



3.2.S.2.5

Validación y/o Evaluación del Proceso - IPV


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

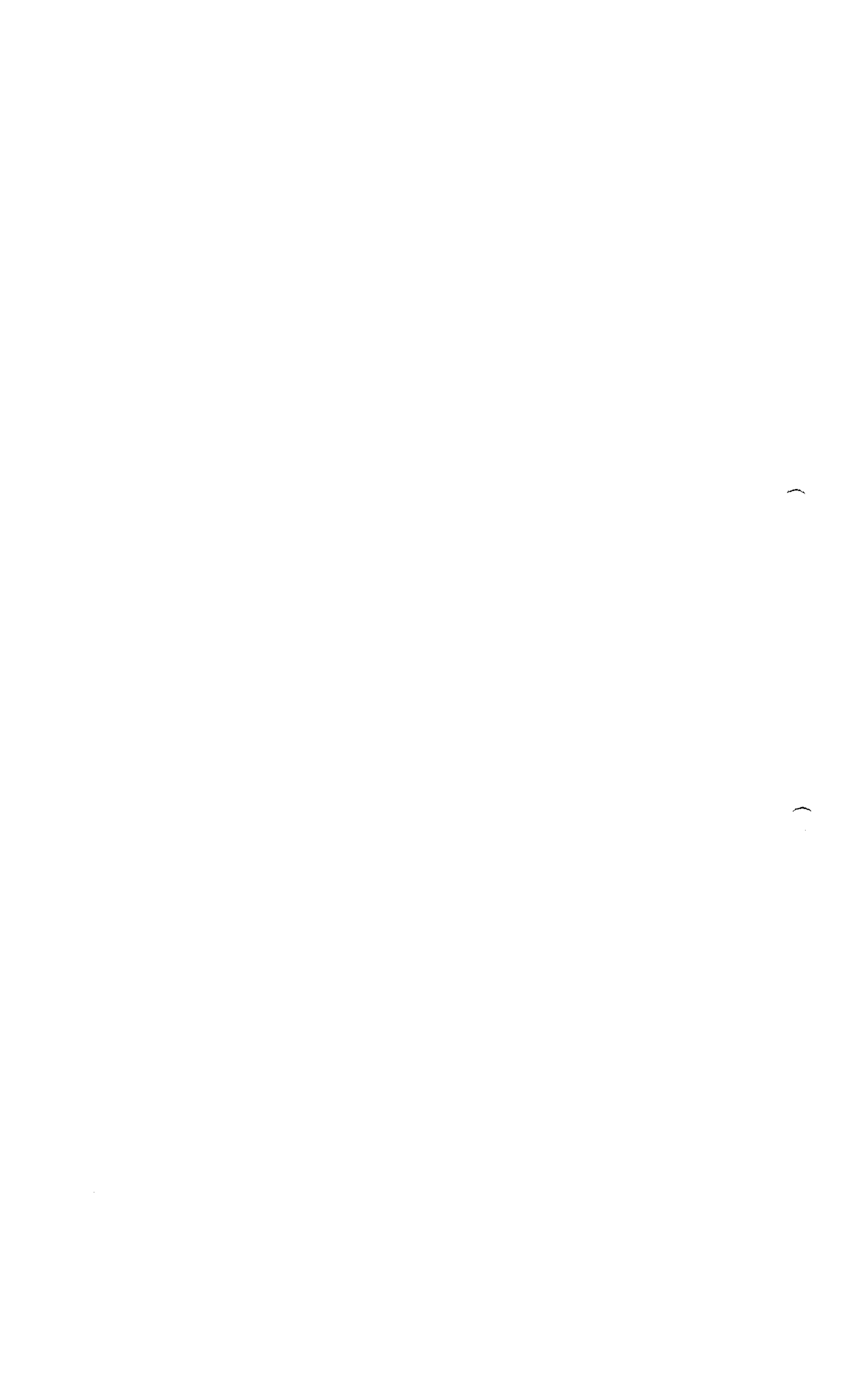


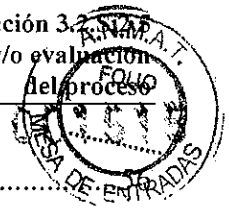


Sección 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación del proceso

Índice

Lista de tablas	4
Lista de figuras	7
1 Introducción.....	8
2 Estudios de validación de procesos del monovalente, tipos 1, 2 y 3.....	9
2.1 Validación del proceso de elaboración completo del monovalente, tipos 1, 2 y 3	11
2.1.1 Validación del cultivo de células Vero y de la producción de la cosecha cruda.....	11
2.1.1.1 Introducción	11
2.1.1.2 Parámetros de producción	11
2.1.1.3 Controles durante el proceso	16
2.1.1.4 Pruebas de control de calidad.....	16
2.1.2 Discusión	20
2.1.3 Conclusión.....	21
2.2 Validación de la purificación de la cosecha cruda (con el soporte de purificación anterior).....	21
2.2.1 Introducción.....	21
2.2.2 Parámetros de producción	21
2.2.3 Controles durante el proceso	30
2.2.4 Pruebas de control de calidad	30
2.2.5 Pruebas adicionales.....	36
2.2.5.1 Comparación de contenido de BSA en lotes históricos y de uniformidad.....	36
2.2.5.2 Comparación de contenido de ADN en lotes históricos y de uniformidad.....	39
2.2.5.3 Perfil electroforético SDS-PAGE	42
2.2.6 Discusión	47
2.2.7 Conclusión.....	49
2.3 Validación de la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada.....	50
2.3.1 Introducción.....	50
2.3.2 Parámetros de producción	50
2.3.3 Controles durante el proceso	53
2.3.4 Pruebas de control de calidad	53
2.3.5 Discusión	55



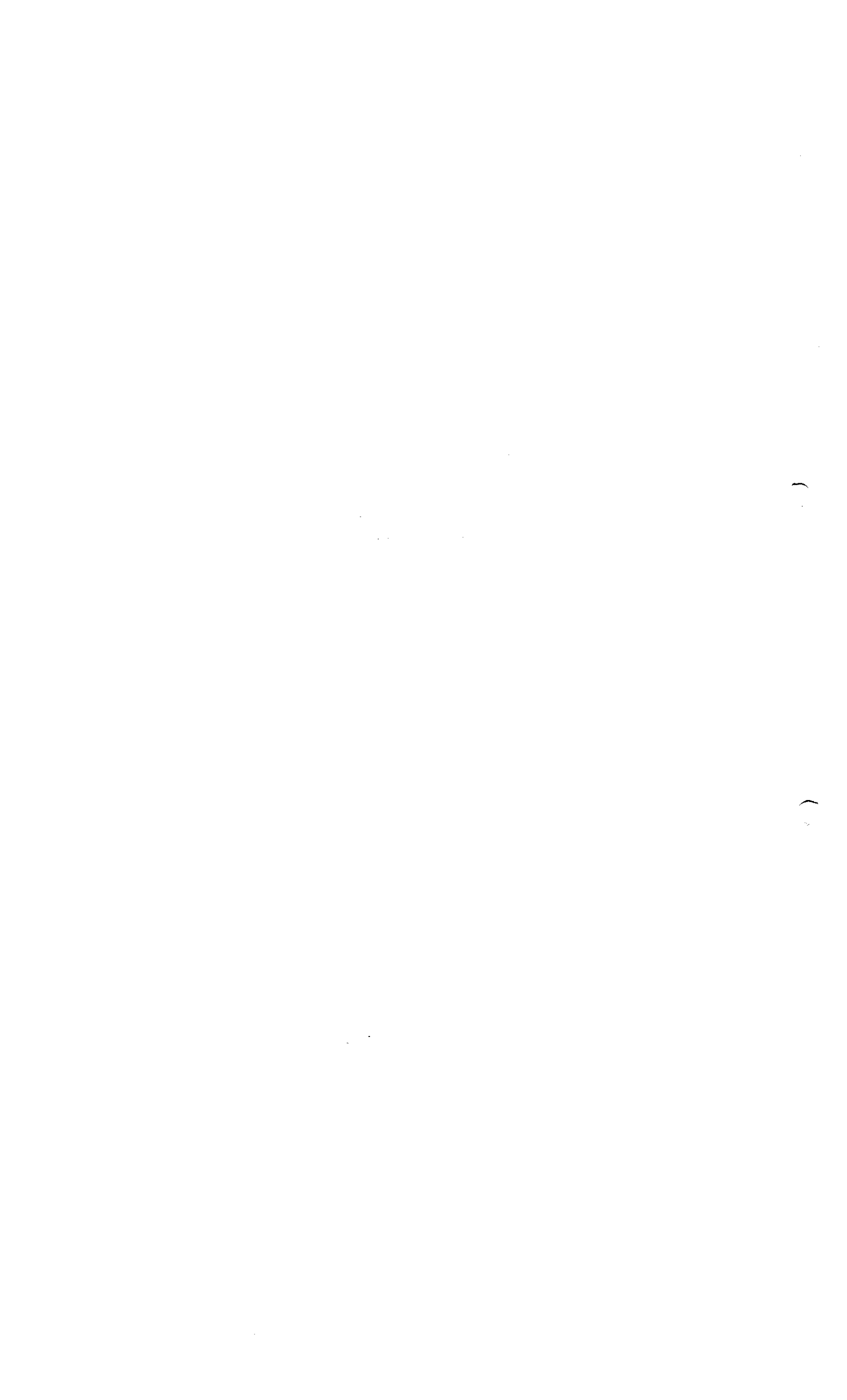


2.3.6	Conclusión.....	
2.4	Conclusión general.....	56
2.5	Validación adicional de la purificación de la cosecha cruda tras el cambio del soporte de purificación.....	57
2.5.1	Introducción.....	57
2.5.1.1	Validación de la purificación de la cosecha cruda.....	60
2.5.1.2	Estudio de comparabilidad.....	73
2.6	Estudio complementario.....	86
2.6.1	Introducción.....	86
2.6.2	Análisis de los resultados.....	87
2.6.2.1	Parámetros de producción.....	87
2.6.2.2	Pruebas de IPC, control de calidad, adicionales y de caracterización.....	88
2.6.3	Conclusión.....	99
3	Validación de la producción del trivalente concentrado.....	100
3.1	Introducción.....	100
3.2	Validación del paso de agitación durante la mezcla.....	100
3.2.1	Resumen del protocolo para la validación del paso de agitación durante la mezcla.....	100
3.2.2	Datos de validación de la agitación durante la mezcla.....	101
3.2.3	Conclusión de la validación del paso de agitación durante la mezcla.....	103
3.3	Validación del paso de mezcla.....	103
3.3.1	Resumen del protocolo para la validación del paso de mezcla.....	103
3.3.2	Datos de validación del proceso de mezcla.....	104
3.4	Conclusión de la validación del paso de mezcla.....	106
4	Validación del equipo.....	107
4.1	Estudios de validación de las columnas cromatográficas con soporte cerámico HyperD DEAE.....	107
4.1.1	Validación de la limpieza de las columnas cromatográficas con soporte cerámico HyperD DEAE.....	107
4.1.1.1	Principio de validación de la limpieza.....	107
4.1.1.2	Resultados de la validación.....	108
4.1.1.3	Conclusión.....	113
4.1.2	Validación del almacenamiento de las columnas cromatográficas con soporte cerámico HyperD DEAE.....	113
4.1.2.1	Resultados de la validación.....	114
4.1.2.2	Conclusión.....	117
4.1.3	Estudio de la vida útil del soporte cerámico HyperD DEAE.....	117
4.1.3.1	Objeto del estudio.....	117
4.1.3.2	Principio del estudio.....	117





4.1.3.3	Protocolo	
4.1.3.4	Análisis de los resultados	
4.2	Estudios de validación de la columna cromatográfica Sepharose CL6B.....	121
4.2.1	Validación de la limpieza de la columna cromatográfica Sepharose CL6B	121
4.2.1.1	Principio de validación de la limpieza	121
4.2.1.2	Resultados de la validación	122
4.2.1.3	Conclusión.....	125
4.2.2	Validación del almacenamiento de la columna cromatográfica Sepharose CL6B.....	125
4.2.2.1	Resultados de la validación	126
4.2.2.2	Conclusión.....	128
4.2.3	Estudio de la vida útil del soporte Sepharose CL6B	128
4.2.3.1	Objeto del estudio	128
4.2.3.2	Principio del estudio.....	128
4.2.3.3	Resultados	128
4.2.3.4	Conclusión.....	131
5	Conclusión final.....	132





Lista de tablas

Tabla 1: Lotes de uniformidad utilizados para la validación del proceso de elaboración completo del monovalente.....	9
Tabla 2: Lotes de uniformidad utilizados para la validación adicional del proceso de purificación	10
Tabla 3: Relación entre los números de lote del monovalente y de la suspensión viral purificada y concentrada.....	11
Tabla 4: Parámetros de producción registrados durante el cultivo de células Vero y el cultivo viral	13
Tabla 5: Resultados de control de calidad, resultados de los IPC y resultados de pruebas adicionales para las células de control, el sobrenadante de las células de control y el control de la cosecha cruda.....	17
Tabla 6: Parámetros de producción registrados durante la purificación de la cosecha cruda	23
Tabla 7: Resultados de control de calidad y resultados de los IPC para los productos intermedios de la purificación	31
Tabla 8: Contenido de BSA obtenido en lotes históricos elaborados en Marcy l'Etoile.....	37
Tabla 9: Contenido de BSA obtenido en lotes de validación.....	38
Tabla 10: Contenido de ADN obtenido en lotes históricos elaborados en Marcy l'Etoile.....	39
Tabla 11: Contenido de ADN obtenido en lotes de validación	41
Tabla 12: Referencias y lotes históricos correspondientes.....	42
Tabla 13: Parámetros de producción registrados durante el proceso de inactivación.....	51
Tabla 14: Resultados de control (control de calidad e IPC) para el proceso de inactivación	54
Tabla 15: Comparación entre las membranas de ultrafiltración anteriores y las actuales.....	57
Tabla 16: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 1	58
Tabla 17: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 2	58
Tabla 18: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 3	58
Tabla 19: Resultados del análisis de lotes para los monovalentes (tipo 1, tipo 2 y tipo 3).....	59
Tabla 20: Descripción de los lotes de uniformidad de suspensión viral purificada y concentrada: estudio de validación	61
Tabla 21: Parámetros de producción registrados durante la purificación de la cosecha cruda	63



Tabla 22: Resultados de los IPC y de control de calidad para los productos intermedios de purificación.....74

Tabla 23: Comparación de los resultados de la suspensión viral purificada y concentrada frente a los intervalos de comparabilidad (tipo 1) 74

Tabla 24: Comparación de los resultados de la suspensión viral purificada y concentrada frente a los intervalos de comparabilidad (tipo 2) 74

Tabla 25: Comparación de los resultados de la suspensión viral purificada y concentrada frente a los intervalos de comparabilidad (tipo 3) 75

Tabla 26: Comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad en cuanto a contenido de antígeno D (tipo 1) 76

Tabla 27: Comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad en cuanto a contenido de antígeno D (tipo 2) 77

Tabla 28: Comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad en cuanto a contenido de antígeno D (tipo 3) 77

Tabla 29: Comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad en cuanto a contenido de proteínas (independiente del serotipo) 79

Tabla 30: Contenido de ADN obtenido en lotes históricos elaborados en Marcy l'Etoile 80

Tabla 31: Contenido de BSA obtenido en lotes históricos elaborados en Marcy l'Etoile 82

Tabla 32: Resumen del estudio de validación del proceso 85

Tabla 33: Información de los lotes controlados 86

Tabla 34: Parámetro de producción de control: conductividad 87

Tabla 35: Resultados de las pruebas de control de calidad, adicionales y de caracterización durante el paso de purificación 89

Tabla 36: Condiciones operativas para la validación de la agitación durante la mezcla 100

Tabla 37: Soluciones simuladas finales 101

Tabla 38: Resultados de la densidad óptica para comprobar la homogeneidad de la mezcla 102

Tabla 39: Resultados del contenido de sacarosa para comprobar la homogeneidad de la mezcla 103

Tabla 40: Parámetros operativos y lotes de validación utilizados en la validación de la mezcla 104

Tabla 41: Resultados de control de calidad para los lotes de trivalente concentrado 105

Tabla 42: Lotes de suspensión viral purificada y concentrada incluidos en la validación de la limpieza de las columnas de IEC GM 109

Tabla 43: Resultados de las pruebas obtenidos durante la validación de la limpieza de las columnas de IEC GM 110

Tabla 44: Lotes de suspensión viral purificada y concentrada incluidos en la validación de la limpieza de las columnas de IEC PM 111

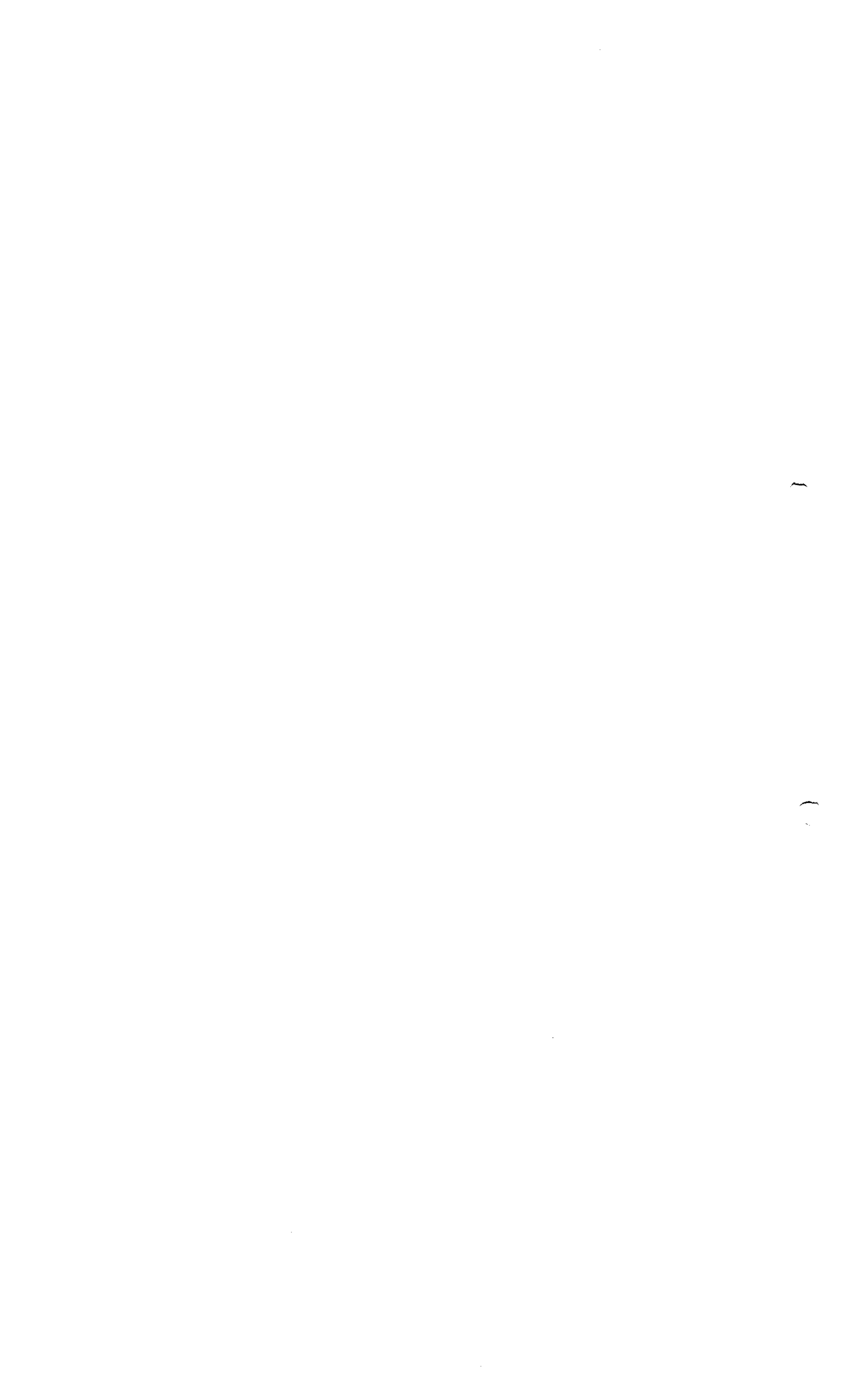




Tabla 45: Resultados de las pruebas obtenidos durante la validación de la limpieza de las columnas de IEC PM..... 113

Tabla 46: Números de lote del soporte cerámico HyperD DEAE de relleno y período de almacenamiento..... 114

Tabla 47: Resultados de la validación del almacenamiento 116

Tabla 48: Especificaciones para el rendimiento de las condiciones de higienización 118

Tabla 49: Parámetros de producción controlados durante la cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE GM 118

Tabla 50: Parámetros de producción controlados durante la cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE PM..... 119

Tabla 51: Lotes incluidos en la validación de la limpieza de la columna Sepharose..... 123

Tabla 52: Resultados de las pruebas obtenidos durante la validación de la limpieza de la columna Sepharose..... 124

Tabla 53: Números de lote de la columna cromatográfica rellena con Sepharose CL6B y período de almacenamiento 126

Tabla 54: Resultados de la validación del almacenamiento 127


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

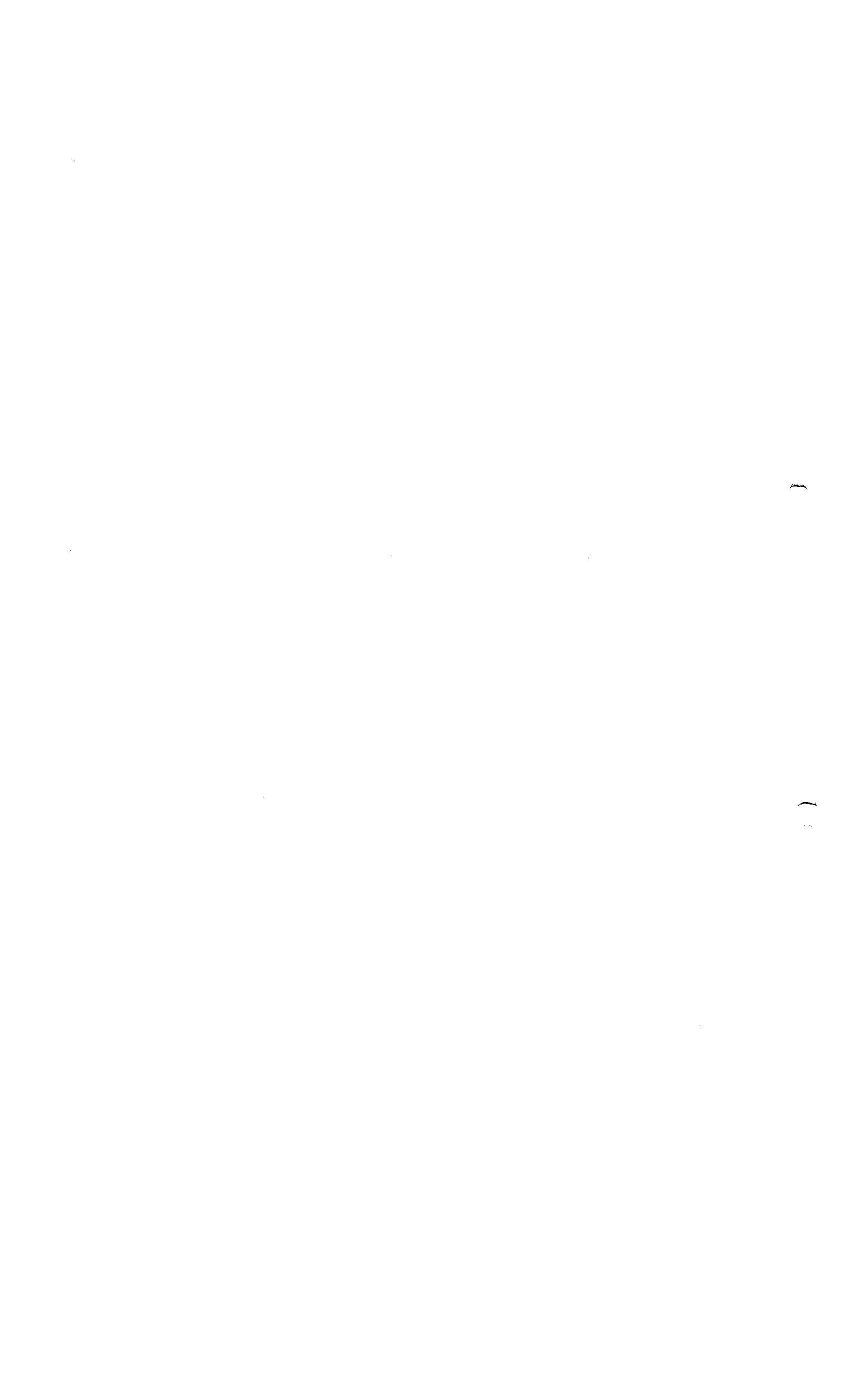

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de figuras

Figura 1: Perfil electroforético SDS para los lotes de elaboración del tipo 1	43
Figura 2: Perfil electroforético SDS para los lotes de elaboración del tipo 2	44
Figura 3: Perfil electroforético SDS para los lotes de elaboración del tipo 2 (continuación)	45
Figura 4: Perfil electroforético SDS para los lotes de elaboración del tipo 3	46
Figura 5: Filiación de los lotes de monovalente	62
Figura 6: Perfil electroforético SDS-PAGE para los lotes de elaboración de la suspensión purificada PM del tipo 1, tipo 2 y tipo 3	84
Figura 7: Eliminación de proteínas durante el paso de purificación	93
Figura 8: Comparación entre los resultados del antígeno D obtenidos del lote purificado con solución de tampón de fosfato 35 mM y los resultados del antígeno D obtenidos de los lotes de uniformidad: tipo 1	94
Figura 9: Comparación entre los resultados del antígeno D obtenidos de los 3 lotes purificados con solución de tampón de fosfato 35 mM y los resultados del antígeno D obtenidos de los lotes de uniformidad: tipo 2	95
Figura 10: Comparación entre los resultados del antígeno D obtenidos del lote purificado con solución de tampón de fosfato 35 mM y los resultados del antígeno D obtenidos de los lotes de uniformidad: tipo 3	96
Figura 11: Resultados de la recuperación de antígeno D para el serotipo 2	97
Figura 12: Eliminación de BSA durante el paso de purificación	98
Figura 13: Eliminación de ADN durante el paso de purificación	99
Figura 14: Diagrama de flujo del proceso de limpieza para las columnas de IEC GM y PM	108
Figura 15: Ciclo de vida de las columnas de IEC GM y PM	114
Figura 16: Diagrama de flujo del proceso de limpieza para la columna Sepharose	121
Figura 17: Ciclo de vida de la columna Sepharosecl6b	126
Figura 18: Resultados de la recuperación de antígeno D	129
Figura 19: Resultados del contenido de proteínas	130
Figure 20: Ejemplo de perfil cromatográfico (ciclo n.º 1)	131
Figura 21: Ejemplo de perfil cromatográfico (ciclo n.º 80)	131



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



1 Introducción

El trivalente concentrado a granel; es decir, el principio activo, se obtiene al mezclar cantidades definidas de monovalentes de poliovirus de tipo 1, tipo 2 y tipo 3. Cada monovalente se produce por replicación de poliovirus en células Vero. La cosecha única así obtenida se filtra, concentra, purifica e inactiva con formaldehído para obtener el monovalente.

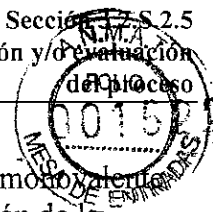
El proceso de elaboración se divide en los siguientes pasos:

- Cultivo de células Vero: cultivo industrial de células Vero desde el pasaje 137 hasta el pasaje 142 (pasos A al E).
- Producción de la cosecha única: cultivo viral, producción de la cosecha (producción de virus) y filtración de la cosecha cruda para obtener la cosecha única.
- Purificación de la cosecha única.
 - Clarificación y ultrafiltración de la cosecha única para obtener el concentrado 1.
 - Purificación por cromatografía de intercambio iónico para obtener la suspensión purificada GM.
 - Concentración de la suspensión purificada GM para obtener el concentrado 2.
 - Purificación por cromatografía de filtración en gel para obtener la suspensión purificada Sepharose.
 - Purificación por cromatografía de intercambio iónico para obtener la suspensión purificada PM.
 - Estabilización de la suspensión purificada PM para obtener la suspensión viral purificada y concentrada (llamada CPVS).
- Inactivación de la suspensión viral:
 - Dilución de la suspensión viral purificada y concentrada con medio de inactivación para obtener la suspensión viral purificada diluida e inactivación por adición de formaldehído durante 12 días.
 - Tres filtraciones de 0,2 μm en diferentes etapas: antes de la adición de formaldehído, en el día 6 y en el día 12.
- Agitación y mezcla de los monovalentes del serotipo 1, 2 y 3 para producir el trivalente concentrado.

La validación del proceso de elaboración del granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero se realizó del siguiente modo:

- La validación del proceso de elaboración del monovalente está respaldada por dos estudios principales:





El último estudio de validación realizado en el proceso de elaboración del monovalente del tipo 1, 2 y 3 a partir de un cultivo de células Vero y en la producción de la cosecha cruda hasta la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada, incluyendo los estudios de comparabilidad con lotes históricos.

Un estudio adicional de validación del proceso de purificación de la cosecha única para respaldar el cambio del soporte de purificación por cromatografía de intercambio iónico (GM y PM): vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración. Este estudio de validación es representativo de los procesos actuales aplicados al proceso de elaboración de monovalentes.

- La validación del proceso de elaboración del trivalente concentrado está respaldada por dos estudios principales:
Validación del paso de agitación durante la mezcla.
Validación del paso de mezcla.

Estos estudios se detallan en las secciones siguientes.

2 Estudios de validación de procesos del monovalente, tipos 1, 2 y 3

La producción de monovalentes del tipo 1, 2 y 3 ha sido validada en dos pasos:

- El proceso de elaboración completo del monovalente de los tipos 1, 2 y 3 ha sido validado desde el cultivo celular hasta el paso de inactivación.

Tabla 1: Lotes de uniformidad utilizados para la validación del proceso de elaboración completo del monovalente

Tipo	Validación completa Número de lote del monovalente (fecha de elaboración)
Tipo 1	FA271471 (02 abr 2007) FA272625 (16 abr 2007) FA278912 (25 jun 2007)
Tipo 2	FA277041 (04 jun 2007) FA277660 (11 jun 2007) FA278342 (18 jun 2007)
Tipo 3	FA273635 (30 abr 2007) FA274095 (07 may 2007) FA274104 (15 may 2007)

- La purificación de la cosecha única ha sido validada de nuevo después del cambio del soporte de purificación por cromatografía de intercambio iónico (GM y PM) en lotes de suspensión viral purificada y concentrada.

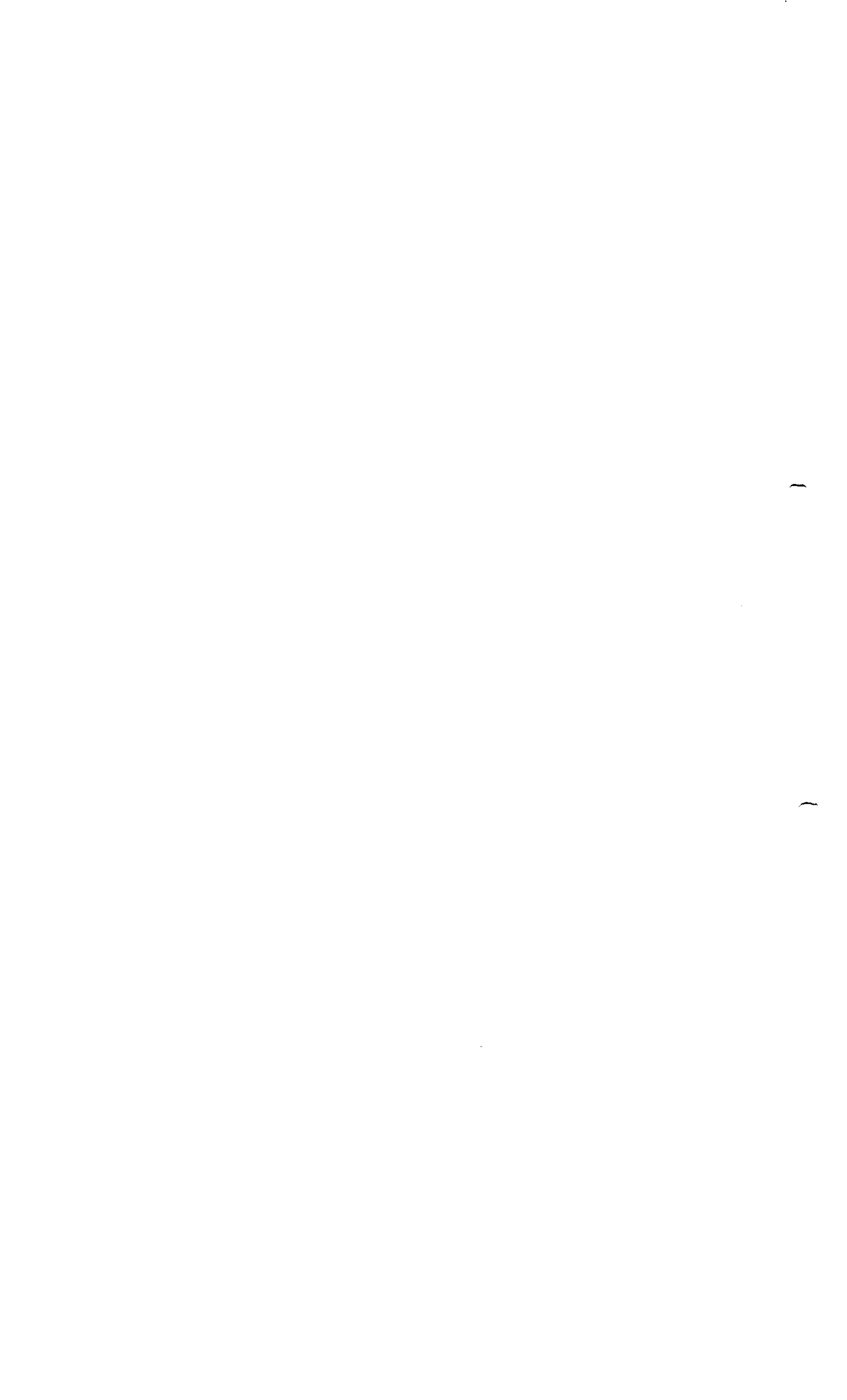




Tabla 2: Lotes de uniformidad utilizados para la validación adicional del proceso de purificación

Tipo	Validación adicional Número de lote de la suspensión viral purificada y concentrada (fecha de elaboración)
Tipo 1	FA334403 (25 feb 2009) FA334539 (06 mar 2009) FA334562 (13 mar 2009)
Tipo 2	FA334188 (14 ene 2009) FA334264 (21 ene 2009) FA334297 (28 ene 2009)
Tipo 3	FA334299 (04 feb 2009) FA334316 (11 feb 2009) FA334373 (20 feb 2009)

Los lotes de uniformidad fueron controlados por:

- Parámetros de producción: parámetros de producción rutinarios y parámetros de producción adicionales.
- Controles durante el proceso: controles realizados de forma rutinaria e IPC adicionales definidos para respaldar el proceso de validación.
- Pruebas de control de calidad de los productos intermedios.
- Pruebas de caracterización adicionales.



2.1 Validación del proceso de elaboración completo del monovalente, tipos 1, 2 y 3

La validación del proceso de elaboración completo de monovalentes de los tipos 1, 2 y 3 ha sido realizada en tres pasos:

- Validación del cultivo de células Vero y de la producción de la cosecha cruda.
- Validación de la purificación de la cosecha cruda (con el soporte de purificación anterior).
- Validación de la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada.

Se produjeron tres lotes consecutivos de suspensión viral purificada y concentrada de los serotipos 1 y 3 y se produjeron seis lotes consecutivos para el serotipo 2, ya que se agrupan dos lotes de suspensión viral purificada y concentrada para producir un monovalente (con el fin de lograr el volumen mínimo necesario para el paso de inactivación).

Los números de lote y los tipos de suspensión viral purificada y concentrada se especifican a continuación:

- Tipo 1: FA265069, FA266559, FA273636.
- Tipo 2: FA269715, FA270301, FA270963, FA271908, FA272631, FA274124.
- Tipo 3: FA267098, FA267099, FA267770.

Tabla 3: Relación entre los números de lote del monovalente y de la suspensión viral purificada y concentrada

Tipo	1	1	1	2	2	2	3	3	3
Número de lote de la suspensión viral purificada y concentrada	FA265069	FA266559	FA273636	FA269715 FA270301	FA270963 FA271908	FA272631 FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
Número de lote del monovalente	FA271471	FA272625	FA278912	FA277041	FA277660	FA278342	FA273635	FA274095	FA274104

2.1.1 Validación del cultivo de células Vero y de la producción de la cosecha cruda

2.1.1.1 Introducción

Para la validación de los pasos de cultivo de células Vero y de cultivo de virus, los lotes de suspensión viral purificada y concentrada de los serotipos 1, 2 y 3 se produjeron de conformidad con el proceso de elaboración descrito en la sección 3.2.S.2.2 Cultivo y cosecha celular.

2.1.1.2 Parámetros de producción

Los parámetros rutinarios de producción se siguieron en cada paso del proceso de elaboración durante el cultivo celular y el cultivo viral. También se controlaron, para fines de validación,



parámetros de producción adicionales que se consideraron útiles para respaldar el proceso de validación. Los resultados se presentan en la tabla 4.

Todas las desviaciones de los parámetros de producción con respecto a los rangos operativos se explican en el capítulo 2.1.2.

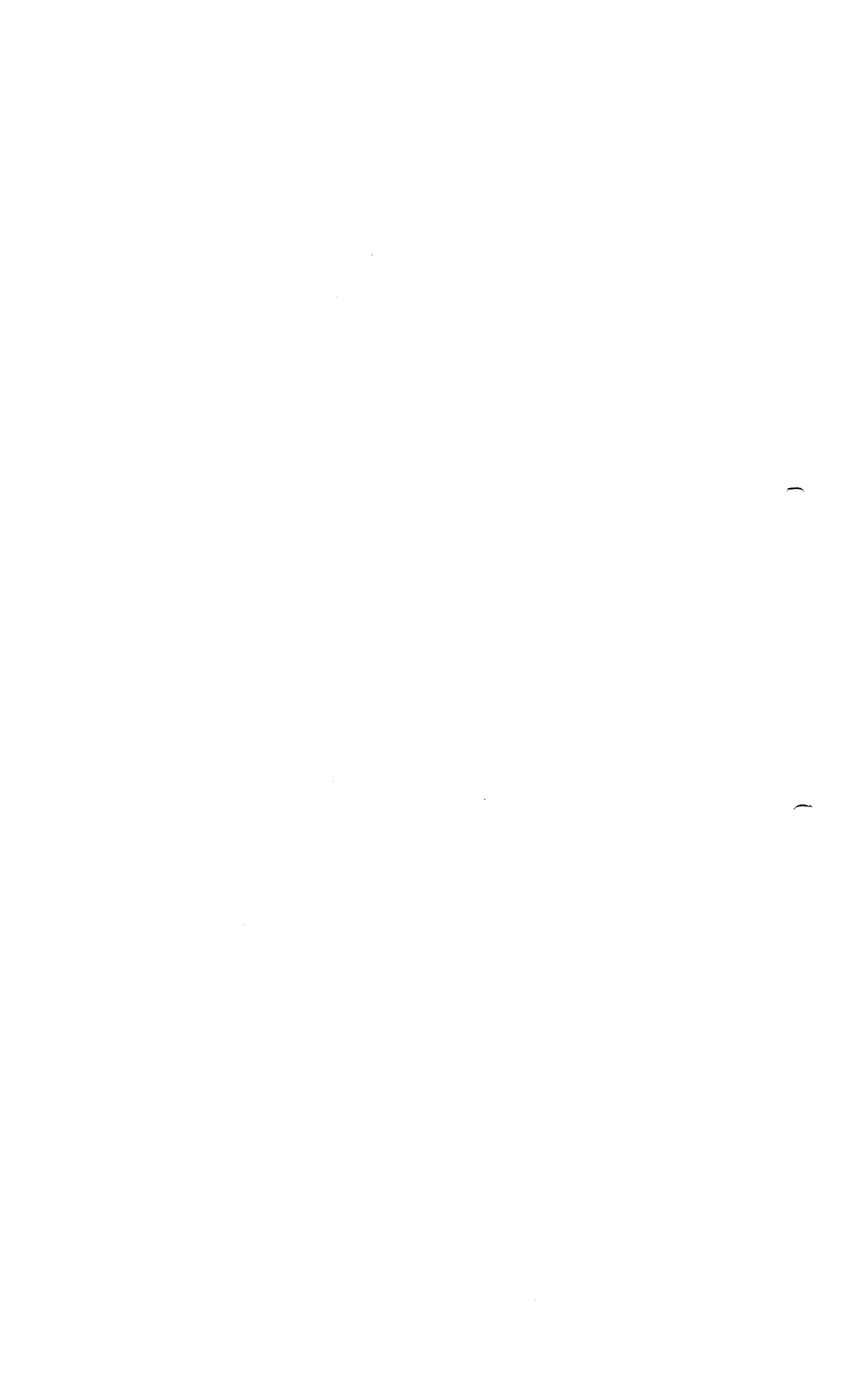


Tabla 4: Parámetros de producción registrados durante el cultivo de células Vero y el cultivo viral

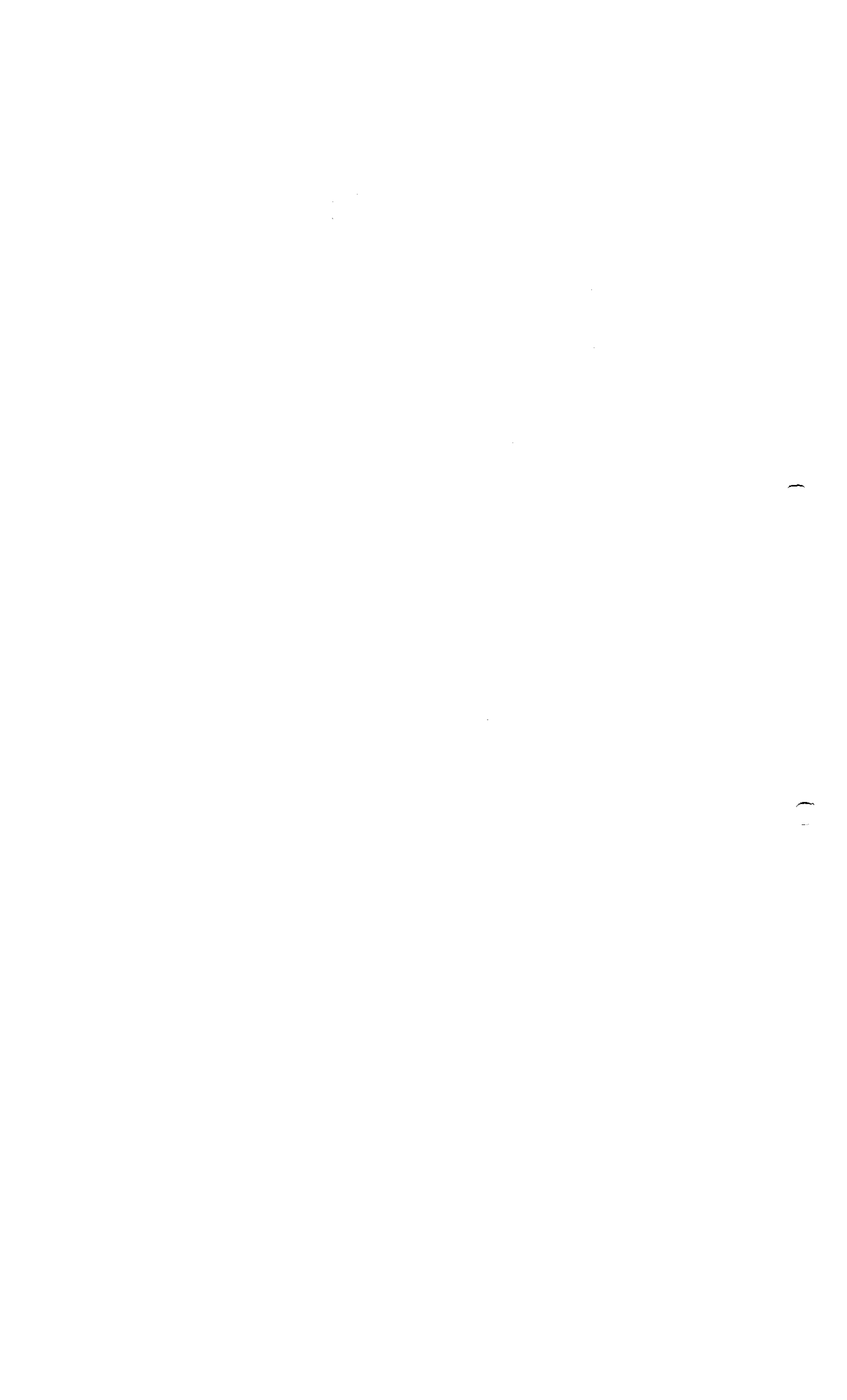
Etapas de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos/valores objetivo	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3				
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770		
PASO A: CÉLULAS VERO DESDE EL PASAJE 137 AL 138	Temperatura*	X		[+35°C - +38°C]	C*	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6,8 - 7,5]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	pO ₂ *	X		[20 - 100 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Agitación*	X		[45 ± 6 rpm]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Volumen de tripsina al 2,5 %.		X	[3,00 ± 0,15 mL]	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
	Volumen de citrato de sodio		X	300 mL	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
	Tiempo de tripsinización		X	[5 min - 30 min]	12	12	13	12	11	13	12	12	12	19	10	12	13	13
	Temperatura*	X		[+35°C - +38°C]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6,8 - 7,5]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	PASO B: CÉLULAS VERO DESDE EL PASAJE 138 AL 139	pO ₂ *	X		[20 - 100 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Agitación*		X		[45 ± 6 rpm]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Volumen de tripsina al 2,5 %.			X	[10,0 ± 0,3 mL]	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Volumen de citrato de sodio			X	750 mL	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750	750
Tiempo de tripsinización		X	[5 min - 30 min]	11	12	18	17	13	12	11	15	15	15	15	11	13	12	

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMINGUEZ INGENIERO SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302316

Información confidencial/proprietaria
Página 13 de 132





sanofi pasteur

Granul de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

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

Etapas de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos/valores objetivo	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3			
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770	
PASO C: CELULAS VERO DESDE EL PASAJE 139 AL 140	Temperatura*	X		[+35°C - +38°C]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6.8 - 7.5]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	pO ₂ *			[20 - 100 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	NC PR64751	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Agitación*		X	[38 ± 6 rpm]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Volumen de tripsina al 2,5 %.			[30,0 ± 1,5 mL]	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
	Volumen de citrato de sodio		X	2000 mL	1998	1998	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
	Tiempo de tripsinización		X	[5 min - 33 min]	13	13	14	15	17	13	18	15	15	15	13	13	11
	Temperatura*	X		[+35°C - +38°C]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6.8 - 7.5]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	pO ₂ *		X	[20 - 100 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
PASO D: CELULAS VERO DESDE EL PASAJE 140 AL 141	Agitación: * día 0 al día 3 día 3 al final	X		[30 ± 6 rpm] [35 ± 6 rpm]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Volumen de tripsina al 2,5 %.		X	300 mL	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
	Volumen de citrato de sodio		X	10 000 mL	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	10 000	
	Tiempo de tripsinización		X	[5 min - 25 min]	7	11	11	12	10	11	9	8	9	12	14	9	

JOXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
AFDEPADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302316

Información confidencial/propietaria
Página 14 de 132



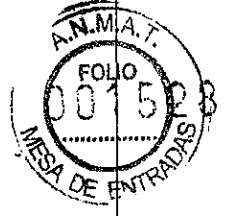


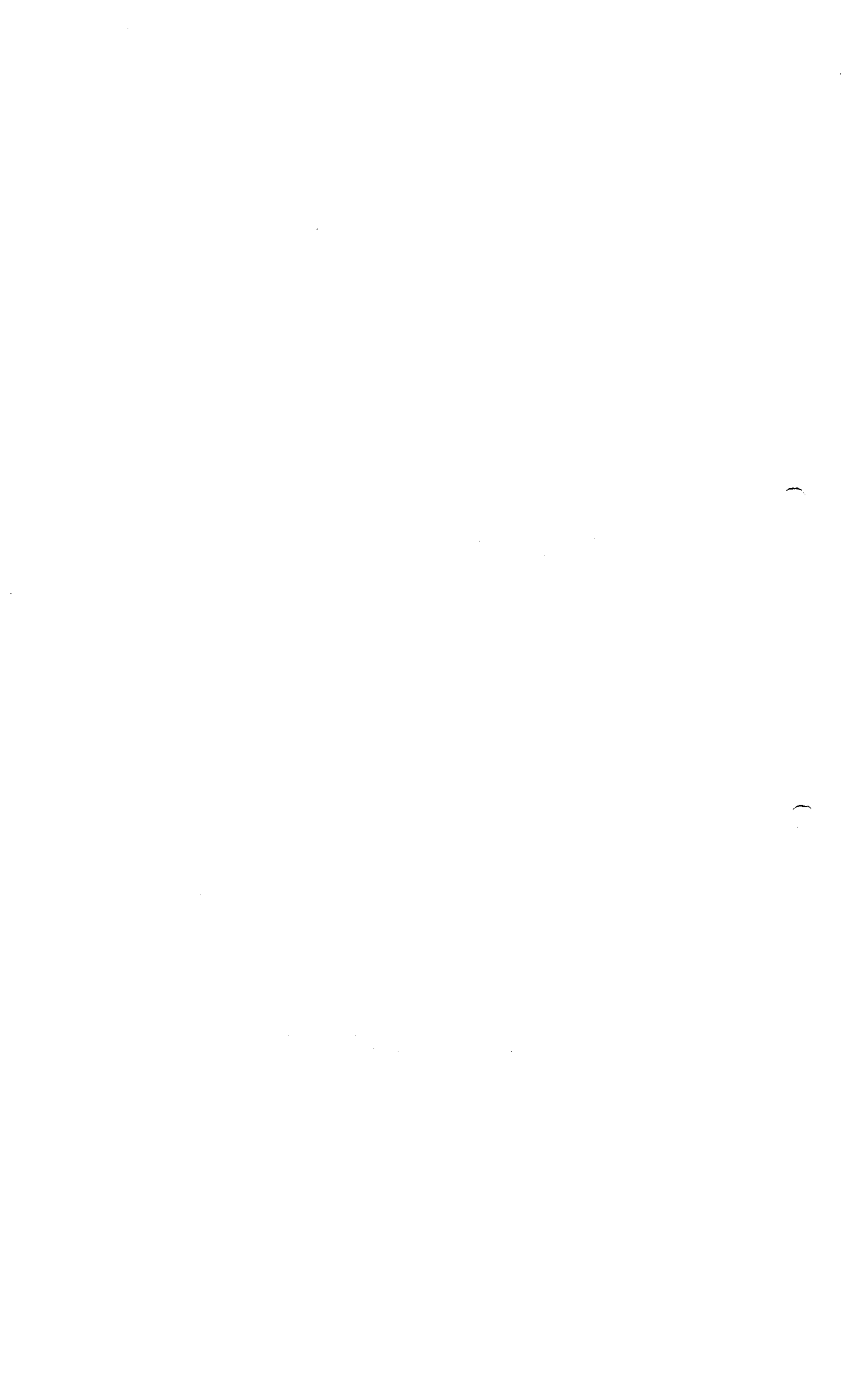
Etapas de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos/valores objetivo	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3						
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770	
PASO E: CÉLULAS VERO DESDE EL PASAJE 141 AL 142	Temperatura*	X		[+35°C - +38°C]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6,8 - 7,5]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	pO ₂ *	X		[20 - 100 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
ETAPA I: CULTIVO VIRAL	Agitación: * día 0 al día 3 día 3 al final	X		6,0 ± 1,2 rpm 6,5 ± 1,2 rpm	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Medición del pH*	X		[6,8 - 7,4]	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	pO ₂ *	X		[6,3 - 38,0 %] y la tendencia del gráfico de pO ₂ cumplen	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Agitación*	X		8,5 ± 1,2 rpm	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

* Este parámetro se controla durante los pasos del proceso y su conformidad con el intervalo definido se documenta como "C" por "Cumple".

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.







2.1.1.3 Controles durante el proceso

Los valores registrados para los controles durante el proceso (IPC) durante la validación del cultivo celular y del cultivo viral se analizaron de acuerdo con los criterios de aceptación de los controles durante el proceso.

Se llevó a cabo una prueba de caracterización adicional, observación de las células, desde el paso A hasta el paso E, durante el estudio de validación solamente.

Los resultados se presentan en la tabla 5.

Todas las desviaciones de los controles durante el proceso con respecto a los criterios de aceptación se explican en el capítulo 2.1.2.

2.1.1.4 Pruebas de control de calidad

Se han llevado a cabo pruebas de control de calidad en las células de control y en los sobrenadantes de las células de control de conformidad con las pruebas de liberación. Se han llevado a cabo pruebas de control adicionales para caracterizar los diferentes pasos de la elaboración del monovalente, entre ellos el contenido de BSA (albúmina de suero bovino) y el contenido de ADN (ácido desoxirribonucleico). Estas pruebas adicionales se han llevado a cabo para caracterizar la eliminación de impurezas durante el proceso de elaboración.

Los resultados se presentan en la tabla 5.

Todos los resultados cumplieron las especificaciones de las pruebas de control de calidad de las células de control y del sobrenadante.

