



Tabla 17: Rango de la cantidad de glicina agregada durante el 2.º tratamiento

	Límite inferior de control	Límite superior de control
Objetivo de la cantidad de glicina	Cantidad calculada teniendo en cuenta el volumen y la concentración final de 4 g/L.	
Desviación máxima permitida (MAD) del equipo de pesaje	± 1 g	
Rango validado	Cantidad teórica que debe ser agregada ± 1 g	

Se analizó la variación entre la cantidad teórica de glicina que debe ser agregada y la cantidad pesada realmente en 30 lotes históricos elaborados entre octubre de 2004 y mayo de 2006. Para todos los datos analizados, la variación entre la cantidad teórica de la glicina que debe ser agregada y la cantidad pesada realmente es inferior a la MAD del equipo de pesaje.

Por lo tanto, el rango validado para la cantidad de glicina que debe ser agregada durante el 2.º tratamiento es la cantidad teórica ± 1 g.

Concentración final de formaldehído

La concentración final de formaldehído se establece en 0,6 % (v/v). Por lo tanto, este parámetro del proceso está controlado por la cantidad de formaldehído agregada para obtener la concentración final de 0,6 % (v/v). Esta cantidad se calcula a partir del valor objetivo de la concentración final (es decir, 0,6 % (v/v)).

El resultado del análisis y el rango calculado correspondiente se detallan en la tabla 18.

Tabla 18: Rango de la cantidad de formaldehído agregada durante el 2.º tratamiento

	Límite inferior de control	Límite superior de control
Objetivo de la cantidad de formaldehído	Cantidad calculada teniendo en cuenta el volumen y la concentración final de 0,6 % (v/v).	
Desviación máxima permitida (MAD) del equipo de pesaje	± 1 g	
Rango validado	Cantidad teórica que debe ser agregada ± 1 g	

Se analizó la variación entre la cantidad teórica de formaldehído que debe ser agregada y la cantidad pesada realmente en 30 lotes históricos elaborados entre octubre de 2004 y mayo de 2006. Para todos los datos analizados, la variación entre la cantidad teórica de formaldehído que debe ser agregada y la cantidad pesada realmente, es inferior a la MAD del equipo de pesaje.

Por lo tanto, el rango validado para la cantidad de formaldehído que debe ser agregada durante el 2.º tratamiento es la cantidad teórica ± 1 g.

3.2.3 Detoxificación

Después de la implementación de un nuevo sistema de medición numérica para monitorear la temperatura y la duración del paso de detoxificación, desde la campaña de producción de enero de 2009, se realizó una validación concurrente al menos en 30 lotes.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





Temperatura de la detoxificación

Para definir un rango preliminar para la temperatura de la detoxificación, se analizaron los datos registrados en 17 lotes elaborados entre enero de 2009 y febrero de 2010.

Este rango preliminar está determinado por el valor mínimo y el valor máximo obtenidos en los 17 lotes (vea los resultados en la tabla 19).

Tabla 19: Rango de la temperatura de la detoxificación

	Límite inferior de control	Límite superior de control
Valores mín./máx.	36,0 °C	38,2 °C
Rango preliminar	36,0 °C	38,2 °C

El rango preliminar validado para la temperatura de la detoxificación es de 36,0 °C a 38,2 °C. El rango operativo se establece en 37 °C ± 1 °C. El rango definitivo se establecerá cuando se recaben los datos de los 30 lotes.

Duración de la detoxificación

Para definir un rango preliminar para la duración de la detoxificación, se analizaron los datos registrados en 17 lotes elaborados entre enero de 2009 y febrero de 2010. En la tabla 20, se presenta un resumen del análisis descriptivo de los datos.

Tabla 20: Duración de la detoxificación. Resultado del análisis estadístico

	Límite inferior de control	Límite superior de control
Normalidad (según la prueba de Shapiro Wilk)	No	
Valores mín./máx.	28 días y 0 min.	28 días y 14 h 29 min.
Rango preliminar (donde p=0,94 en el nivel de confianza de 50 %)	28 días y 0 min.	28 días y 14 h 29 min.

El rango preliminar validado para la duración de la detoxificación es de 28 días a 28 días y 14 h 29 min. El rango definitivo se establecerá cuando se recaben los datos de los 30 lotes.

3.3 Conclusión

Según los resultados presentados anteriormente, se llegó a la conclusión de que todos los rangos operativos definidos para los parámetros de producción monitoreados durante el proceso de detoxificación de la toxina diftérica cruda están validados.





4 Validación del proceso de purificación de *Corynebacterium diphtheriae*

4.1 Introducción

Esta sección comprende la validación del proceso de purificación de *Corynebacterium diphtheriae*, del toxoide diftérico crudo al toxoide diftérico purificado.

Se produjeron tres lotes de uniformidad consecutivos del toxoide diftérico purificado (PDT), de acuerdo con el proceso de elaboración que se describe en la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación.

Los números de lote del toxoide diftérico purificado se encuentran en la Tabla 21.

Tabla 21: Descripción de los lotes de uniformidad del toxoide diftérico purificado

Número de lote	Fecha de elaboración*	Tamaño del lote (L)	Planta de producción	Utilización
AD0402	09 mar 1995	55,0	Marcy l'Etoile	Lote comercial
AD0403	20 mar 1995	57,0	Marcy l'Etoile	Lote comercial
AD0404	10 may 1995	56,7	Marcy l'Etoile	Lote comercial

* Corresponde a la fecha en que comienza la elaboración.

Estos lotes se analizan de acuerdo con las especificaciones de aprobación (vea la sección 3.2.S.4.1 Especificación).

4.2 Pruebas de control de calidad

Para evaluar la calidad del principio activo obtenido, se analizaron las características del toxoide diftérico purificado de acuerdo con las especificaciones de aprobación descritas en la sección 3.2.S.4.1 Especificación (vea la tabla 22). Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.





Tabla 22: Resultados del control de calidad para los tres lotes de validación del toxoide diftérico purificado

Pruebas	Criterios de aceptación	AD0402	AD0403	AD0404
Título de floculación (Lf/mL)	Para calcular la pureza antigénica	5250	5000	5250
Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)	Para calcular la pureza antigénica	2,23	2,02	2,64
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	2354	2475	1988
Contenido de formaldehído libre (µg/mL)	Para información	15,50	22,60	25,70
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano	No se observa crecimiento microbiano Cumple
Ausencia de toxina (toxicidad específica)	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico
Irreversibilidad del toxoide	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico	Sin efecto citotóxico

Dado que esta validación del proceso de purificación de *Corynebacterium diphtheriae* se realizó hace mucho años, los resultados de los tres lotes recientes del toxoide diftérico purificado producidos de acuerdo con el proceso de elaboración descrito en la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación también se presentan en esta sección.

La descripción de estos tres lotes industriales recientes del toxoide diftérico purificado se presenta en la tabla 23.

Tabla 23: Descripción de los tres lotes de producción actuales

Número de lote	Fecha de elaboración	Tamaño del lote (L)	Planta de producción	Utilización
FA346601	27 abr 2009	120,04	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA346602	18 may 2009	157,84	Marcy l'Etoile	Lote de producción
FA386546	10 may 2010	75,14	Marcy l'Etoile	Lote de producción

Los resultados del control de calidad obtenidos en estos tres lotes recientes del PDT se presentan en la tabla 24. Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

(

)

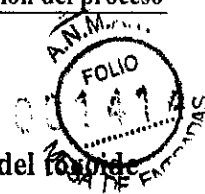


Tabla 24: Resultados del control de calidad para tres lotes recientes adicionales del toxoide diftérico purificado

Pruebas	Criterios de aceptación	FA346601 27 abr 2009	FA346602 18 may 2009	FA386546 10 may 2010
Título de floculación (Lf/ml)	Para calcular la pureza antigénica	4500	4500	5000
Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)	Para calcular la pureza antigénica	2,29	2,36	2,73
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	1965	1907	1832
Contenido de formaldehído libre (µg/mL)	Para información (utilizado para la formulación en el producto final a granel cuando corresponda)	25,13	39,49	26,19
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	Cumple
Ausencia de toxina	Sin efecto citotóxico	Negativo	Negativo	Negativo
Irreversibilidad del toxoide	Sin efecto citotóxico	Negativo	Negativo	Negativo

4.3 Prueba de validación complementaria

Para los tres lotes de validación del PDT (AD0402, AD0403 y AD0404), se calculó el cociente del título de Lf entre el toxoide diftérico crudo para ser purificado y el toxoide diftérico purificado. Esta prueba de validación complementaria se realizó para contar con un segundo resultado cuantitativo que se utilizó en el estudio de comparación (vea el capítulo 4.4).

Los resultados del cociente obtenidos de los tres lotes de uniformidad del PDT se presentan en la tabla 25.

Tabla 25: Resultados del cociente del toxoide diftérico purificado

Paso inicial (toxoides diftéricos crudos)		Paso de purificación (toxoides diftéricos purificados)		
Número de lote	Cantidad (Lf) para ser purificada	Número de lote	Cantidad (Lf) purificada	Cociente (%)
Cd1028 Cd1029	544.10 ⁶	AD0402	288.75.10 ⁶	53,08
Cd1030 Cd1031	601.7.10 ⁶	AD0403	285.10 ⁶	47,36
Cd1032 Cd1033	382.24.10 ⁶	AD0404	297.675.10 ⁶	77,87

[Signature]
 LUXANA M. UNTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.





4.4 Estudio de comparabilidad

Para garantizar que el proceso sea reproducible, se realizó una comparación entre los resultados de 30 lotes históricos y los tres lotes de uniformidad en la prueba de control de calidad cuantitativa sobre la pureza antigénica y la prueba de validación complementaria sobre el cociente del título de Lf.

Se calcularon los límites de confianza del 99,8 % en los 30 lotes históricos y, para estos límites de confianza, se compararon los resultados de la pureza antigénica y del cociente de producción obtenidos en los lotes de validación del PDT.

Los resultados se presentan en la tabla 26.

Tabla 26: Comparación de los resultados de la pureza antigénica y del cociente del título de Lf frente a los límites de confianza del 99,8 %

Pruebas	Límites de confianza del 99,8 % calculados a partir de lotes históricos	AD0402	AD0403	AD0404
Pureza antigénica (Lf/mg de nitrógeno proteico)	[934 – 2813]	2354	2475	1988
Cociente del título de Lf (%)	[39,9 – 119,79]	53,08	47,36	77,87

Todos los resultados se encuentran dentro de los límites de confianza. Por lo tanto, el proceso es reproducible.

4.5 Conclusión

Los resultados de las pruebas de control de calidad cumplen con los criterios de aceptación para los tres lotes de uniformidad del PDT. Además, los resultados de la pureza antigénica y del cociente del título de Lf se encuentran dentro de los límites de confianza del 99,8 %, calculados a partir de 30 lotes históricos.

En conclusión, el proceso de purificación del toxoide diftérico crudo al toxoide diftérico purificado se considera validado y reproducible.

5 Conclusión general

Los resultados que se presentan en esta sección demuestran que todos los rangos operativos definidos para los parámetros de producción monitoreados durante la fermentación de *Corynebacterium diphtheriae*; los pasos del proceso de cosecha, tratamiento y detoxificación, están validados. Los pasos del proceso de elaboración para obtener el toxoide diftérico crudo (CDT) están bajo control.


Además, los resultados de validación obtenidos para la purificación del CDT demuestran que el proceso de purificación puede producir de manera uniforme el toxoide diftérico purificado (PDT) de la calidad requerida.






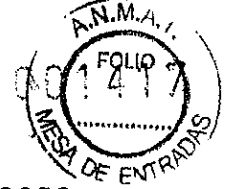
3.2.S.2.5

Validación y/o Evaluación del Proceso - Tetánico


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

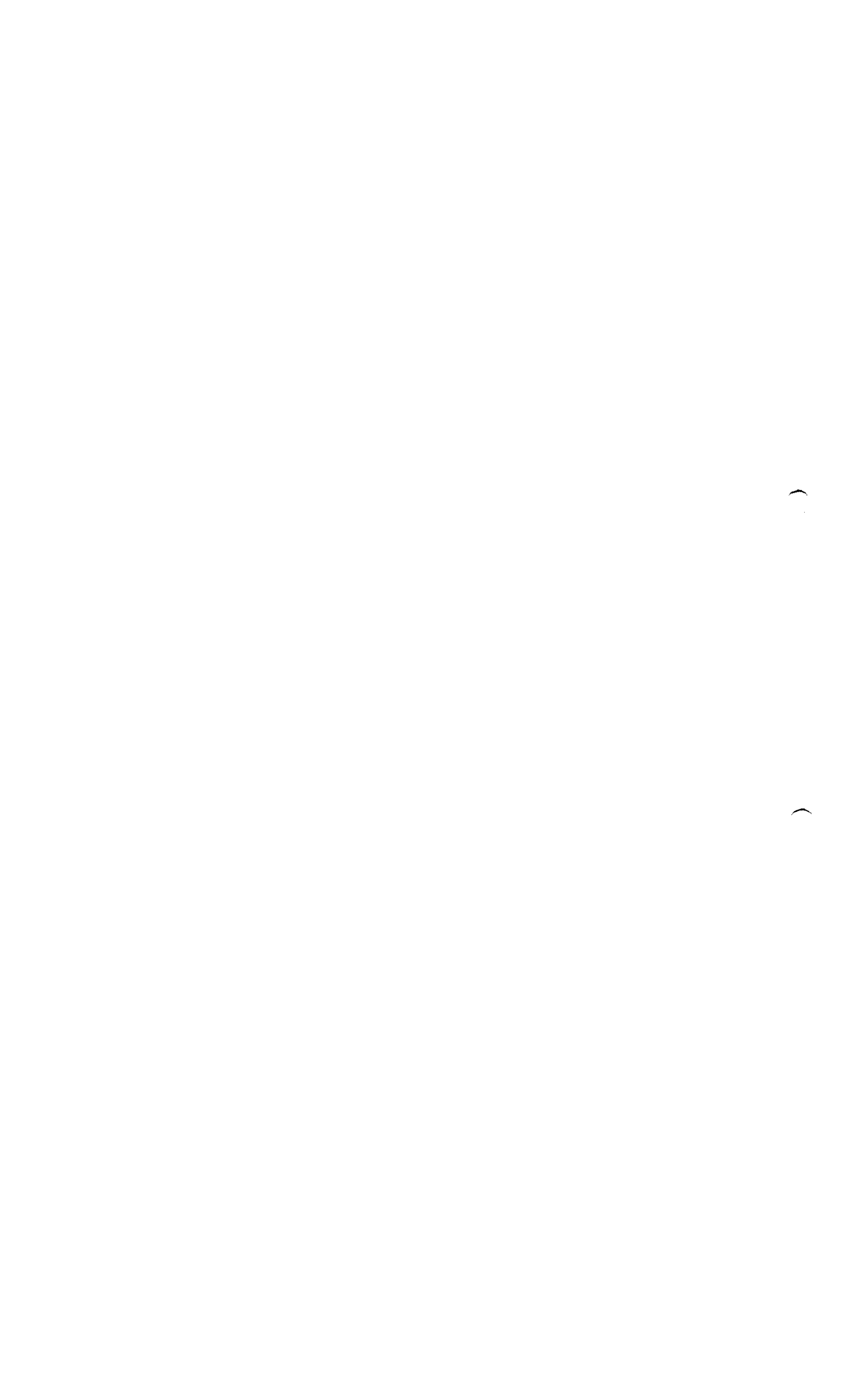




Sección 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso


Índice

Lista de tablas	3
Lista de figuras	4
1 Introducción.....	5
2 Validación de la fermentación de <i>Clostridium tetani</i> para producir la toxina tetánica cruda	6
2.1 Introducción	6
2.2 Principio	6
2.3 Resultados para el proceso de fermentación	7
2.3.1 Parámetros de producción	7
2.3.2 Controles durante el proceso	9
2.3.3 Pasos críticos	9
2.4 Conclusión	11
3 Validación del toxoide tetánico crudo (CTT)	11
3.1 Introducción	11
3.2 Principio	11
3.3 Resultados para el proceso	11
3.3.1 Parámetros de producción	12
3.3.2 Controles durante el proceso	14
3.3.3 Pasos críticos	16
3.4 Conclusión	18
4 Validación del toxoide tetánico purificado (PTT)	18
4.1 Introducción	18
4.2 Principio	18
4.3 Parámetros de producción	18
4.4 Controles durante el proceso	20
4.5 Pasos críticos	21





4.6 Pruebas de control de calidad
4.7 Conclusión23
5 Conclusión.....23


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

