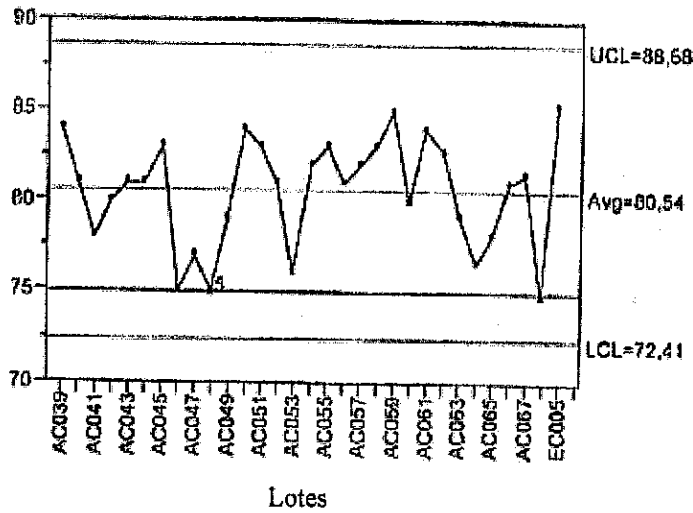


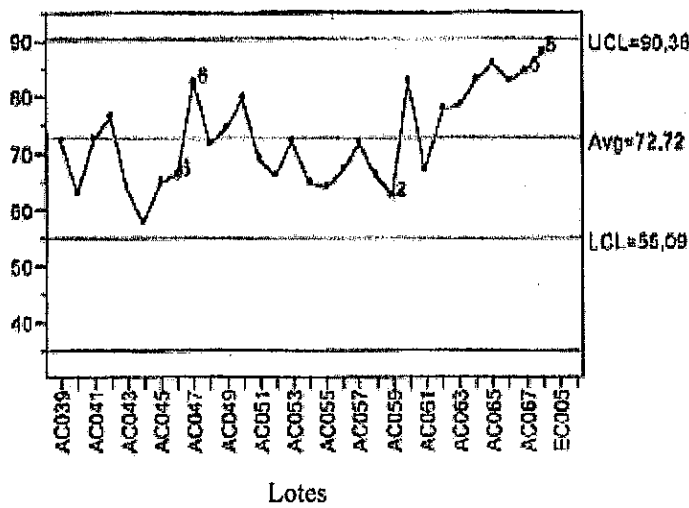


Figura 4: Pureza (%) del producto obtenido después del paso de IEC



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados. Se considera que el resultado obtenido con el lote AC068 = 74,64% cumple con los criterios correspondientes.

Figura 5: Rendimiento de HBsAg (%) obtenido después del paso de IEC



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados.

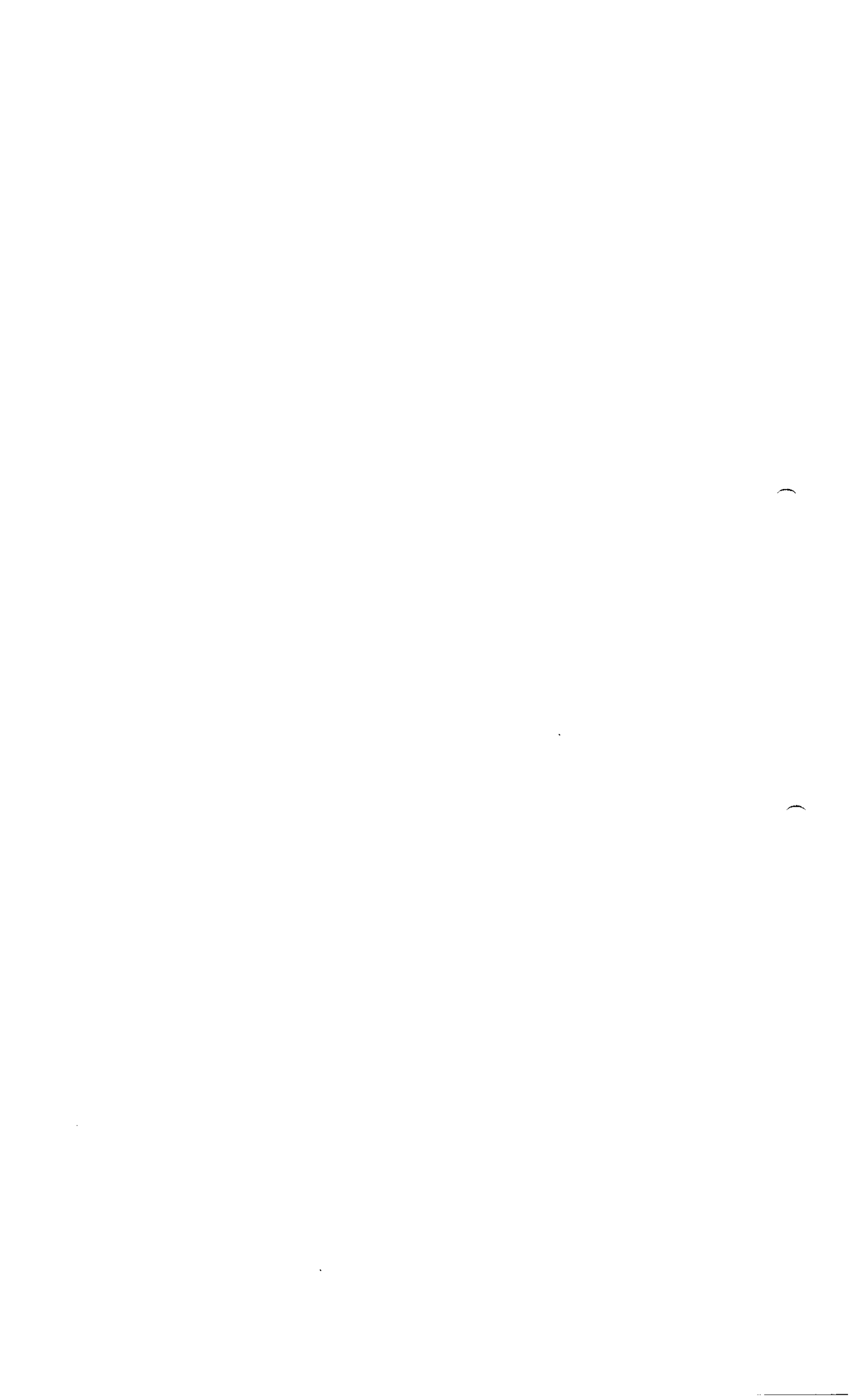
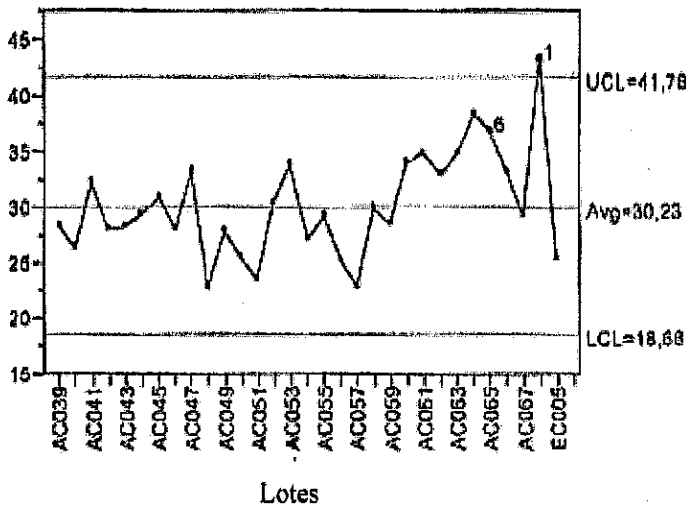
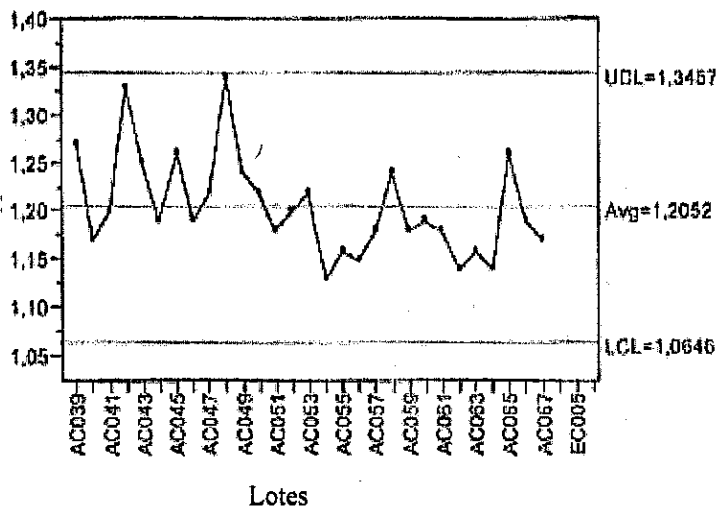


Figura 6: Rendimiento de lípidos (%) obtenido después del paso de IEC



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los lotes considerados, salvo el lote AC068: en este lote, el volumen de la fracción de IEC y la presión interna de la columna fueron más altos y quedaron fuera de los rangos de producción. Estos resultados se interpretaron como una obstrucción de la columna y una limpieza previa deficiente.

Figura 7: Factor de purificación (proporción de pureza antes y después de la IEC)



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados.

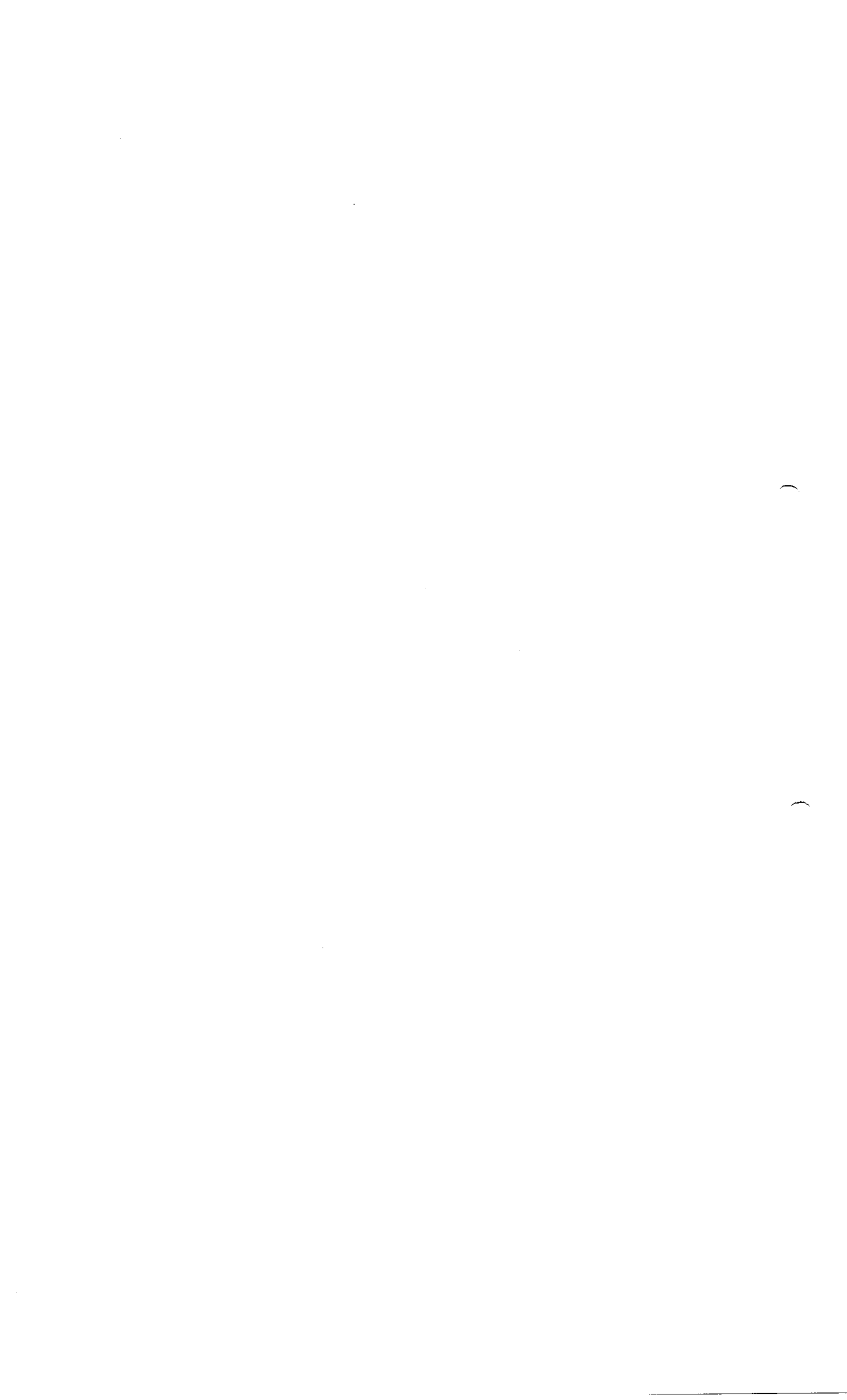
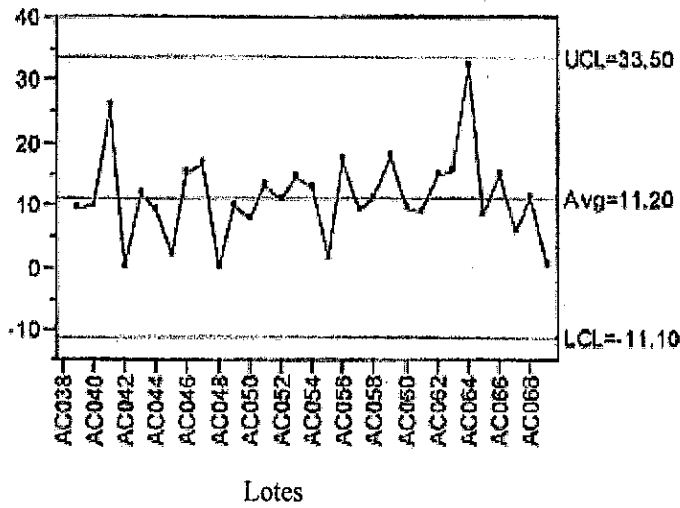




Figura 8: Área de flujo continuo de la columna de IEC



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados.

8.2.3 Parámetros de relleno incluidos en la validación de la vida útil

En esta ocasión se estudiaron tres tipos de parámetro de relleno: presión en la columna, placas teóricas de la columna y asimetría.

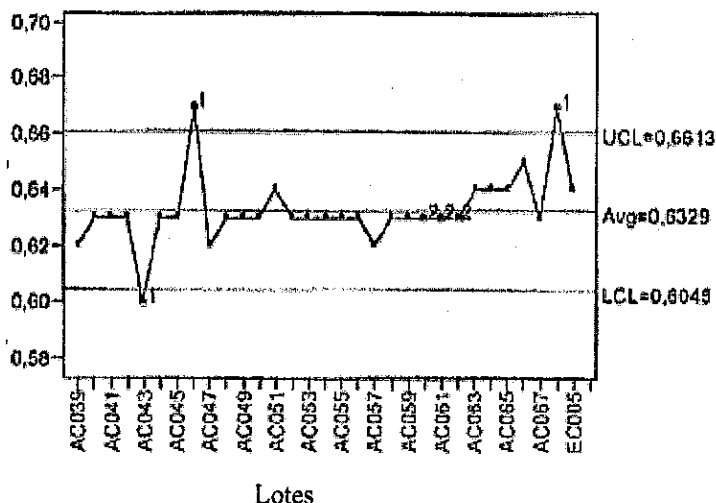
Los resultados de estos parámetros de relleno estudiados durante la validación de la vida útil se presentan gráficamente de la figura 9 a la figura 13.

Para consultar el significado de las distintas líneas y cifras de estas figuras, vea el apartado 8.2.2.



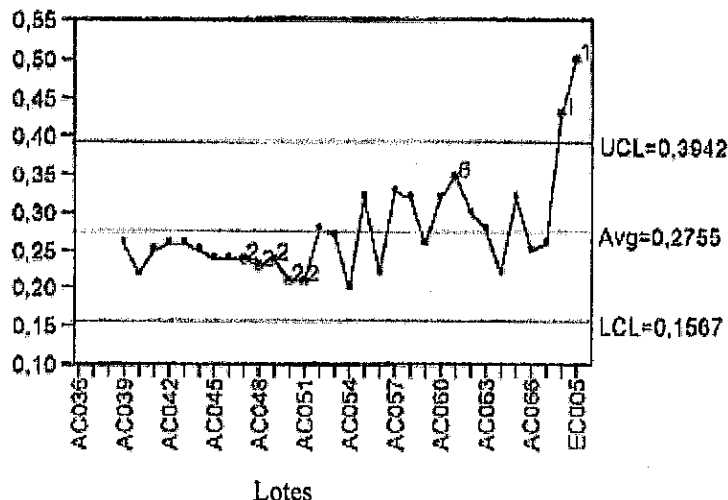


Figura 9: Presión máxima (bar) durante la equilibración de la columna



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los lotes considerados, salvo los lotes AC043, AC046 y AC068 que quedan ligeramente fuera de estos límites de confianza. No obstante, probablemente este fenómeno se deba a una falta de resolución para realizar la medición con estos valores de presión.

Figura 10: Presión máxima (bar) durante la limpieza de la columna

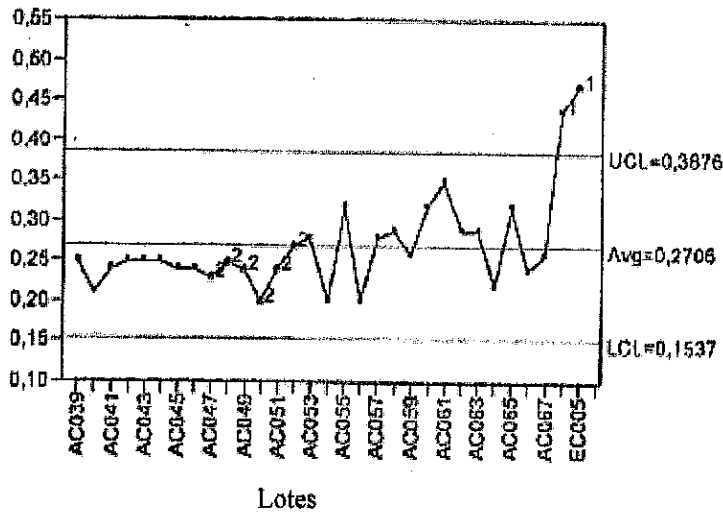


Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los lotes considerados, salvo los lotes AC068 y EC005; en estos lotes, el volumen de la fracción de IEC y la presión interna de la columna fueron más altos y quedaron fuera de los rangos de producción. Estos resultados se interpretaron como una obstrucción de la columna y una limpieza previa deficiente.



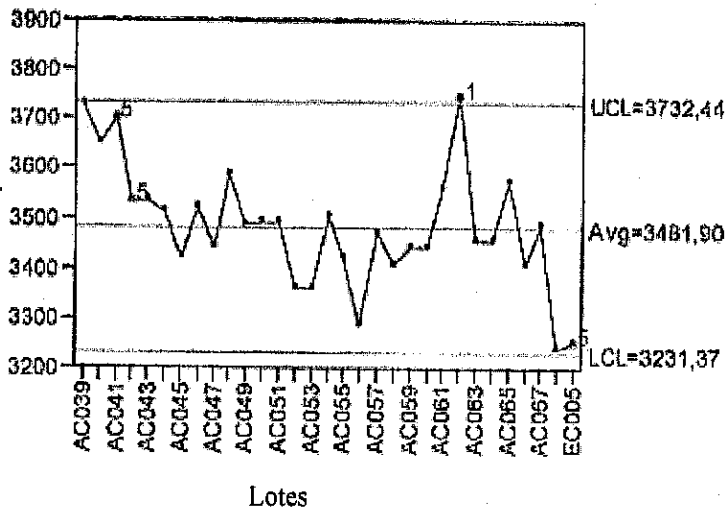


Figura 11: Presión máxima (bar) en la columna durante la elución



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los lotes considerados, salvo los lotes AC068 y EC005: en estos lotes, el volumen de la fracción de IEC y la presión interna de la columna fueron más altos y quedaron fuera de los rangos de producción. Estos resultados se interpretaron como una obstrucción de la columna y una limpieza previa deficiente.

Figura 12: Placas teóricas de la columna

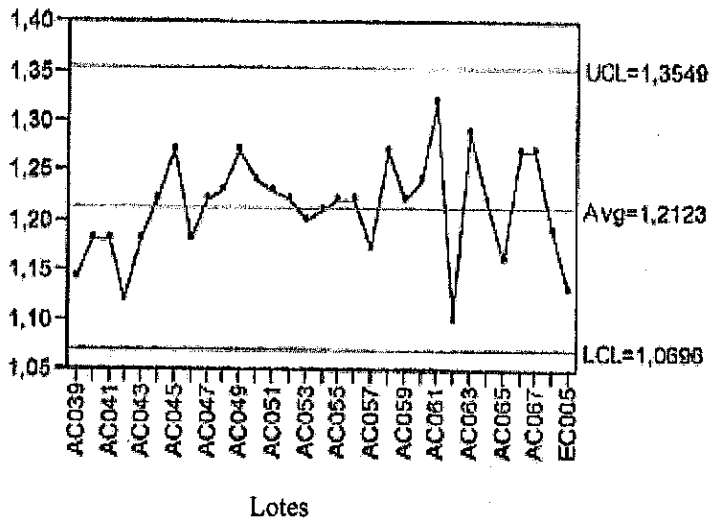


Todos los resultados se consideran incluidos dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados.





Figura 13: Asimetría de la columna



Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza de los 31 lotes considerados.

8.2.4 Conclusión

El estudio fue abortado a raíz de un desvío en el lote AC068 que afectó también al lote EC005: un aumento de la presión interna de la columna derivó en un volumen de la fracción de IEC más elevado y fuera del rango de producción. Si bien este desvío se produjo en un punto del proceso anterior a la IEC, afectó el rendimiento de la IEC.

Como acción correctiva, se solicitó el cambio de la resina después del lote EC005.

Por este motivo, y a modo de conclusión preliminar, actualmente la vida útil de la resina de IEC está fijada en 31 ciclos.

Es probable que vuelva a evaluarse en estudios futuros la extensión del ciclo de vida.





9 Validación de la limpieza y estudio de la vida útil de la columna de cromatografía de filtración en gel (GFC)

9.1 Validación de la limpieza de la columna de GFC

La finalidad de este estudio de validación consiste en demostrar la eficiencia, reproducibilidad y control del proceso de limpieza, proceso de sanitización y proceso de almacenamiento de la columna de cromatografía GFC.

9.1.1 Principio de validación de la limpieza

El proceso de limpieza, sanitización y almacenamiento que se utilizará para la columna de GFC empacada con soporte HMP se detalla en la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación.

Luego de su uso, la columna de GFC se sanitiza sucesivamente con NaOH 0,5 M y se limpia con NaOH 0,5 M. La finalidad de este proceso es eliminar las impurezas fijadas al soporte HMP. Posteriormente, la columna de GFC se almacena en NaOH 0,01 M antes de su próximo uso.

La validación del proceso de limpieza se efectuó con los siguientes lotes industriales: 3 lotes comerciales (AC014, AC015 y AC016) y 1 lote técnico (EC001).

Estos lotes se produjeron en condiciones industriales y no se informó ningún desvío del protocolo de validación de limpieza.

Las pruebas realizadas con cada lote se informan en la tabla 18.

Tabla 18: Pruebas realizadas con los lotes considerados para el estudio de validación de limpieza

Prueba	AC014 elaborado el 8 abr 08	AC015 elaborado el 15 abr 08	AC016 elaborado el 22 abr 08	EC001 elaborado el 3 jun 08
A	X*	X	X	/†
B	X	X	X	/
C	X	X	X	/
D	/	/	/	X

* Prueba realizada

† Prueba no realizada

