



Cada prueba se describe a continuación:

• **Prueba A, verificación del proceso de limpieza:**

Luego del almacenamiento, mediante un monitoreo microbiológico (gérmenes aeróbicos y endotoxinas), se verifica que la columna de cromatografía cumpla con los criterios de aceptación predefinidos.

• **Prueba B, verificación del proceso de sanitización:**

Después de la sanitización, mediante un monitoreo microbiológico (gérmenes aeróbicos y endotoxinas), se verifica que todas las partes del sistema de la columna de cromatografía cumplan con los criterios de aceptación predefinidos.

• **Prueba C, verificación química:**

Se midieron los valores de TOC y conductividad en dos fases del proceso de GFC:

- La prueba de TOC se realizó para detectar trazas potenciales del producto y el criterio de aceptación de ≤ 10 ppm se basó en datos históricos;
- La prueba de conductividad se realizó para detectar la presencia potencial del agente de limpieza (NaOH) y el criterio de aceptación se basó en cada prueba específica del procedimiento.

• **Prueba D, verificación del tiempo máximo de almacenamiento:**

Mediante un monitoreo microbiológico (gérmenes aeróbicos y endotoxinas), se verifica que después de un tiempo máximo de almacenamiento de 30 días todas las partes que conforman el material de la columna de cromatografía sigan cumpliendo con los criterios de aceptación predefinidos.

En las pruebas A, B y D, el criterio de aceptación de:

- monitoreo microbiológico de ≤ 10 UFC/100 mL se basó en los criterios de aceptación del agua para inyectables;
- endotoxinas de $\leq 0,25$ UI/mL también se basó en los criterios de aceptación del agua para inyectables.

Las pruebas A, B y C se llevaron a cabo para asegurarse de que el procedimiento de almacenamiento de rutina actual de 3 días es adecuado, mientras que la prueba D se realizó para evaluar un tiempo máximo de almacenamiento, actualmente estimado en 30 días.





9.1.2 Resultados de validación de la limpieza

9.1.2.1 Prueba A: Verificación del proceso de limpieza

Esta prueba se llevó a cabo con los lotes AC014, AC015 y AC016. Los resultados se presentan en la tabla 19.

Tabla 19: Resultados del monitoreo microbiológico luego del proceso de limpieza y almacenamiento

Fase de toma de muestras	Prueba	Criterios de aceptación	AC014	AC015	AC016
Después del almacenamiento del material de GFC	Gérmenes aeróbicos	≤ 10 UFC/100 mL	< 1	< 1	< 1
	Endotoxinas	$\leq 0,25$ UI/mL	< 0,005	< 0,005	< 0,005

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación predefinidos.

9.1.2.2 Prueba B: Verificación del proceso de sanitización

Esta prueba se llevó a cabo con los lotes AC014, AC015 y AC016. Los resultados se presentan en la tabla 20.

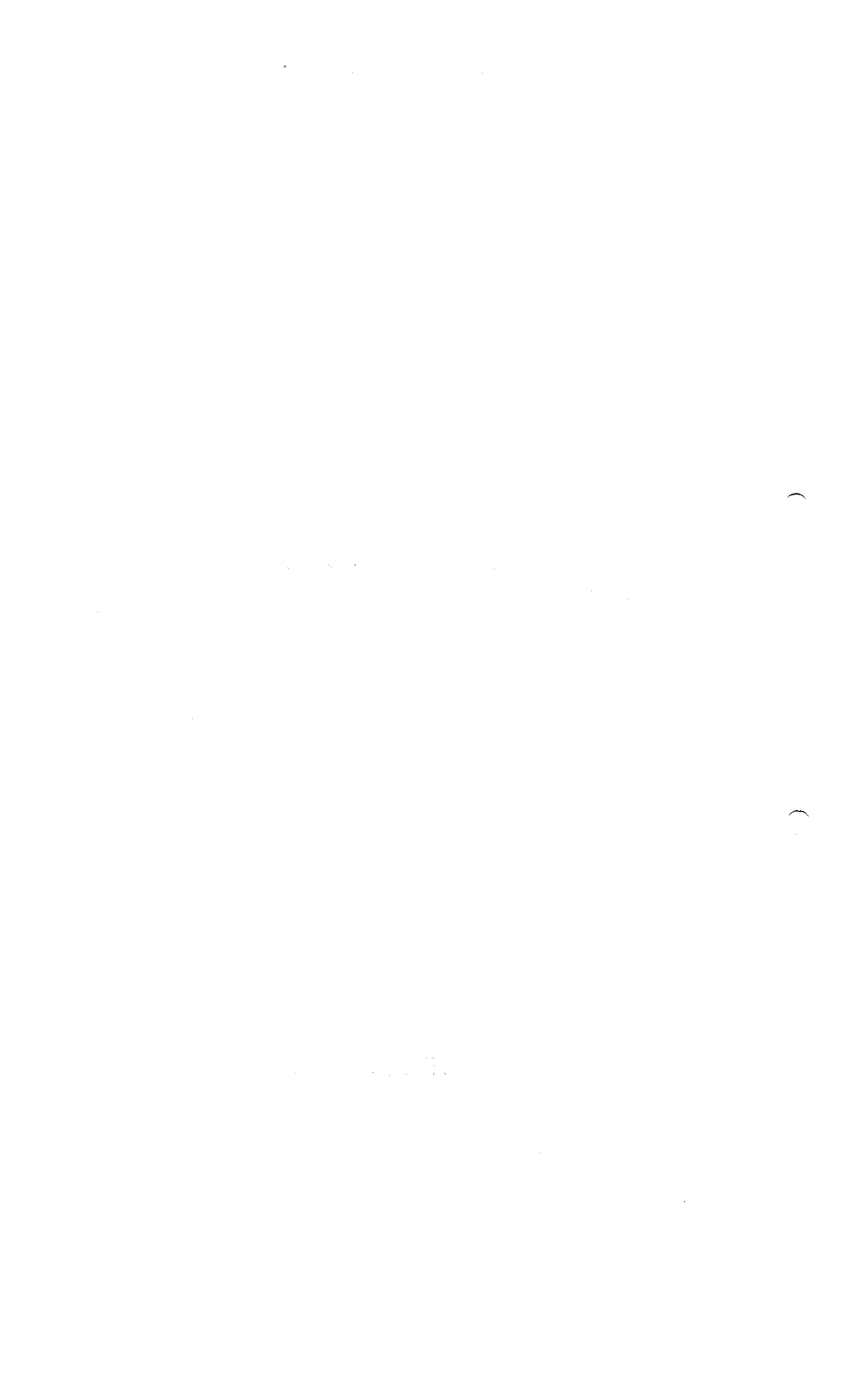
Tabla 20: Resultados del monitoreo microbiológico luego del proceso de sanitización

Fase de toma de muestras	Prueba	Criterios de aceptación	AC014	AC015	AC016
Después de la sanitización del material de GFC	Gérmenes aeróbicos	≤ 10 UFC/100 mL	< 1	< 1	< 1
	Endotoxinas	$\leq 0,25$ UI/mL	< 0,10	< 0,05	< 0,10

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación predefinidos.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.





9.1.2.3 Prueba C: Verificación química

Los resultados obtenidos para los lotes AC014, AC015 y AC016 se informan en la tabla 21.

Tabla 21: Resultados de la validación química de la limpieza

Fase de toma de muestras	Prueba	Criterios de aceptación	AC014	AC015	AC016
Después de la sanitización de la GFC	Conductividad	$\leq 17,50$ mS/cm	16,580	16,656	16,620
Después de la limpieza de la GFC	Conductividad	$< 2,80$ mS/cm	2,378	2,371	2,361
	TOC	≤ 10 ppm	1,06	1,38	2,5

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación predefinidos.

9.1.2.4 Prueba D: Verificación del tiempo máximo de almacenamiento

Esta prueba se realizó con el lote EC001. Los resultados se presentan en la tabla 22.

Tabla 22: Resultados del monitoreo microbiológico después del tiempo máximo de almacenamiento

Fase de toma de muestras	Prueba	Criterios de aceptación	EC001
Después del tiempo máximo de almacenamiento del material de la GFC (30 días)	Gémenes aeróbicos	≤ 10 UFC/100 mL	< 1
	Endotoxinas	$\leq 0,25$ UI/mL	*

* /: Esta prueba no se realizó debido a un error de planificación/humano (no se tomó la muestra).

Todos los resultados del estudio de validación cumplen con los criterios de aceptación predefinidos y confirman un tiempo máximo de almacenamiento de 30 días para el material de GFC.



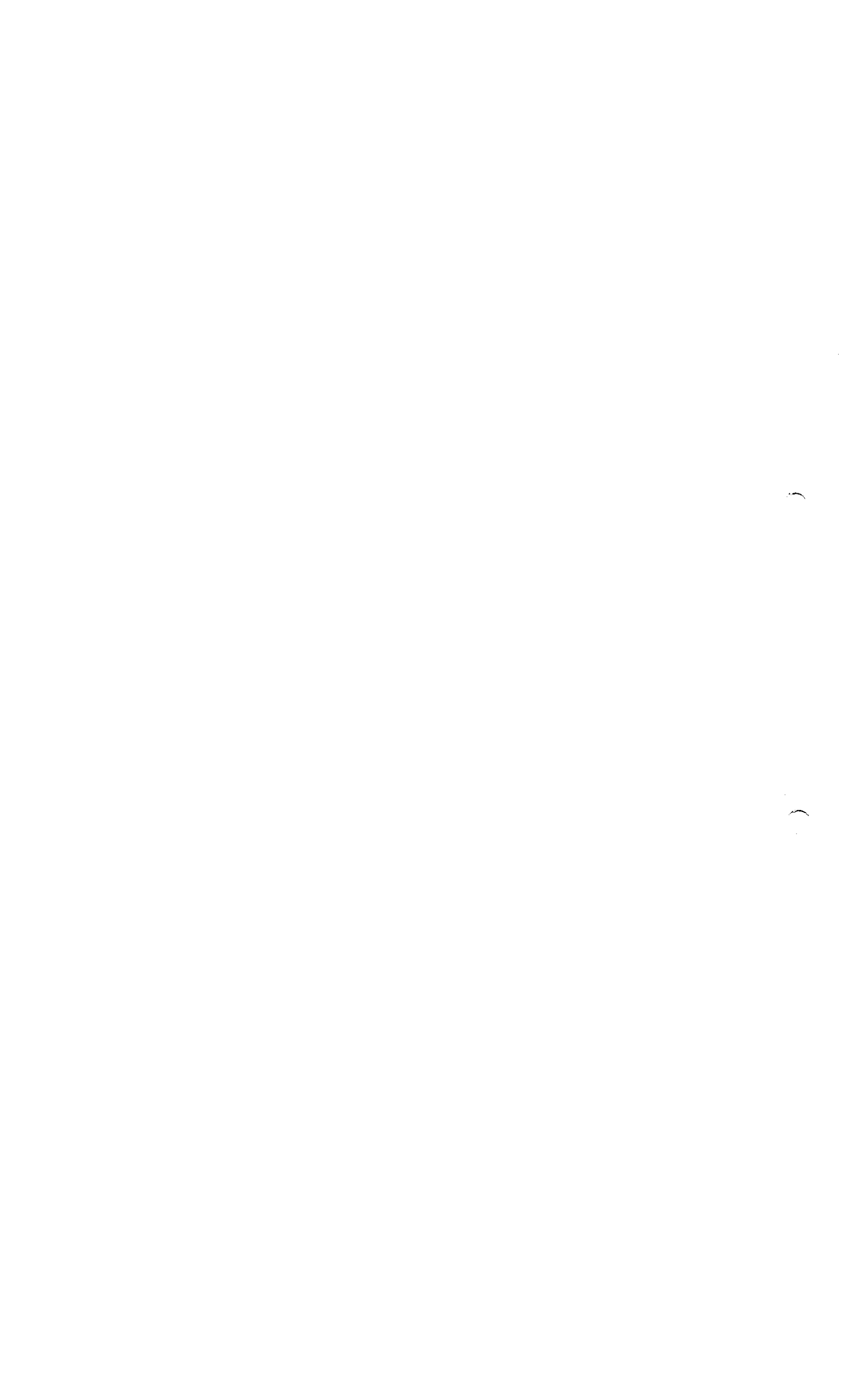


9.1.3 Conclusión

Todos los resultados obtenidos durante el estudio de validación del sistema de GFC (patín y columna de cromatografía) confirman lo siguiente:


- El procedimiento de limpieza es adecuado para la limpieza de rutina del sistema de GFC y cumple con todos los criterios de aceptación predefinidos;
- El procedimiento de sanitización es adecuado para el uso de rutina del sistema de GFC y cumple con todos los criterios de aceptación predefinidos;
- El procedimiento de almacenamiento de rutina es adecuado para un almacenamiento de 3 días y cumple con todos los criterios de aceptación predefinidos;
- Se evaluó el almacenamiento durante un máximo de 30 días y los resultados cumplieron con los criterios de aceptación. Por lo tanto, es probable que se vuelva a evaluar en el futuro la extensión del tiempo de almacenamiento de rutina.

El estudio de la vida útil de la columna de cromatografía de GFC está en curso y se presentarán los resultados a solicitud una vez que esté completado.



3.2.S.2.3

Lista y Controles de Materiales - Diftérico


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANGRE PASTEUR S.A


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APLICADO
SANGRE PASTEUR S.A





Sección 3.2.S.2.3 Control de materiales

Lista y controles de los materiales

Índice

Lista de tablas	2
1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3
2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina diftérica.....	4
3 Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico	6
4 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del toxoide diftérico purificado	7
4.1 Beta alanina.....	7
4.2 Ácido diaminopimélico.....	7
4.3 Antiespumante de silicio.....	8
4.4 L-glutamina.....	9
4.5 Maltosa.....	10
4.6 Cloruro de manganeso, 4H ₂ O	11
4.7 NADH/DPNH.....	12
4.8 Ácido pimélico.....	12
4.9 Extracto de levadura en polvo.....	13
4.10 Piruvato de sodio.....	13
4.11 Sulfato de amonio	14


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A



CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A




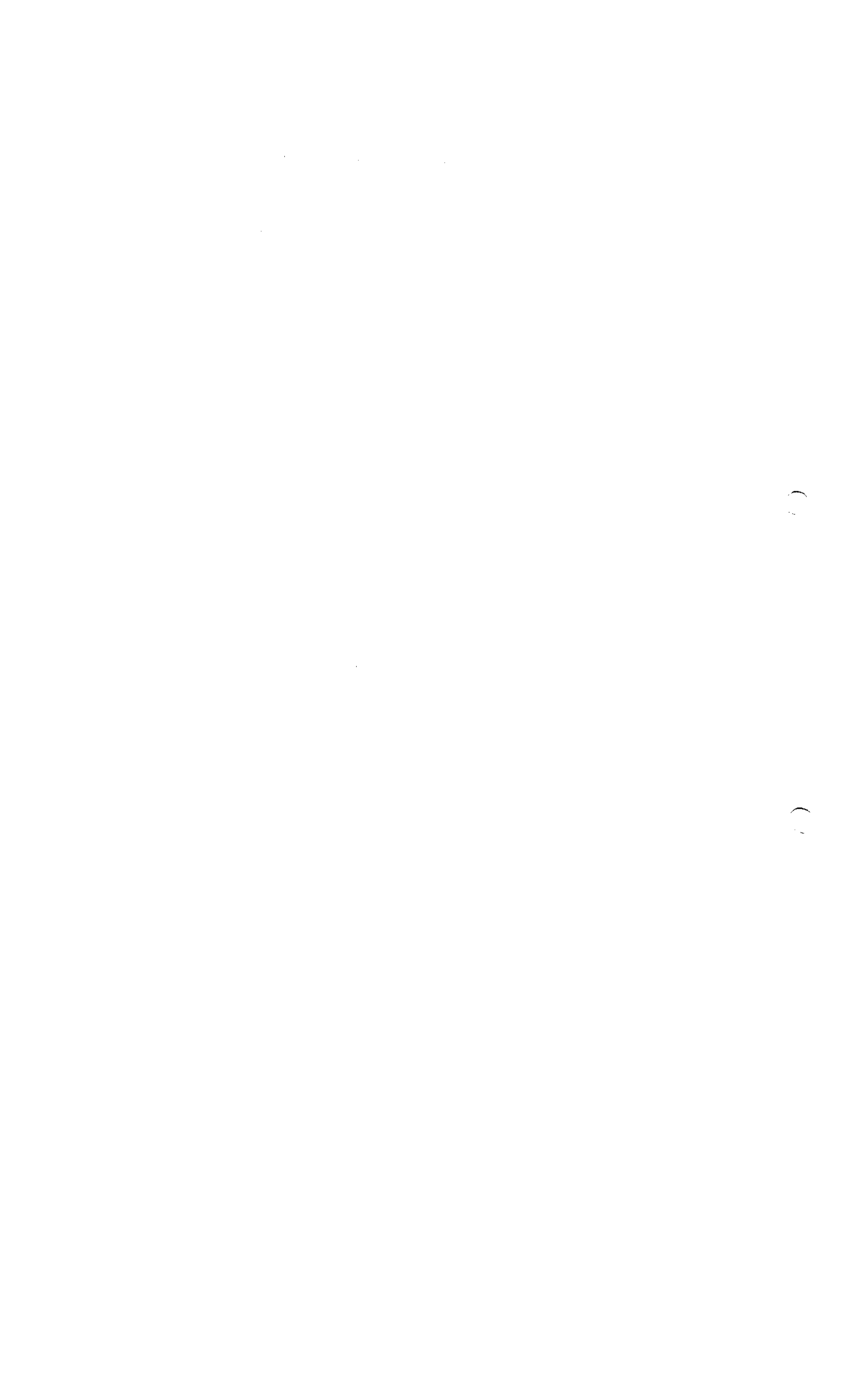


Lista de tablas

Tabla 1: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....	3
Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y analizados de acuerdo con los procedimientos internos	3
Tabla 3: Materiales utilizados en la fermentación y cosecha de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea	4
Tabla 4: Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina diftérica analizados de acuerdo con las especificaciones internas.....	5
Tabla 5: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación, analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea.....	6
Tabla 6: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico y analizados de acuerdo con especificaciones internas.....	6
Tabla 7: Especificaciones internas para la beta alanina	7
Tabla 8: Especificaciones internas para el ácido diaminopimélico.....	7
Tabla 9: Especificaciones internas para el antiespumante de silicio.....	8
Tabla 10: Especificaciones internas para la L-glutamina.....	9
Tabla 11: Especificaciones internas para la maltosa	10
Tabla 12: Especificaciones internas para el cloruro de manganeso, 4H ₂ O	11
Tabla 13: Especificaciones internas para el NADH/DPNH.....	12
Tabla 14: Especificaciones internas para el ácido pimélico.....	12
Tabla 15: Especificaciones internas para el extracto de levadura en polvo	13
Tabla 16: Especificaciones internas para el piruvato de sodio.....	13
Tabla 17: Especificaciones internas para el sulfato de amonio.....	14


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
SUPERVISOR
SANOFI PASTEUR S.A.





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

1 Materiales utilizados durante la producción de lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae*

Los materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae* y analizados de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae* y analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

Material	Ph. Eur. Monografía	Utilización	Etapas de producción
Agua purificada	0008	Solución de leche descremada	Liofilización de MSL, ISL y WSL
		Agar con solución de sangre ovina	Cultivo de MSL, ISL y WSL

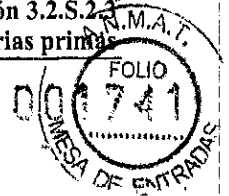
Los materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae* y analizados de acuerdo con los procedimientos internos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Materiales utilizados en la elaboración de los lotes de siembra de *Corynebacterium diphtheriae* y analizados de acuerdo con los procedimientos internos

Material	Utilización	Etapas de producción
Caldo de tripcasa-soja*	Reconstitución	Rehidratación de los lotes de siembra
Agar base con sangre y triptosa*	Medio de cultivo	Crecimiento de lotes de siembra
Sangre ovina desfibrinada*		
Leche descremada*	Estabilizador crioprotector para los lotes de siembra	Liofilización de los lotes de siembra

* Material de origen animal: consulte la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales fuente y de inicio de origen biológico





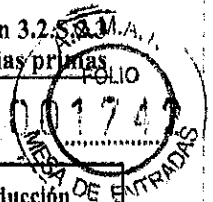
2 Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina diftérica

Los materiales utilizados en la fermentación y cosecha de la toxina diftérica y que se analizaron de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Materiales utilizados en la fermentación y cosecha de *Corynebacterium diphtheriae* analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

Material	Ph. Eur. Monografía	Utilización	Etapas de producción
Monohidrato de L-asparagina	2086	Solución de maltosa y factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
		Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
Beta-ciclodextrina	1070	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
Cloruro de calcio 2H ₂ O	0015	Solución de maltosa	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
Sulfato de cobre 5H ₂ O	0894	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
Fosfato disódico 12H ₂ O	0118	Solución de maltosa	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
		Tampón de fosfato	Etapas 5: Cosecha
Glucosa anhidra	0177	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
Ácido L-glutámico	0750	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
L-Histidina	0911	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
Ácido clorhídrico	0002	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivo y cultivo industrial
Sulfato de magnesio 7H ₂ O	0044	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
		Solución de maltosa y factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
Ácido nicotínico	0459	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
Fosfato de potasio dihidrogenado	0920	Tampón de fosfato	Etapas 5: Cosecha
Agua purificada	0008	Agar con sangre ovina	Etapas 1: 1º precltivo
		Medio IMD básico	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precltivos y cultivo industrial
		Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 4: Cultivo industrial
		Solución de factores de	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º





Material	Ph. Eur. Monografía	Utilización	Etapas de producción
		crecimiento	precultivos y cultivo industrial
		Solución de maltosa y factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
		Solución de maltosa	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
		Tampón de fosfato	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Lactato de sodio	1151	Solución de maltosa y factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Sulfato de zinc 7H ₂ O	0111	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial

Los materiales utilizados en la fermentación y cosecha de la toxina diftérica y que se analizaron de acuerdo con las monografías internas se describen en la tabla 4. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 4.

Tabla 4: Materiales utilizados durante la fermentación y cosecha de la toxina diftérica analizados de acuerdo con las especificaciones internas

Material	Utilización	Etapas de producción
Beta-alanina	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Cisteína (clorhidrato) anhidra	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Ácido diaminopimélico	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Antiespumante de silicio	Antiespumante	Etapas 3 y 4: 3º precultivos y cultivo industrial
L-Glutamina	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Maltosa	Solución de maltosa	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Cloruro de manganeso 4H ₂ O	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
NADH/DPNH	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Ácido pimélico	Solución de factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Extracto de levadura en polvo	Solución de maltosa y factores de crecimiento	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Piruvato de sodio	Dextrosa, aminoácidos y solución IMD	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Caldo de tripcasa-soja	Otros medios	Recuperación del lote de siembra de trabajo
Toxiprotona D	Medio IMD básico	Etapas 2, 3 y 4: 2º y 3º precultivos y cultivo industrial
Agar base con sangre y triptosa	Agar con sangre ovina	Etapas 1: 1º precultivo


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





3 Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico

Los materiales utilizados en las etapas de tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico y que se analizaron de acuerdo con las monografías de la Farmacopea Europea se presentan en la tabla 5.

Tabla 5: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación, analizados de acuerdo con la Farmacopea Europea

Material	Ph. Eur. Monografía	Utilización	Etapas de producción
Fosfato disódico 12H ₂ O	0118	Tampón de fosfato	Etapas 6: Tratamiento con formaldehído
		Agua fisiológica tamponada	Etapas 9: Diafiltración
		Fosfato disódico	Etapas 14c: Filtración
Formaldehído	0826	Agente detoxificador	Etapas 6: Tratamiento con formaldehído
Glicina	0614	Estabilizante	Etapas 6b: 2º tratamiento
		Solución estabilizadora	Fase 14b: Estabilización
Fosfato de potasio dihidrogenado	0920	Tampón de fosfato	Etapas 6: Tratamiento con formaldehído
Agua purificada	0008	Tampón de fosfato	Etapas 6: Tratamiento con formaldehído
		Agua fisiológica tamponada	Etapas 9: Diafiltración
		Fosfato disódico	Etapas 14c: Filtración
		Solución estabilizadora	Fase 14b: Estabilización
Carbonato ácido de sodio	0195	Estabilizante	Etapas 6: Tratamiento con formaldehído
Cloruro de sodio	0193	Agua fisiológica tamponada	Etapas 9: Diafiltración
		Solución estabilizadora	Fase 14b: Estabilización
Fosfato de sodio 2H ₂ O	0194	Agua fisiológica tamponada	Etapas 9: Diafiltración

Los materiales utilizados en las etapas de tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico y que se analizaron de acuerdo con las monografías internas se describen en la tabla 6. Las especificaciones internas (pruebas y criterios de aceptación) de estos materiales se presentan en el capítulo 4.

Tabla 6: Materiales utilizados durante el tratamiento, detoxificación y purificación del toxoide diftérico y analizados de acuerdo con especificaciones internas

Material	Utilización	Etapas de producción
Sulfato de amonio	Agente de precipitación	Etapas 11 y 12: 1ª y 2ª precipitaciones





4 Especificaciones internas para los materiales utilizados en la elaboración del toxoide diftérico purificado

Para las materias primas que se controlan con especificaciones internas, las pruebas y los criterios de aceptación se presentan a continuación (tabla 7 a tabla 17).

Las materias primas de origen animal se presentan en la sección 3.2.S.2.3 Control de materiales fuente y de inicio de origen biológico.

4.1 Beta alanina

Las especificaciones internas para la beta alanina se presentan en la tabla 7.

Tabla 7: Especificaciones internas para la beta alanina

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco y cristalino Agua: libremente soluble Alcohol: ligeramente soluble
Identificación: - Espectro IR	Aprobado
Pruebas: - pH (solución acuosa al 5 % p/v) - Punto de fusión - Metales pesados - Amonio - Pérdida por secado - Ceniza sulfatada	6,0 a 7,5 Aproximadamente con descomposición ≤ 10 ppm ≤ 100 ppm ≤ 0,1 % (p/p) ≤ 0,1 % (p/p)
Contenido de $C_3H_7NO_2$	≥ 99,0 % (p/p)

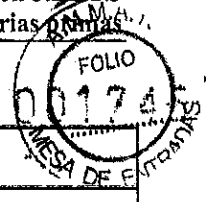
4.2 Ácido diaminopimélico

Las especificaciones internas para el ácido diaminopimélico se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Especificaciones internas para el ácido diaminopimélico

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Polvo blanco Agua caliente: soluble Ácidos minerales: soluble





Pruebas	Criterios de aceptación
	Cloroformo: insoluble
Identificación: - Espectro IR	Aprobado
Pruebas: - Aminoácidos extraños - Pérdida por secado	Positivo ≤ 1,0% (p/p)
Contenido de C ₇ H ₁₄ O ₄ N ₂	≥ 98 % (p/p) en el producto seco

4.3 Antiespumante de silicio

Las especificaciones internas para el antiespumante de silicio se presentan en la tabla 9.

Tabla 9: Especificaciones internas para el antiespumante de silicio

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: - Aspecto - Solubilidad	Suspensión blanqueza Agua: miscible
Identificación: Reacción de silicatos	Positivo
Pruebas: - Sustancias no volátiles - pH - Metales pesados - Toxicidad anormal	22 - 26 % p/p 3,0 - 4,0 ≤ 5 ppm Cumple





4.4 L-glutamina

Las especificaciones internas para la L-glutamina se presentan en la tabla 10.

Tabla 10: Especificaciones internas para la L-glutamina

Pruebas	Criterios de aceptación
Características: <ul style="list-style-type: none">- Aspecto- Solubilidad	Polvo blanco Agua a 20° C: soluble Alcohol: insoluble
Identificación: <ul style="list-style-type: none">- Reacción con rr. de ninhidrina- Reacción con HCl R, NaOH R y calor- Espectro IR	Positivo Positivo Aprobado
Pruebas: <ul style="list-style-type: none">- Rotación óptica específica (en el producto seco)- Cloruros- Sulfatos- Metales pesados- Ceniza sulfatada- Pérdida por secado- Hierro	+31,0° a +33,0° ≤ 200 ppm ≤ 200 ppm ≤ 10 ppm ≤ 0,1% p/p ≤ 0,5% p/p ≤ 30 ppm
Contenido de C ₅ H ₁₀ O ₃ N ₂	≥ 98,5 % p/p en el producto seco

