

Tabla 78: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109853 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	967,49	360,47	577,97	945,55	909,24	781,08	865,40	1110,51	968,55
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple <i>A 4 meses</i>	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	25 600	32 000	76 800	102 400	115 200	128 000	128 000	153 600	128 000

* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 79: Resultados del estudio de estabilidad para el lote de toxina pertúsica purificada nativa FA109854 a +5 °C ± 3 °C

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses
Contenido proteico	Para cálculo (µg/mL)	1034,49	980,28	922,74	814,02	831,07	770,89	844,94	961,19	978,24
SDS-PAGE	Perfil electroforético comparable con el perfil de la referencia (5 bandas entre 30 y 14 kDa); la posible presencia de una banda complementaria de FHA es aceptable si representa menos del 2 % de las proteínas totales	Cumple	Cumple A 4 meses	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple A 38 meses	Cumple
Actividad de agrupamiento en células CHO	Actividad citopática (CPU/µg de proteínas) > límite de confianza inferior (P=0,95) de actividad citopática de la referencia*	25 600	70 400	76 800	102 400	153 600 A 13 meses	281 600	64 000	128 000	128 000

* Para la referencia 90/518: límite de confianza inferior (p=0,95) de actividad citopática = 19 007

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





3.2.S.2.2

Definición de Lote(s) y de la Escala - IPV


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración y de los controles del proceso

Definición de lote(s) y escala

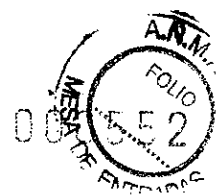
Índice

Lista de figuras 2

1 Panorama del proceso de elaboración..... 3

2 Definición del tamaño del lote..... 5

3 Sistema de numeración de los lotes..... 5



Lista de figuras

Figura 1: Panorama de la producción del trivalente concentrado4

Figura 2: Ejemplo de la numeración de los lotes: historial del lote FA315547 de trivalente concentrado.....6



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



1 Panorama del proceso de elaboración

El sustrato celular utilizado para el crecimiento del virus de poliomielitis en la etapa de producción es la línea celular continua Vero en el pasaje 137. La siembra de virus, el lote de siembra de virus de trabajo, se inocula en células Vero que se han amplificado a un volumen adecuado para permitir la multiplicación activa del virus. El sustrato celular y la siembra de virus se describen en 3.2.S.2.3 Sistema de bancos de células, caracterización y pruebas y en 3.2.S.2.3 Sistema de lotes de siembra viral, caracterización y pruebas.

Se amplifica un volumen de banco de células de trabajo (WCB) Vero en biorreactores de volumen cada vez mayor. En el pasaje 141^o se toma una muestra de la suspensión celular para preparar las células de control. La amplificación celular se consigue mediante microesferas portadoras a las cuales se unen las células para crecer. Tras conseguir el nivel adecuado de amplificaciones en el pasaje 142^o, se añade el lote de siembra de trabajo (WSL) al biorreactor de la suspensión de células/microesferas portadoras para iniciar la replicación del virus.

El virus de la poliomielitis comprende tres tipos (1, 2 y 3): cada monovalente se elabora por separado, *es decir*, se inocula sólo un tipo en un tanque de sustrato celular Vero en un momento dado.

El virus se multiplica dentro de las células Vero y se cosecha en una cosecha única decantando el sobrenadante del biorreactor. Después de reposar, la cosecha se clarifica, se concentra y se purifica por cromatografía. El volumen resultante de suspensión viral concentrada y purificada se inactiva con formaldehído. La inactivación viral tiene lugar en dos etapas; la etapa de inactivación se confirma mediante los resultados de las pruebas de control. El lote de monovalente se puede preparar a partir de uno a tres lotes de suspensión viral concentrada y purificada del mismo tipo.

Nota: los lotes de suspensión viral concentrada y purificada se agrupan para obtener un volumen mínimo necesario por condicionantes industriales en el paso de inactivación.

Para producir el trivalente concentrado, se mezclan cantidades de cada uno de los tres monovalentes en proporciones calculadas para obtener la especificación necesaria (vea la sección 3.2.S.4.1 Especificaciones).

En la figura 1 se presenta un diagrama de flujo que describe la producción del trivalente concentrado y muestra las pruebas de control de calidad realizadas en cada etapa.

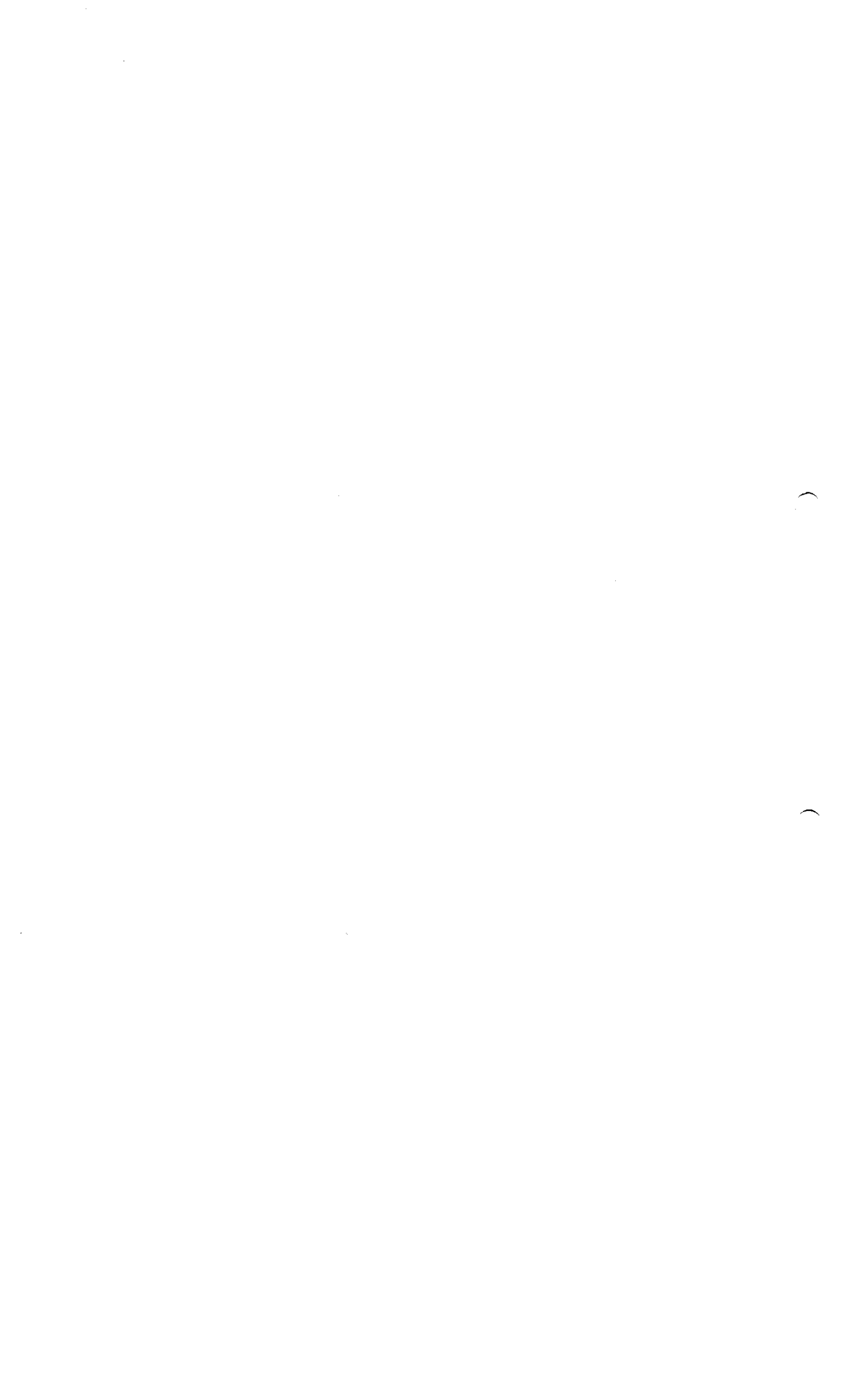
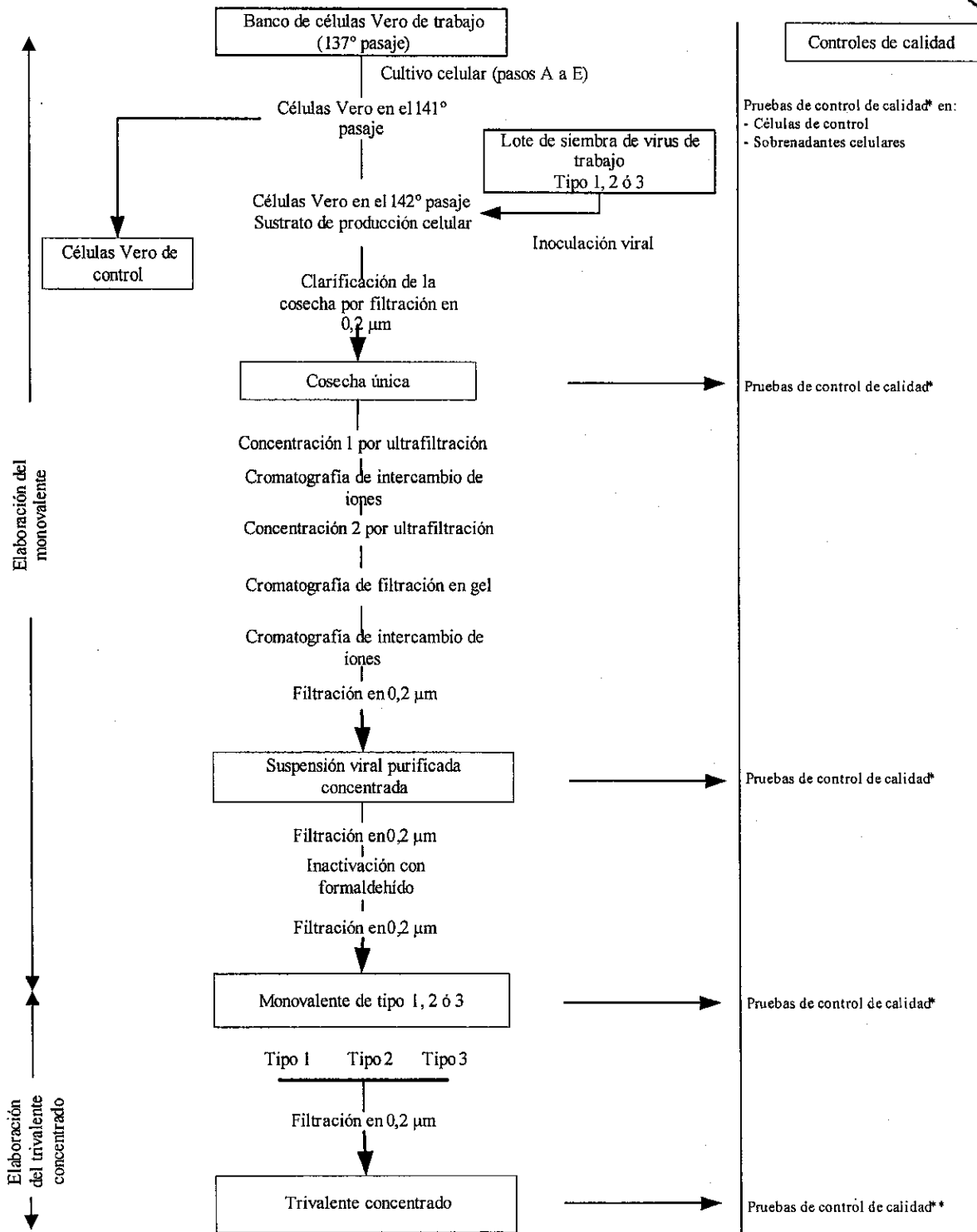


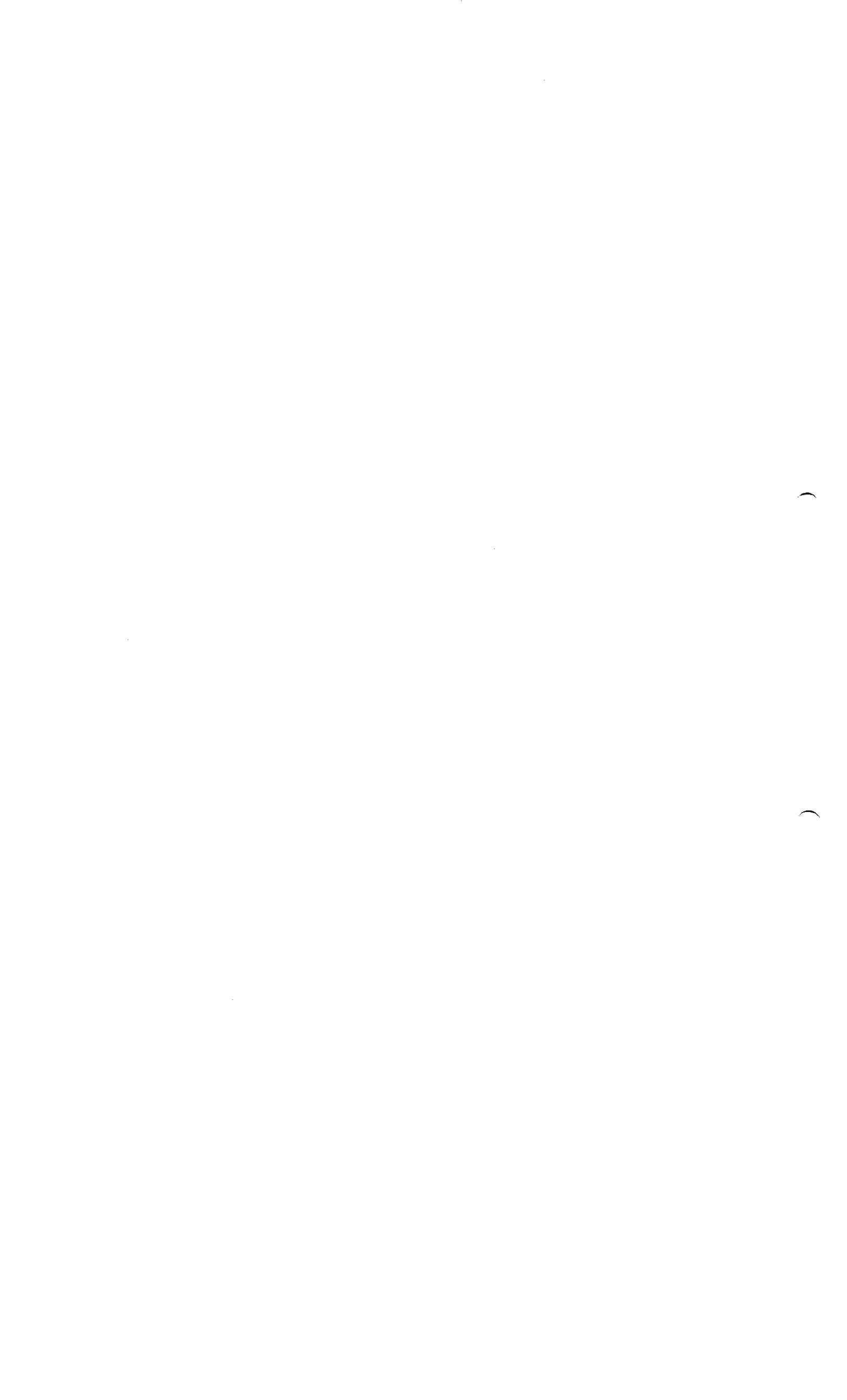


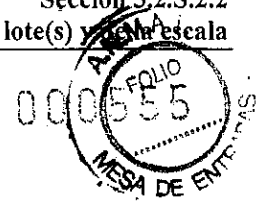
Figura 1: Panorama de la producción del trivalente concentrado



* La prueba de control de calidad se detalla en la sección 3.2.S.2.4 Controles de los pasos críticos e intermedios

** La prueba de control de calidad se detalla en 3.2.S.4.1 Especificaciones





2 Definición del tamaño del lote

El tamaño del lote del trivalente concentrado se define por el título de los monovalentes que determina el volumen de los lotes o la cantidad de monovalentes que hay que agrupar para obtener el título deseado del trivalente concentrado.

El rango típico de volumen para el tamaño de los lotes del trivalente concentrado es de 120 a 300 L.

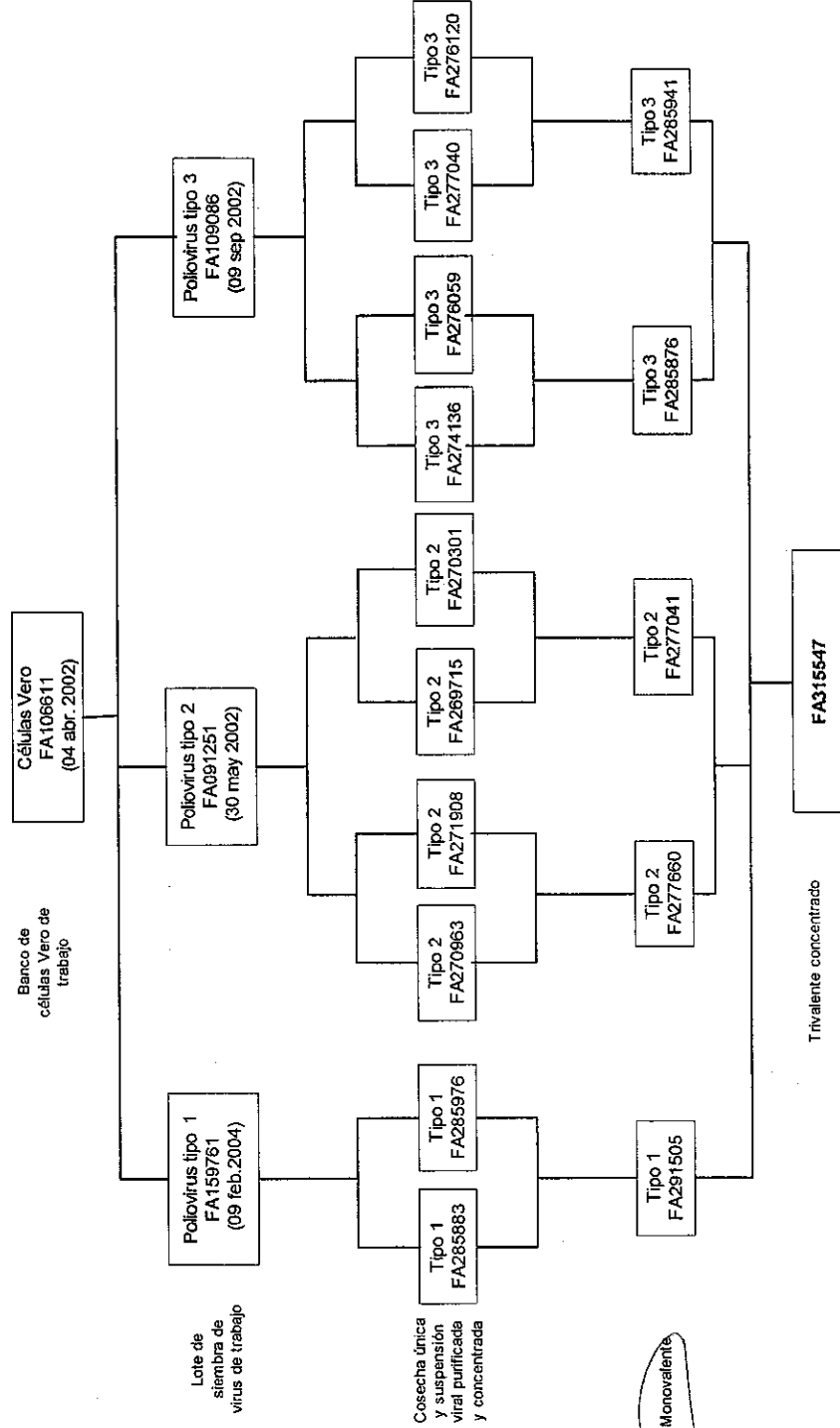
3 Sistema de numeración de los lotes

El número de lote es una secuencia de caracteres única y no descriptiva que se asigna de forma automática a través de un sistema de planificación de recursos empresariales. Este proceso de numeración se aplica a cada tipo de producto: banco de células de trabajo, lote de siembra de trabajo, productos intermedios del principio activo y principio activo.

En la figura 2 se presenta el historial del trivalente concentrado, lote FA315547, como ejemplo de la numeración de los lotes.



Figura 2: Ejemplo de la numeración de los lotes: historial del lote FA315547 de trivalente concentrado

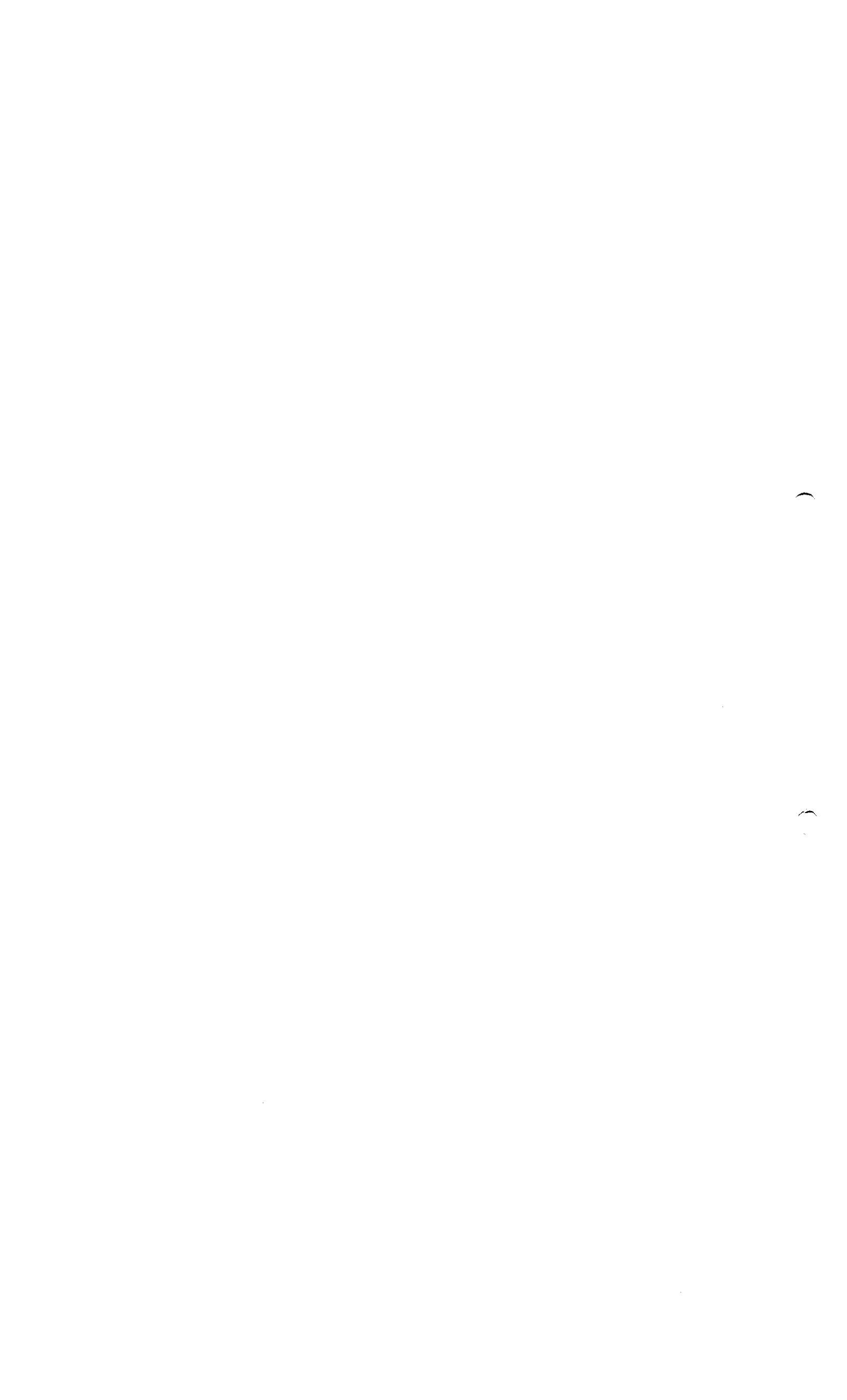


ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302305





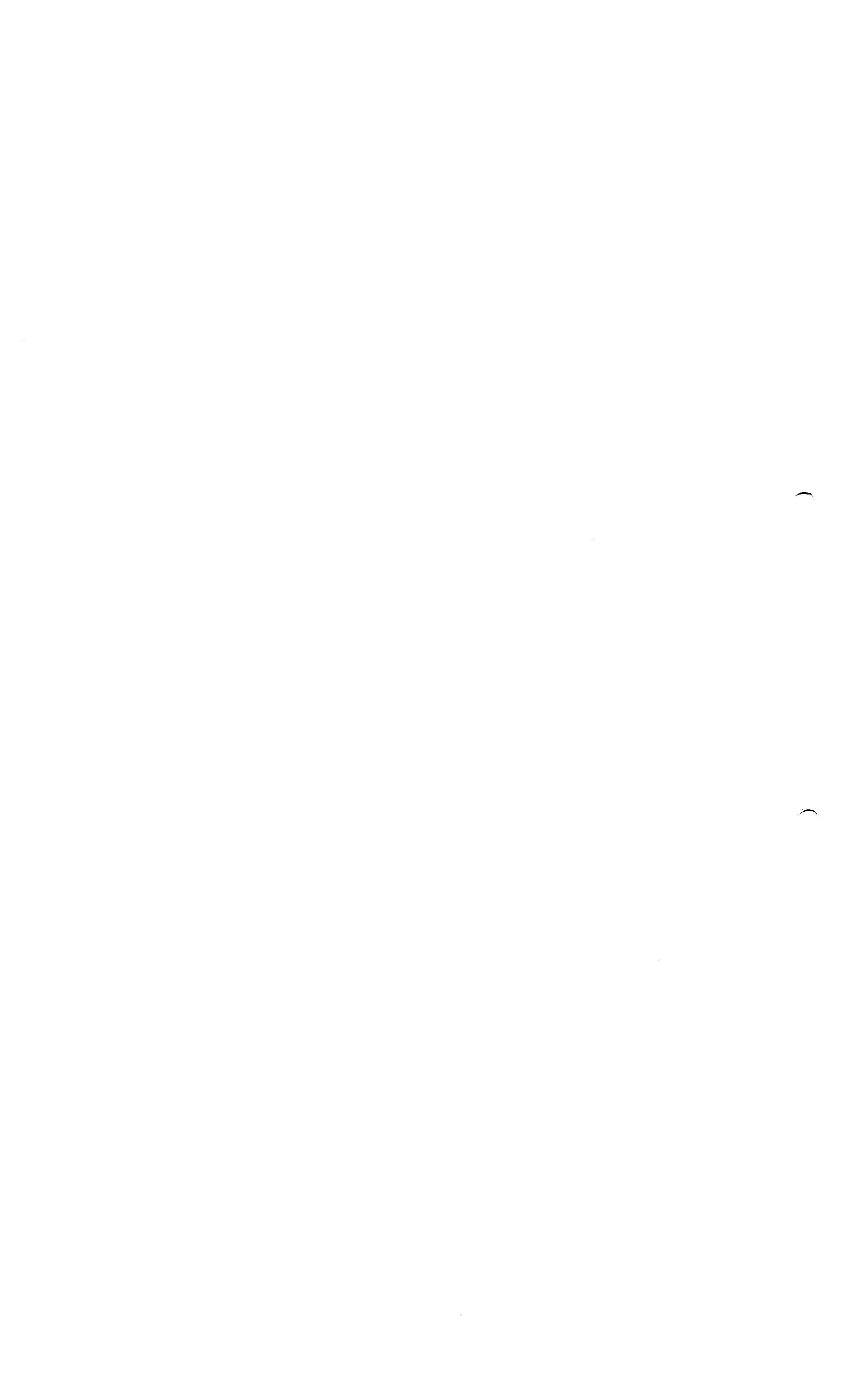


3.2.S.2.2

Cultivo Celular y Cosecha - IPV


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



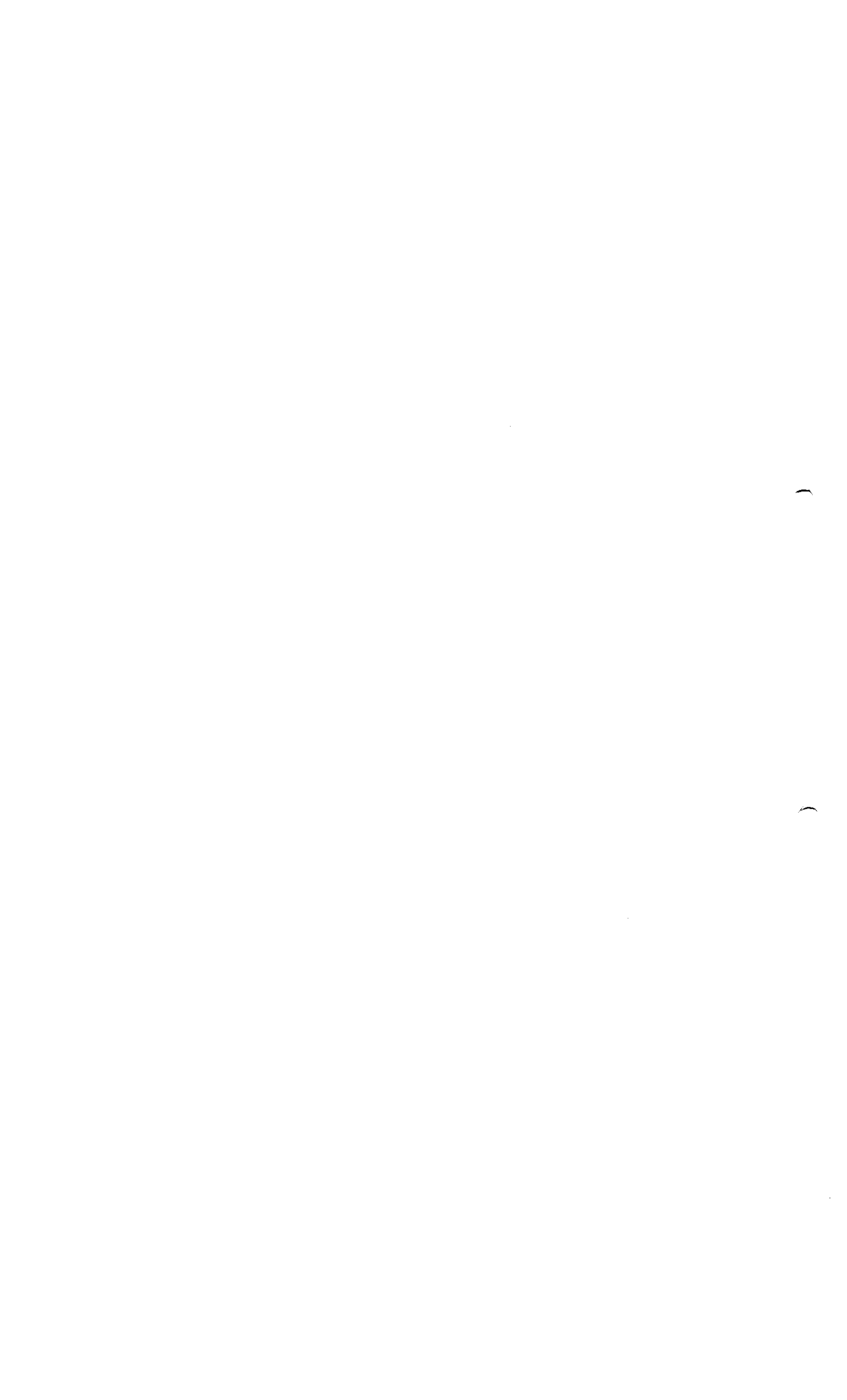


Sección 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de elaboración controles del proceso

Cultivo celular y cosecha

Índice

Lista de tablas	2
1 Producción de la cosecha única.....	3
1.1 Cultivo de células Vero: pasos A a E.....	5
1.2 Preparación de las células de control	6
1.3 Producción de la cosecha única	6
2 Controles durante el proceso.....	7
2.1 Controles durante el proceso aplicados para el cultivo de células Vero.....	7
2.2 Control durante el proceso aplicado para la inoculación y la cosecha viral	7
3 Medios de cultivo, tampones y otros aditivos utilizados durante el cultivo de células Vero y durante la producción de la cosecha única.	8
3.1 Medios de cultivo utilizados durante el cultivo de células Vero y durante la producción de la cosecha única.....	8
3.1.1 Medios de cultivo celular	8
3.1.2 Medio de cultivo celular: mantenimiento	8
3.1.3 Medio de multiplicación viral.....	9
3.2 Tampones y otros aditivos utilizados durante el cultivo de células Vero y durante la producción de la cosecha única.....	9
3.3 Otras soluciones	10

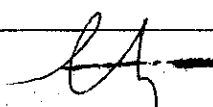




Lista de tablas

Tabla 1: Parámetros del cultivo de células Vero5
Tabla 2: Controles durante el proceso aplicados para el cultivo de células Vero7
Tabla 3: Control durante el proceso aplicado para la inoculación y la cosecha viral7


ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ARCEBIBDO
SANOFI PASTEUR S.A.



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

Lista y descripción de los materiales y del equipo utilizado durante este proceso de elaboración: consulte la sección 3.2.A.1 Instalaciones y equipo.

El proceso de elaboración que se describe a continuación se completa mediante los programas de validación presentados en la sección 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso con estudios sobre los parámetros de producción y sobre los controles durante el proceso.

1 Producción de la cosecha única

La producción de la cosecha única comprende las siguientes etapas:

- Cultivo de células Vero (desde el pasaje 137° al 142°).
- Cultivo viral y cosecha (hasta la cosecha única).

En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo del proceso para la producción de la cosecha única.

