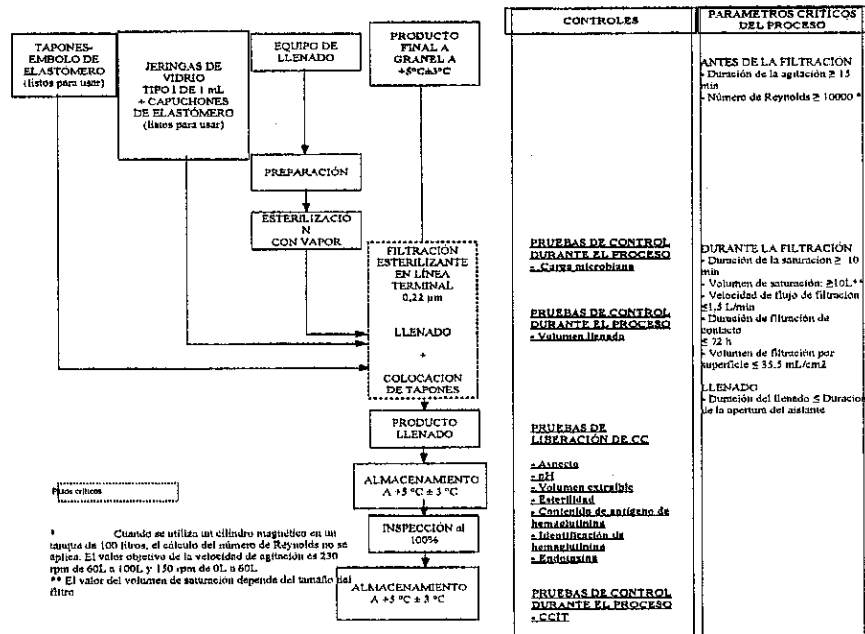
Figura 2: Diagrama de flujo del llenado en jeringas con aguja acoplada



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja



RA_0920721

Información confidencial/proprietaria
Página 10 de 15

Version 3.0

Accessed by: NISHEVCI Vlora
Translation Of:
Access date: 26 oct. 2016 16:35:26

Document ID: RA_1432549
Document Version: 3.0

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



3.2 Descripción de la elaboración del FP

3.2.1 Preparación de la esterilización del equipo de llenado

El equipo de llenado se prepara adecuadamente antes de la esterilización con vapor con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} .

3.2.2 Preparación y esterilización de los componentes del acondicionamiento primario

Los componentes del acondicionamiento primario se controlan según se describe en la sección 3.2.P.7 Sistema de cierre del envase.

Cuando el llenado se realiza en las plantas de Sanofi Pasteur y en las plantas de los subcontratistas, estos componentes del acondicionamiento primario se reciben listos para usar, es decir, el proveedor de los componentes del acondicionamiento primario y/o sus subcontratistas realizan la preparación y esterilización de las jeringas, protectores de aguja, capuchones y tapones-émbolo, según la descripción de la sección 3.2.2.1.

La preparación realizada por el proveedor incluye un paso de siliconización con aceites de silicona conforme al método 3.1.8 de la Ph. Eur., "Silicone oil used as lubricant" [aceite de silicona usado como lubricante], edición actual, o a la monografía 0138 de la Ph. Eur., "Dimeticone" [dimeticona], edición actual, según el grado de viscosidad (alto o bajo) del aceite de silicona utilizado.

3.2.2.1 Preparación y esterilización de los materiales de acondicionamiento primario listos para usar

La esterilización del acondicionamiento primario listo para usar se describe a continuación.

Jeringas con aguja acoplada y protector de aguja

Las jeringas se esterilizan después con óxido de etileno de conformidad con la norma ISO 111-35 y con la nota guía sobre las limitaciones del uso de óxido de etileno en la elaboración de productos medicinales, CPMP/QWP/159/01.

Jeringas sin aguja y con capuchón

Las jeringas se esterilizan después con óxido de etileno de conformidad con la norma ISO 111-35 y con la nota guía sobre las limitaciones del uso de óxido de etileno en la elaboración de productos medicinales, CPMP/QWP/159/01.

Tapones-émbolo de elastómero

Los tapones-émbolo se acondicionan en bolsas para esterilizarlos con radiación gamma de acuerdo con las normas ISO 111-37 a fin de lograr un SAL de 10^{-6} .



3.3 Descripción del proceso de llenado aséptico y colocación de tapones

3.3.1 Operaciones

El PFAG se conserva a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ en un tanque de llenado estéril que se somete a agitación continua antes del inicio de la filtración esterilizante terminal en línea durante al menos 15 minutos con un número de Reynolds^a no inferior a 10 000. El tanque está conectado a la máquina de llenado en la que se cargan los componentes esterilizados del acondicionamiento primario (jeringas, tapones-émbolo).

El proceso de llenado se divide en las siguientes etapas:

- Llenado de cada jeringa (incluida la filtración esterilizante terminal en línea). Se verifica a integridad del filtro de $0,22\text{ }\mu\text{m}$ con una membrana de PVDF. La duración de la saturación no debe ser inferior a 10 minutos y el volumen de saturación del filtro debe ser mayor o igual que 10 litros. El volumen de saturación está directamente relacionado con la velocidad de flujo de la bomba que se utiliza durante la filtración. La velocidad de flujo es uniforme durante la filtración y no debe ser mayor que $1,5\text{ L/min}$. La duración máxima de contacto durante la filtración, que corresponde a la duración máxima de contacto entre el producto y el filtro, no debe ser mayor que 72 horas. El volumen máximo de filtración por superficie es de $35,5\text{ mL/cm}^2$. La duración del llenado no debe ser mayor que la duración de la apertura del aislante (en función de la tecnología de llenado utilizada).
- Colocación del tapón-émbolo.
- Almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ hasta la entrega.

Los CPP se han definido después del PCA para controlar la etapa de FP. Estos parámetros se describen en la Tabla 3.

^a El número de Reynolds se garantiza mediante el control de la velocidad durante la agitación



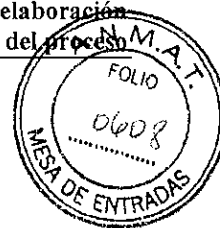
Tabla 3: CPP durante la etapa de FP

Paso del proceso de elaboración	Parámetro crítico del proceso	Rango de operación/criterio de aceptación
Homogeneización antes del llenado	Número de Reynolds	$\geq 10\ 000^*$
	Duración	≥ 15 min.
	Temperatura del PFAG	$+5 \pm 3$ °C
Condiciones de saturación del filtro	Duración de la saturación	≥ 10 min.
	Volumen de saturación	≥ 10 L (en función del tamaño del filtro)
Filtración	Carga microbiana antes de la filtración†	≤ 10 UFC/100 mL
	Filtro/porosidad	PVDF/0,22 μ m
	Velocidad de flujo de la filtración	$\leq 1,5$ L/min
	Duración de contacto de filtración (duración máxima de contacto entre el producto y el filtro).	≤ 72 h
	Volumen de filtración por superficie	$\leq 35,5$ mL/cm ²
	Integridad del filtro	Cumple
Llenado e inspección	Volumen llenado‡	El volumen llenado objetivo permite la extracción de una dosis de 0,5 mL.
	Duración del llenado	Duración de la apertura del aislante validada
	Integridad del producto llenado en las jeringas, prueba de integridad del cierre del envase (CCIT)†	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.
Almacenamiento	Condiciones de almacenamiento (temperatura)	$+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

* Cuando se utiliza un cilindro magnético en un tanque de 100 litros, el cálculo del número de Reynolds no se aplica. El valor objetivo para la velocidad es, por lo tanto, de 230 rpm a partir de 60 L hasta 100 L, y de 150 rpm a partir de 0 L hasta 60 L

† IPC (vea la sección 3.3.2)

‡ IPC (vea la sección 3.3.2) y prueba de liberación con el volumen extraíble (vea la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones)



3.3.2 Pruebas de control durante el proceso realizadas en la elaboración del FP

Los IPC realizados durante la elaboración del FP se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Pruebas IPC realizadas durante la elaboración del FP

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Filtración esterilizante terminal en línea	Carga microbiana antes de la filtración (0,22 µm)	Ph. Eur., 2.6.12, edición actual	≤10 UFC/100 mL
Llenado	Control del volumen llenado	Método interno: El volumen llenado se controla para cada bomba de llenado, pesando el volumen que se retira de la jeringa o pesando el volumen llenado en la jeringa.	El volumen de llenado deseado es el que permite la extracción de una dosis de 0,5 mL. Volumen de llenado deseado desde ± 3 % hasta ± 5 %*

* El rango alrededor del valor objetivo depende del equipo y de la presentación

3.3.3 Inspección

Se realiza una inspección del 100 % en cada lote de FP.

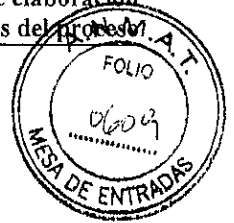
Los IPC realizados con el FP inspeccionado se presentan en la Tabla 5:

Tabla 5: IPC realizados durante la inspección

Paso del proceso de elaboración	Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Inspección del 100 %	CCIT	Método interno: método de tinción	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.

3.3.4 Controles de calidad

Los CC realizados con el FP se describen en la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones.



4 Almacenamiento

El PFAG se almacena a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ hasta 2 meses.

El producto llenado e inspeccionado se almacena en envases sellados y etiquetados a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 12 meses.

El transporte del producto farmacéutico (DP) entre las plantas del fabricante (Marcy l'Etoile, Val de Reuil y las plantas subcontratistas) se realiza en camión a temperatura controlada.

Durante todo el transcurso del transporte, las condiciones de transporte cumplen las condiciones de almacenamiento del producto farmacéutico (es decir, temperatura y sellado).

Los criterios de aceptación establecidos para garantizar el cumplimiento del envío son los siguientes:

- Sellado de los contenedores de transporte;
- La temperatura registrada debe cumplir con las condiciones de almacenamiento del DP. La temperatura se registra con un registrador de temperatura.



Sección 3.2.P.3.4 Control de los pasos críticos e intermedios

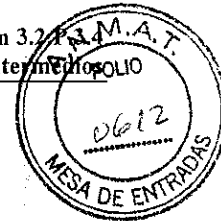
Índice

Lista de tablas	2
1 Panorama	3
2 Pasos críticos	3
2.1 Descripción de los pasos críticos	3
2.1.1 Mezcla del PFAG	3
2.1.2 Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG	3
2.1.3 Llenado aséptico del PFAG	4
2.1.3.1 Condiciones asépticas	4
2.1.3.2 Precisión y exactitud del llenado	4
2.2 Controles de los pasos críticos	4
3 Productos intermedios	5



Lista de tablas

Tabla 1: Pasos críticos y controles4



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Panorama

Los siguientes pasos son críticos en el proceso de elaboración del producto farmacéutico (DP) (detallado en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso):

- Para el producto final a granel (PFAG)
 - Mezcla de los cuatro principios activos (DS) con solución salina tamponada con fosfato (PBS), que es esencial para la homogeneidad de la vacuna (uniformidad del contenido de las jeringas llenadas).
- Para el producto llenado (PF)
 - Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG lo más cerca posible del punto de llenado.
 - Llenado aséptico del PFAG.

En la sección siguiente se proporciona información sobre la naturaleza de estos pasos críticos y sobre los controles efectuados para controlarlos.

2 Pasos críticos

2.1 Descripción de los pasos críticos

2.1.1 Mezcla del PFAG

La mezcla del (PFAG) se realiza para garantizar la homogeneidad del producto que es necesaria para que el paciente reciba una dosis de conformidad con la composición cuantitativa de la vacuna.

2.1.2 Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG

Se realiza una filtración esterilizante terminal en línea del PFAG a través de un filtro de 0,22 µm de acuerdo con la Ph. Eur.) y a las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).



2.1.3 Llenado aséptico del PFAG

2.1.3.1 Condiciones asépticas

El llenado del PFAG estéril en el sistema de cierre del envase es un proceso aséptico. Es esencial controlar estrictamente la operación del llenado aséptico para evitar la contaminación de la vacuna (seguridad microbiana e integridad).

2.1.3.2 Precisión y exactitud del llenado

La uniformidad del volumen extraíble también se considera crítica para garantizar que el paciente reciba una dosis completa de la vacuna (0,5 mL).

El paso de llenado consiste en la distribución homogénea del PFAG en los envases finales. Por consiguiente, la reproducibilidad del llenado también resulta crítica para garantizar la homogeneidad del producto en cada envase final, lo cual es necesario para asegurar que el paciente reciba una dosis que cumple con la composición cuantitativa de la vacuna.

2.2 Controles de los pasos críticos

Los controles implementados para monitorear los pasos críticos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Pasos críticos y controles

Pasos	Controles	Criterio de aceptación	Referencia al método	Justificación
Mezcla del PFAG	Contenido de antígeno hemaglutinina (HA) (prueba de control durante el proceso [IPC] en la etapa de PFAG)	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa (1 dosis = 0,5 mL).	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Garantizar la homogeneidad del producto
	Contenido de antígeno HA [control de calidad (CC) del FP]	Objetivo: 15 µg/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza (p = 0,95) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S.A.



Pasos		Controles	Criterio de aceptación	Referencia al método	Justificación
Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG		Carga microbiana antes de la filtración esterilizante en línea del PFAG (IPC).	≤ 10 UFC/100 mL	Ph. Eur. 2.6.12, edición actual.	Determinar la contaminación biológica antes de la filtración esterilizante.
		Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica (CC del FP).	Sin multiplicación microbiana	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual.	Controlar la eficacia de la filtración esterilizante.
Llenado aséptico del PFAG	Condiciones asépticas	Integridad del FP en las jeringas, prueba de integridad del cierre del envase (CCIT) (IPC)	La CCIT cumple si se muestra la integridad de todas las muestras representativas de un lote.	Método interno: método de tinción	Para confirmar la esterilidad e integridad del producto.
		Volumen llenado (control durante el proceso).	El volumen de llenado deseado es el que permite la extracción de 1 dosis de 0,5 mL. Volumen de llenado deseado $\pm 3\%$ hasta volumen de llenado deseado $\pm 5\%^\dagger$	No se aplica	Garantizar que cada unidad contenga el volumen apropiado.
	Volumen extraíble (CC del producto llenado).	\geq volumen nominal (0,5 mL).	Ph. Eur. 2.9.17, edición actual.		
	Contenido de antígeno HA [control de calidad (CC) del FP]	Objetivo: 15 μ g/dosis por cada cepa El límite inferior de confianza ($p = 0,95$) del contenido estimado de antígeno HA no es menor que 12 μ g/dosis por cada cepa	Ph. Eur. 2.7.1, edición actual*	Garantizar la homogeneidad del producto en el envase final (jeringa)	

* La prueba de contenido de antígeno HA se realiza mediante el método clásico de inmunodifusión radial simple (SRID) para las cepas A y por el método de SRID bivalente para las cepas B.

† El rango alrededor del valor objetivo depende del equipo y de la presentación.

3 Productos intermedios

No existe ningún producto intermedio en el proceso de elaboración del DP.



Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso

Panorama

Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

La validación general del proceso para la producción de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) evalúa los pasos críticos para garantizar el control de calidad adecuado del producto farmacéutico.

La validación del proceso que abarca los pasos de la elaboración de la QIV se presentan a continuación en la Tabla 1.

Cada planta ha realizado sus propios métodos de validación, que permiten asignar un estado validado a los pasos de elaboración de la QIV que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Descripción del proceso de validación y/o de los estudios de evaluación

Paso de elaboración	Tamaño del lote	Planta de elaboración	Ubicación en el DTC
Formulación	400 L 1000 L	Sanofi Pasteur Val de Reuil	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de formulación en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur
Llenado aséptico	Hasta 800 000 unidades	Sanofi Winthrop Industrie Le Trait	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Le Trait de Sanofi Winthrop Industrie
	Hasta 1 000 000 de unidades	Sanofi Pasteur Val de Reuil	Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso, Proceso de llenado en la planta de Val de Reuil de Sanofi Pasteur



Sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso Proceso de formulación en Sanofi Pasteur, planta de Val de Reuil

Índice

Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
1 Validación del proceso de mezcla para el producto final a granel	4
1.1 Validación de la agitación.....	4
1.1.1 Objetivo	4
1.1.2 Principio.....	4
1.1.2.1 Condiciones operativas	4
1.1.2.2 Métodos de control.....	6
1.1.2.3 Criterios de aceptación.....	6
1.2 Lotes de validación	8
1.3 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla	9
1.3.1 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla, tamaño de lote de 400 L	9
1.3.2 Cumplimiento de los lotes de validación y reproducibilidad del proceso de mezcla, tamaño de lote de 1 000 L	9
2 Conclusión.....	10



Lista de tablas

Tabla 1: Condiciones óptimas definidas mediante los estudios preliminares para el paso de homogeneidad.....	5
Tabla 2: Condiciones operativas definidas para la PQ de la homogeneidad.....	5
Tabla 3: Descripción de los puntos de toma de muestras utilizados para la PQ de la homogeneidad.....	6
Tabla 4: Resultado de la PQ de la homogeneidad para 1 100 L.....	7
Tabla 5: Resultado de la PQ de la homogeneidad para 400 L.....	7
Tabla 6: Resultados de la PQ de la homogeneidad para 300 L.....	8
Tabla 7: Condiciones operativas de rutina para la homogeneidad.....	8
Tabla 8: Características del PFAG incluido en el estudio de validación.....	9



Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de los puntos de toma de muestras utilizados para la PQ de la homogeneidad 6



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, introducción.
La validación de los pasos críticos del proceso de elaboración del producto final a granel (PFAG) se presenta a continuación.

1 Validación del proceso de mezcla para el producto final a granel

El PFAG se formula en la planta de Val de Reuil (VDR). Los tamaños de los lotes de PFAG son 400 L y 1 000 L.

La validación del proceso de mezcla se basa en:

- La validación de la agitación del PFAG con un medio de simulación.
- El cumplimiento de las especificaciones de PFAG de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) y la reproducibilidad del proceso verificada en tres lotes de tamaño industrial producidos en condiciones operativas de rutina:
 - Para el tamaño de lote de 400 L, se produjeron tres lotes en 2014, los resultados se presentan a continuación.
 - Para el tamaño de lote de 1 000 L, se produjeron dos lotes de 1 000 L en 2014. El tercer lote se elaboró en 2015 para completar la validación del proceso de formulación. Los resultados de estos lotes se presentan a continuación.

1.1 Validación de la agitación

La preparación del PFAG se cualifica usando un medio de simulación representativo de las condiciones más desfavorables. Los medios de simulación se definen según las propiedades de la QIV, como por ejemplo la viscosidad.

La homogeneidad está relacionada con la preparación del PFAG resultante de la mezcla de todos los componentes utilizados para la formulación de la QIV.

1.1.1 Objetivo

El objetivo de la cualificación del desempeño (PQ) de la homogeneidad es cualificar las condiciones de la homogeneización del PFAG después de la adición de todos los ingredientes.

1.1.2 Principio

La homogeneidad a lo largo del proceso se demuestra mediante la preparación de un medio de simulación que cubra las propiedades de la QIV. El medio de simulación utilizado está compuesto por sacarosa y agua.

1.1.2.1 Condiciones operativas

Para la homogeneización del tanque de mezcla, después de la adición de todos los ingredientes, se hacen pruebas a los valores límite de los rangos de los parámetros en las condiciones más desfavorables:

- Velocidad mínima de agitación;
- Duración mínima para homogeneizar todos los ingredientes;



- Tamaño mínimo y máximo de los lotes de 300 litros a 1 100 litros de PFAG en el tanque. Se realizan tres corridas en cada tanque de mezcla. El plan de toma de muestras consiste en mediciones a diferentes niveles del tanque de PFAG. Las condiciones óptimas definidas mediante los estudios preliminares se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Condiciones óptimas definidas mediante los estudios preliminares para el paso de homogeneidad

Tamaño del tanque (Volumen de trabajo)	Volumen del producto	Velocidad de agitación para producción			Duración de la agitación para producción
		Velocidad óptima	Velocidad mínima	Velocidad máxima	
1 100 L	300 L ≤ V ≤ 400 L	130 rpm	110 rpm	150 rpm	≥ 15 min.
	> 400 L a 1 100 L	150 rpm	130 rpm	170 rpm	≥ 15 min.

Las condiciones más desfavorables (velocidad y duración) se aplican para la PQ de la homogeneidad. Estas condiciones se describen en la Tabla 2.

Las velocidades aplicadas se definen de la siguiente manera:

Velocidad aplicada = velocidad óptima – variabilidad del proceso – 2 veces el error máximo permitido de la cadena de medición.

La duración aplicada se define de la siguiente manera:

Duración aplicada = 80 % de la duración mínima definida (norma interna de Sanofi Pasteur)

Tabla 2: Condiciones operativas definidas para la PQ de la homogeneidad

Tanque (volumen de trabajo)	Volumen del producto	Velocidad de agitación	Duración de la agitación
1 100 L	300 L	82 rpm	12 min
	400 L	82 rpm	12 min
	1 100 L	102 rpm	12 min

La robustez y la reproducibilidad se validan a 300 L, 400 L y 1 100 L.

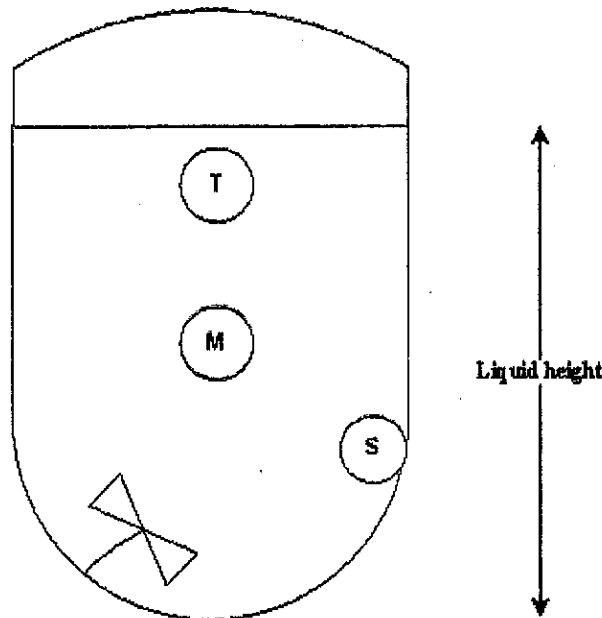
Los puntos de toma de muestras se describen en la Tabla 3 y se ilustran en la Figura 1.



Tabla 3: Descripción de los puntos de toma de muestras utilizados para la PQ de la homogeneidad

Punto de muestreo	Descripción del punto de muestreo
T	Parte superior del tanque (90 % de la altura del líquido)
M	Parte media del tanque (50% de la altura del líquido)
S	Punto de toma de muestras del tanque para QC

Figura 1: Diagrama de los puntos de toma de muestras utilizados para la PQ de la homogeneidad



1.1.2.2 Métodos de control

La homogeneidad se controla a lo largo del proceso usando la medición mediante refractometría como marcador (grados Brix).

1.1.2.3 Criterios de aceptación

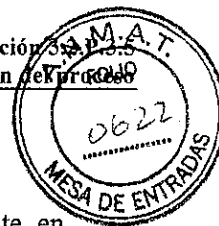
La robustez y la reproducibilidad de la homogeneidad se validan mediante la PQ.

Robustez

Se calcula el valor medio de los resultados para cada volumen. La variabilidad del método se aplica al valor medio con objeto de definir un intervalo de variabilidad. Cada valor se debe encontrar dentro de este intervalo de variabilidad.

Reproducibilidad

Los tres valores deben cumplir con las condiciones de robustez para cada volumen.



Resultados

Los resultados de grados Brix para 1 100 L, 400 L y 300 L se describen, respectivamente, en la Tabla 4, en la Tabla 5 y en la Tabla 6.

Tabla 4: Resultado de la PQ de la homogeneidad para 1 100 L

	Solución de referencia/Puntos de toma de muestras	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3
Después de la homogeneización (solución de sacarosa a razón de 20 g/L)	Parte superior del tanque	1,88	1,94	1,96
	Parte media del tanque	1,92	1,96	1,97
	Punto de toma de muestras del tanque para CC	1,94	1,98	1,97
Valor medio calculado		1,913	1,960	1,967
Intervalo de variabilidad		[1,875-1,951]	[1,922-1,998]	[1,929-2,005]
Conclusión		Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 5: Resultado de la PQ de la homogeneidad para 400 L

	Solución de referencia/Puntos de toma de muestras	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3
Después de la homogeneización (solución de sacarosa a razón de 20 g/L)	Parte superior del tanque	1,96	1,98	1,96
	Parte media del tanque	1,95	1,98	1,97
	Punto de toma de muestras del tanque para CC	1,95	1,99	1,97
Valor medio calculado		1,953	1,983	1,967
Intervalo de variabilidad		[1,915-1,991]	[1,942-2,018]	[1,929-2,005]
Conclusión		Cumple	Cumple	Cumple

