

sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

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

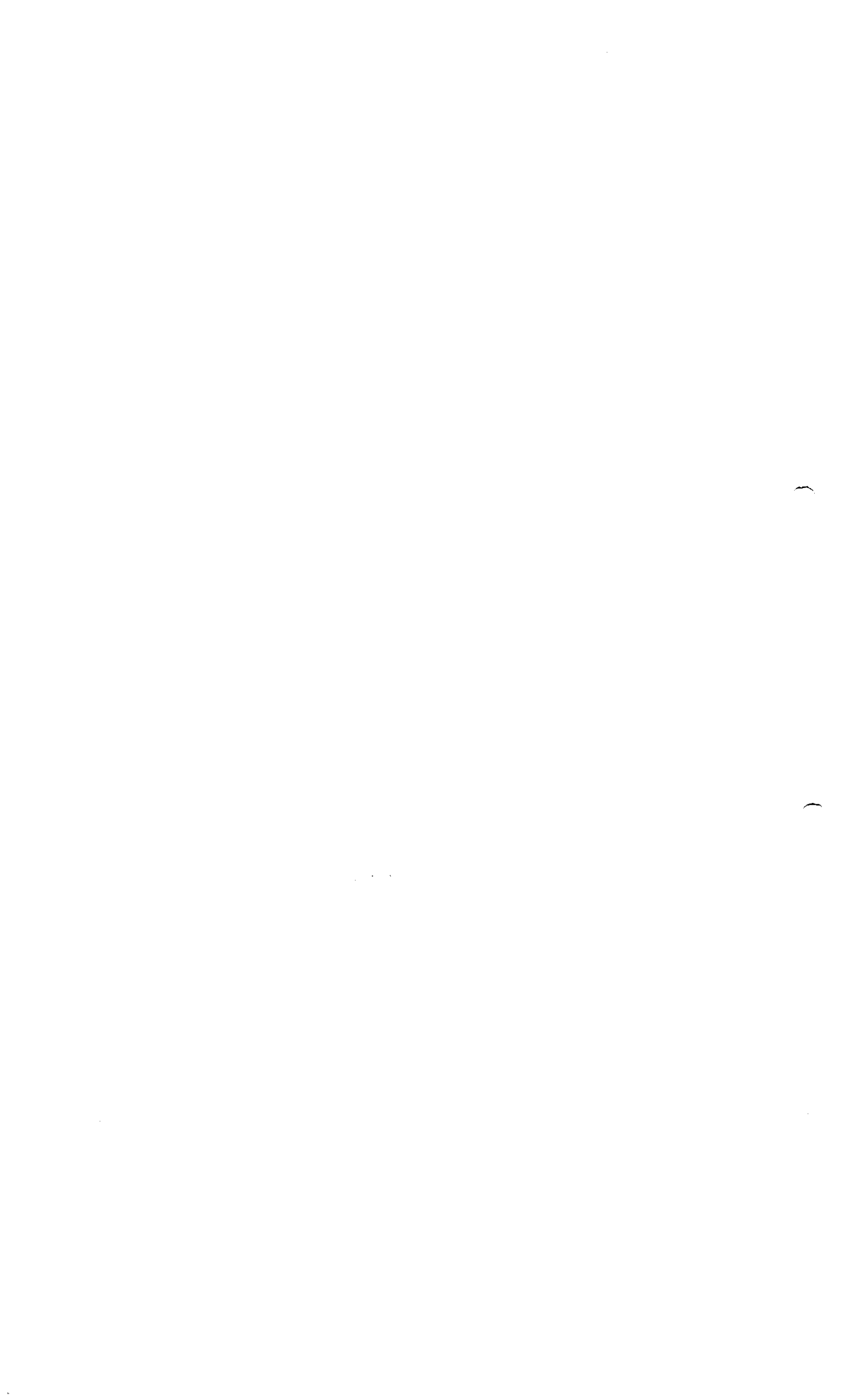
Pasos de elaboración	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
	FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
PASO D: CÉLULAS VERO DESDE EL PASAJE 140 AL 141	EN LAS CÉLULAS	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	C	C	C	C	C	C	C
		Observación	X		Ausencia de efecto citopático debido a agentes extraños.	C*	C	C	C	C	C	C
EN EL SOBRENADANTE CELULAR		Prueba de virus hemadsorbentes	X		Ausencia de hemadsorción.	C	C	C	C	C	C	C
		Identificación de células de simio	X		Identificación positiva.	C	C	C	C	C	C	C
		Prueba de agentes extraños utilizando células: - Línea celular continua Vero - Células diploides humanas MRC-5 - Células primarias de riñón de mono	X		Ausencia de efecto citopático para cada tipo de célula.	C	C	C	C	C	C	C
		Prueba de detección de Mycoplasma por el método de cultivo	X		Sin crecimiento de Mycoplasma.	C	C	C	C	C	C	C
		Prueba de detección de Mycoplasma por epifluorescencia en cultivo celular	X		No se detectó Mycoplasma por epifluorescencia en cultivo celular.	C	C	C	C	C	C	C

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

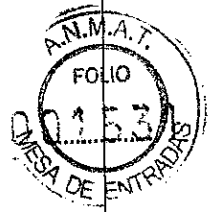
RA_0302316





sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
CONCENTRACION Y OBSERVACION DE LAS CELULAS AL FINAL DE CADA PASO	Paso A, concentración celular		X	≥590 células/mL (x 1000).	1006	950	891	1084	931	659	703	775	1100	706	969	1094
	Paso A, observación celular	Prueba adicional de caracterización.		Conformidad de aspecto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Paso B, concentración celular		X	≥1400 células/mL (x 1000).	1525	1575	1713	1713	1719	1731	1488	1656	1594	1488	1931	1681
	Paso B, observación celular	Prueba adicional de caracterización.		Conformidad de aspecto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Paso C, concentración celular		X	≥1800 células/mL (x 1000).	2488	1197	1944	2044	2450	2456	2431	1969	2325	2381	2206	2444
	Paso C, observación celular	Prueba adicional de caracterización.		Conformidad de aspecto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Paso D, concentración celular		X	≥1800 células/mL (x 1000).	2140	2006	2775	2728	2194	2181	2431	2450	2616	2578	2219	2413
	Paso D, observación celular	Prueba adicional de caracterización.		Conformidad de aspecto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Paso E, concentración celular		X	≥1500 células/mL (x 1000).	1838	2006	2300	1706	2025	2344	2094	2038	1606	2106	1581	1975
	Paso E, observación celular	Prueba adicional de caracterización.		Conformidad de aspecto.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DOMINGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A



sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Pruebas	Pruebas de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2					TIPO 3			
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
CULTIVO VIRAL	Contenido de proteínas			148 - 419 µg/mL.	341,8	317,58	306,76	276,56	330,54	316,18	335,19	371,28	323,65	333,83	330,43	306,75
	Contenido de antígeno D (método sigmoideo) (para calcular el rendimiento)	Prueba adicional de caracterización.		No se aplica.	204	227	236	52,3	48,1	48,7	59,7	55,9	38,4	116	127	133
COSECHA VIRAL CRUDA	Concentración de poliovirus		X	$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL.	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,6}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,9}$	$10^{8,8}$	$10^{8,6}$
	Carga biológica	Prueba adicional de caracterización.		≤ 10 UFC/10 mL.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Contenido de ESA (µg/mL)			No se aplica.	34 900	31 500	38 300	34 300	32 700	40 400	48 800	45 100	45 300	39 600	43 000	41 400
	Contenido de ADN (µg/mL)			No se aplica.	$7,6 \times 10^6$	10×10^6	$9,8 \times 10^6$	$10,7 \times 10^6$	13×10^6	$12,2 \times 10^6$	$13,5 \times 10^6$	$11,2 \times 10^6$	$9,6 \times 10^6$	$9,3 \times 10^6$	11×10^6	$10,1 \times 10^6$

C: Cumple

ROXANA MENTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

0302316







2.1.2 Discusión

Todos los valores de validación registrados para los parámetros de producción durante los pasos de cultivo de células Vero y cultivo viral, desde el paso A hasta el cultivo viral (vea la tabla 4), cumplen los criterios de aceptación definidos previamente con las siguientes excepciones:

- Desviaciones PR63932 y PR90510 (paso A): durante la elaboración del lote FA267098, la temperatura descendió por debajo de +37 °C durante 10 minutos (temperatura mínima: +33,0 °C). Este descenso se debe a una disminución de la temperatura en el enchaquetado doble durante 10 minutos en un cultivo de 6 días. Las causas son la válvula de ajuste y el dimensionamiento del intercambiador de calor. La desviación se ha resuelto con un mejor uso y ajuste de la válvula. En el caso de una disminución de temperatura, el principal riesgo es retardar el cultivo celular. No obstante, todos los demás parámetros se ajustan a los intervalos operativos y se consideró que estas desviaciones carecían de impacto sobre la calidad del producto, como se demostró en los pasos siguientes del proceso de elaboración.
- Desviación PR70494 (paso A): normalmente, durante la tripsinización, se añaden 3 mL de tripsina con 300 mL de citrato sódico y se introducen en un biorreactor de cultivo celular. Durante la fase de tripsinización del lote FA271908, se añadieron involuntariamente 5 mL de tripsina a 300 mL de citrato sódico y se introdujeron en el biorreactor. El riesgo para la calidad es reducido debido a la pequeña diferencia de la proporción de tripsina/citrato sódico (esto es, 1,6 % frente al 1 %). La concentración celular inicial del paso B cumple y la evolución del cultivo celular del paso B cumple también. Las pruebas de control de calidad como concentración de poliovirus y contenido de antígeno D se ajustan a los criterios de aceptación. Se consideró que esta desviación carecía de impacto sobre la calidad del producto, como se demostró en los pasos siguientes del proceso de elaboración.
- Desviación PR64751 (paso C): durante la elaboración del lote FA266559, en los tres primeros días de cultivo celular, el pO₂ no se había regulado. El crecimiento celular se retardó. El paso siguiente (paso D) se había sembrado solamente con 1,197 x 10⁶ células/mL (en lugar de 1,8 x 10⁶ células/mL). El recuento de células y la observación microscópica han mostrado que la desviación carece de impacto para el cultivo celular. Todos los demás parámetros se ajustan a los rangos operativos y se consideró que esta desviación carecía de impacto sobre la calidad del producto, como se demostró en los pasos siguientes del proceso de elaboración.

Se analizaron todas las desviaciones de los rangos operativos de los parámetros de producción y se halló que carecían de consecuencias sobre el control del proceso y por lo tanto ha quedado demostrado el control del proceso de elaboración.

Todos los resultados de control de calidad obtenidos para el cultivo celular y para la cosecha cruda cumplen las especificaciones de liberación (vea la tabla 5).

Se ha demostrado también la reproducibilidad del proceso mediante la producción de 3 ó 6 lotes consecutivos de productos para cada serotipo (3 para los tipos 1 y 3; 6 para el tipo 2) que se ajustan a los rangos operativos para el control de los parámetros de producción y a los criterios de aceptación para los IPC.





2.1.3 Conclusión

Todos los valores registrados para los parámetros de producción durante el programa de validación del cultivo celular y de la producción de la cosecha cruda cumplen con los rangos operativos, excepto ciertas desviaciones que se consideró que no tenían impacto sobre la calidad del producto.

Todos los controles durante el proceso cumplen también los criterios de aceptación, excepto ciertas desviaciones que se consideró que no tenían impacto sobre la calidad del producto.

El control de los parámetros de producción cumplen con los rangos operativos.

Todos los resultados de control de calidad medidos durante el cultivo celular y la producción de la cosecha cruda cumplen las especificaciones de liberación.

El proceso de producción está bajo control: el proceso ha sido controlado para que cumpla los rangos operativos. Se han observado algunas desviaciones de parámetros de producción e IPC, que se controlaron mediante investigaciones que demostraron que la calidad del producto es uniforme.

El proceso de producción es reproducible: se han producido 12 lotes consecutivos de la cosecha cruda (para obtener 3 monovalentes consecutivos para cada serotipo) de conformidad con el control del proceso.

2.2 Validación de la purificación de la cosecha cruda (con el soporte de purificación anterior)

2.2.1 Introducción

Para la validación de la purificación de la cosecha cruda, 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 Reacciones de purificación y modificación, llenado, almacenamiento y transporte.

Nota: esta validación se ha llevado a cabo con el soporte cromatográfico de purificación anterior, esto es, el soporte cromatográfico Spherodex DEAE utilizado para la cromatografía de intercambio iónico GM y PM. Todos los parámetros de producción y los correspondientes intervalos operativos fueron los vigentes en el momento del estudio de validación.

2.2.2 Parámetros de producción

Los parámetros de producción rutinarios se siguieron en cada paso del proceso de elaboración desde la cosecha única hasta la suspensión viral purificada y concentrada. Se siguieron también parámetros de producción adicionales considerados importantes para respaldar el proceso de validación.





Todas las desviaciones de los parámetros de producción con respecto a los rangos operativos se explican en el capítulo 2.2.6.

Los resultados se presentan en la tabla 6.


ROXANA MUNTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

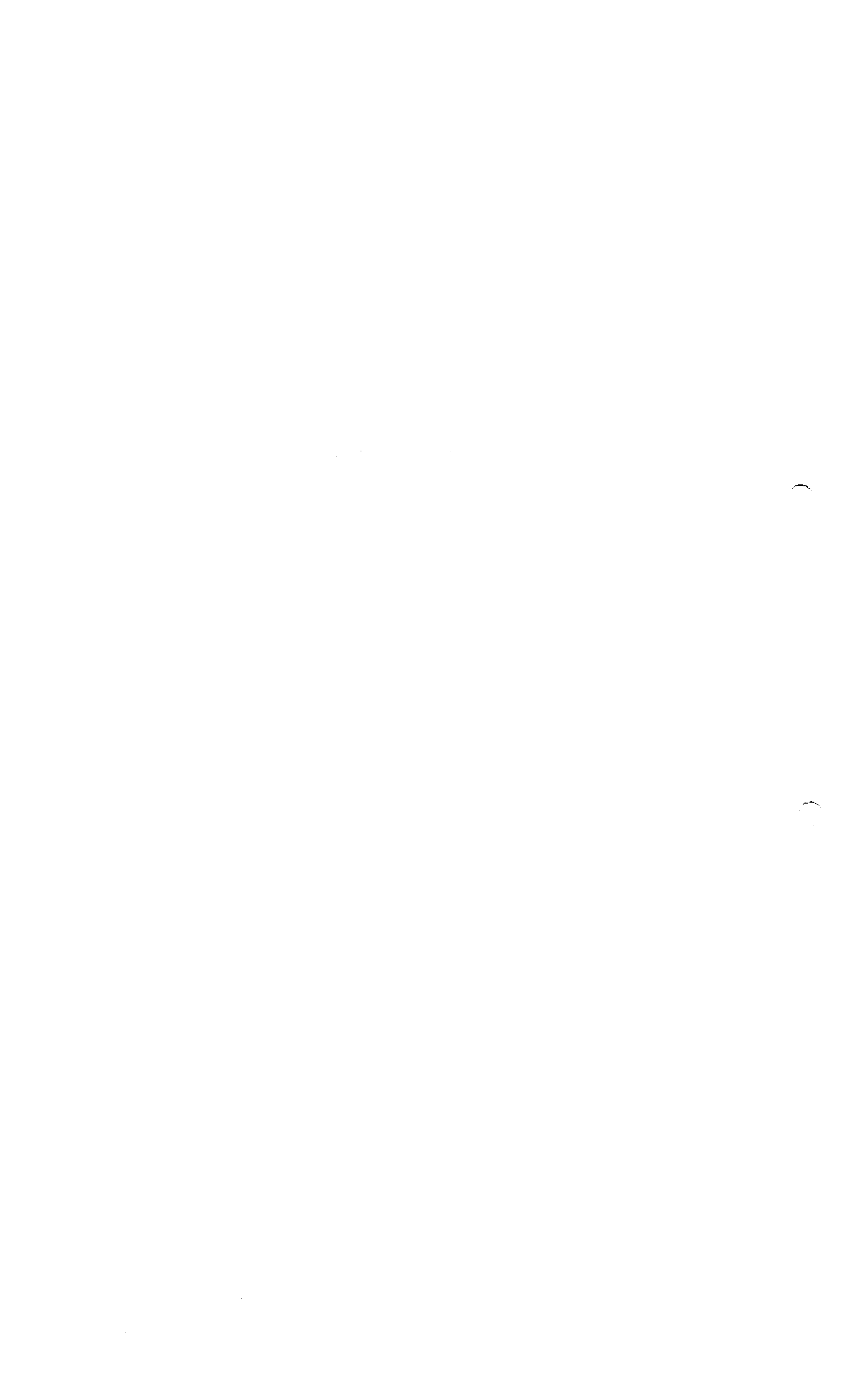
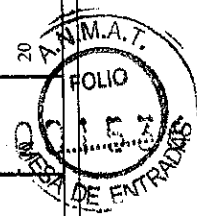


Tabla 6: Parámetros de producción registrados durante la purificación de la cosecha cruda

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3						
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770	
ULTRAFILTRACIÓN 100 kPa	Volumen final en el tanque de concentración		X	8 L - 12 L.	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Índice de concentración (antes de la adición del tampón)		X	No se aplica.	132,9	132,4	130,9	130,6	129,7	130,5	130,3	134,1	129,2	135,8	137,8	131,5	131,5
DIAFILTRACIÓN	Volumen del tampón para diafiltración		X	≥100 L.	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Índice de diafiltración		X	≥8	10,0	10,2	10,2	10,1	10,3	10,0	10,0	10,2	10,0	10,1	10,1	10,2	10,2
CONCENTRACIÓN I	Tiempo de almacenamiento del concentrado I		X	≤72 h	18,38	16,48	18,40	20,18	19,87	18,30	43,50	40,73	19,77	17,75	19,35	19,93	19,93
	Temperatura de almacenamiento del concentrado I		X	+5 °C ± 3 °C	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
REGENERACIÓN DEL CARTUCHO	Tiempo de reciclado durante la descontaminación del cartucho con una solución de hidróxido de sodio		X	20 min - 60 min	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Tiempo de contacto del hidróxido de sodio		X	15 a - 43 h	41,58	24,37	20,80	22,45	20,07	21,73	20,37	21,15	24,31	26,08	25,23	24,28	24,28
	Tiempo de reciclado durante la regeneración del cartucho con una solución de hipoclorito sódico		X	60 min - 65 min	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Tiempo de reciclado con una solución de formaldehído-NaCl		X	20 min - 60 min	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20



Información confidencial/proprietaria
Página 23 de 132

RA_0302316

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3				
					FA265069	FA266889	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267170		
EQUILIBRADO DE LA COLUMNA	Volumen de gel	X		100 L - 103 L	101	101	101	101	101	101	101	101	101	101	101	101	101	
	Volumen total de tampón de fosfato para el equilibrado		X	800 L - 875 L	805,9	803,5	802,2	802,2	802,3	802,3	802,1	802,3	802,3	802,3	802,4	802,3	802,3	
	Control del pH tras el equilibrado con tampón de fosfato			Para información.	7,00	7,04	7,05	7,02	7,05	7,02	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05	7,03	7,05	7,05
CROMATOGRAFÍA (CARGA Y ELUCIÓN)	Control de la conductividad tras el equilibrado con tampón de fosfato			Para información.	3,42	3,57	3,52	3,40	3,47	3,48	3,48	3,55	3,55	3,55	3,55	3,56	3,55	3,55
	Tiempo de almacenamiento del tampón de fosfato dentro de la columna antes de la purificación		X	≤ 3 días	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
	Caudal programado del concentrado I	X		80 L/h	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Caudal del tampón de fosfato para la elución de virus*	X		80 ± 10 L/h	ct	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Control del pH para el concentrado I	X		6,95 - 7,05	6,99	6,99	7,03	7,04	7,03	7,03	6,99	7,05	7,05	7,05	7,01	7,05	7,05	7,05
	Control de la conductividad para el concentrado I	X		2,50 - 3,80 mS/cm	3,42	3,00	3,21	2,96	3,25	3,22	3,25	3,17	3,17	3,01	2,99	3,20	3,20	3,20
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Volumen total de cloruro de sodio para la regeneración de la columna		X	300 - 323 L	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,6	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5
	Volumen total de ácido clorhídrico para la regeneración de la columna		X	150 L - 170 L	152,7	155,1	150,6	150,5	150,5	150,5	150,5	150,6	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
SUPERVISOR
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302316

Información confidencial/propietaria
Página 24 de 132





sanofi pasteur

Granel de vacuna antipoliomifítica trivalente inactivada en células Vero

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

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
					FA265069	FA266889	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
PRIMERA Y SEGUNDA FILTRACION ULTRA-	Volúmen total de hidróxido de sodio para la conservación de la columna		X	≥300 L	300,6	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,5	300,6
	Volúmen total de ácido acético/NaCl para la conservación de la columna		X	≥200 L	200,5	206,2	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5	200,5
REGENERACION DEL CARTUCHO	Volúmen final tras la concentración de 10 kDa		X	1,0 L - 1,4 L	12		1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
	Tiempo de reciclado durante la descontaminación de cartuchos de 100 kDa con una solución de hidróxido de sodio		X	20 min - 30 min	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Tiempo de contacto del hidróxido de sodio para cartuchos de 100 kDa		X	15 h - 20 h	42,50 PR66933	20,67 PR66933	17,50	17,75	15,57	19,00	15,55	15,08	15,00	23,42 PR66933	24,00 PR66933	25,00 PR66933
	Tiempo de reciclado durante la regeneración de cartuchos de 100 kDa con una solución de hipoclorito de sodio		X	60 min - 65 min	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	Tiempo de reciclado con una solución de formaldehído-NaCl para cartuchos de 100 kDa		X	20 min - 30 min	25	20	20	25	20	20	20	25	20	25	20	25

CONCENTRACION 2

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

0302316





sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2					TIPO 3					
					FA26509	FA26689	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770		
EQUILIBRADO DE LA COLUMNA	Tiempo de reciclado durante la descontaminación de cartuchos de 10 kDa con una solución de hidróxido de sodio		X	20 min - 30 min	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	Tiempo de contacto del hidróxido de sodio para cartuchos de 10 kDa		X	15 h - 19,7 h	44,80 PR66933	21,67 PR66933	17,50	17,67	15,35	18,83	15,35	15,05	23,17 PR66933	23,58 PR66933	24,08 PR66933			
	Tiempo de reciclado durante la regeneración de cartuchos de 10 kDa con una solución de hipoclorito de sodio		X	60 min - 65 min	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	Tiempo de reciclado con una solución de formaldehído-NaCl para cartuchos de 10 kDa		X	20 min - 30 min	25	20	20	25	20	20	20	20	20	25	20	20	25	25
	Altura del gel		Para información.			790	780	790	780	790	790	790	790	790	780	790	790	790
CROMATOGRAFIA DE FILTRACIÓN EN GEL	Volumen de gel	X		25,7 L - 28,7 L	28,7	28,3	28,7	28,3	28,7	28,7	28,7	28,7	28,7	28,3	28,7	28,7	28,7	
	Volumen total de tampón de fosfato para el equilibrio de la columna		X	130,0 L - 153,0 L	133,2	133,1	133,0	132,7	133,2	134,4	133,0	132,9	133,0	133,1	133,0	133,0	133,0	
	Caudal del tampón de fosfato (baja velocidad)*	X		0,40 ± 0,04 L/h	C	C	C	C	C	NC PR95983	C	C	C	C	C	C	C	
Caudal del tampón de fosfato (alta velocidad)*	X		1,80 ± 0,20 L/h	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
Volumen de la suspensión purificada Sepharose			X	6,5 L - 8,5 L	8,3	8,4	8,6 PR751 66	7,5	8,0	8,0	8,0	7,6	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	

ROXANA MONTEMAYOR CLB DIRECTORA TÉCNICA
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ JEFE DE SECCIÓN
 SANOFI PASTEUR S.A.



0302316

5

6

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2					TIPO 3				
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770	
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Volumen total de hidróxido de sodio para la regeneración de la columna		X	40,0 L - 78,6 L	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
	Tiempo de paso de formaldehído-NaCl para la regeneración de la columna		X	19,03-68,67 h	22,28	22,23	22,23	22,23	22,23	22,23	22,25	22,23	22,23	22,23	22,23	22,23	22,23
	Volumen total de formaldehído-NaCl para la regeneración de la columna		X	40,00 L - 120,30 L	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
EQUILIBRADO DE LA COLUMNA	Volumen de gel	X		11,7 L - 12,9 L	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8	12,8
	Volumen total de tampón de fosfato para el equilibrado de la columna		X	100,0 L - 117,3 L	101,7	102,1	101,3	101,4	101,5	101,5	101,3	101,5	101,0	101,6	101,9	101,5	101,5
	Control del pH tras el equilibrado con tampón de fosfato		Para información.		7,05	7,05	7,05	7,03	6,97	7,05	7,01	7,04	7,05	7,02	7,04	7,03	7,03
CROMATOGRAFÍA DE INTERCAMBIO IÓNICO	Control de la conductividad tras el equilibrado con tampón de fosfato		Para información.		3,42	3,47	3,42	3,37	3,43	3,49	3,45	3,48	3,48	3,32	3,31	3,30	3,30
	Tiempo de almacenamiento del tampón de fosfato dentro de la columna antes de la purificación		X	≤ 3 días	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
	Caudal de introducción de la suspensión purificada Sepharose*	X		30 ± 5 L/h	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Control del pH de la suspensión purificada Sepharose		Para información.		7,02	7,04	7,02	7,03	6,95	7,05	6,97	7,05	7,05	7,04	7,05	7,01	7,01



CROMATOGRAFÍA EN SFERODEX DE AE PM
 ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
					FA265069	FA265559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Control de la conductividad de la suspensión purificada Sepharose		Para información.		3,52	3,44	3,52	3,41	3,43	3,46	3,42	3,48	3,44	3,40	3,38	3,25
	Caudal del tampón de fosfato para la elución de virus		X	30 ± 5 L/h	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	Volumen total de cloruro de sodio para la regeneración de la columna		X	30,0 L - 37,0 L	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1
	Volumen total de ácido clorhídrico para la regeneración de la columna		X	30,0 L - 45,0 L	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1	30,1
	Volumen total de hidróxido de sodio para la conservación de la columna		X	≥30 L	62,9	34,6	35,0	33,6	34,0	36,0	34,1	34,7	34,5	34,2	34,0	34,0
	Volumen total de ácido acético/NaCl para la conservación de la columna		X	≥20 L	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1	20,1


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 INGENIERO
 SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2				TIPO 3				
					FA265069	FA266589	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
ESTABILIZACIÓN	ADICIÓN DE MEDIO DE INACTIVACION CONCENTRADO	Volumen de medio añadido a la suspensión purificada PM	X	Vol. PM pur. x 9/11 ± 0,1 kg	9,2	9,1	9,0	9,0 PR90072	9,0	9,0	9,0	9,0	9,2	10,8 PR68620	9,0	7,01
		Control final del pH tras la homogeneización y el ajuste del pH		X	6,95 - 7,05	7,01	7,02	7,00	6,99	7,02	7,04	7,01	7,02	7,00	6,96	7,01

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

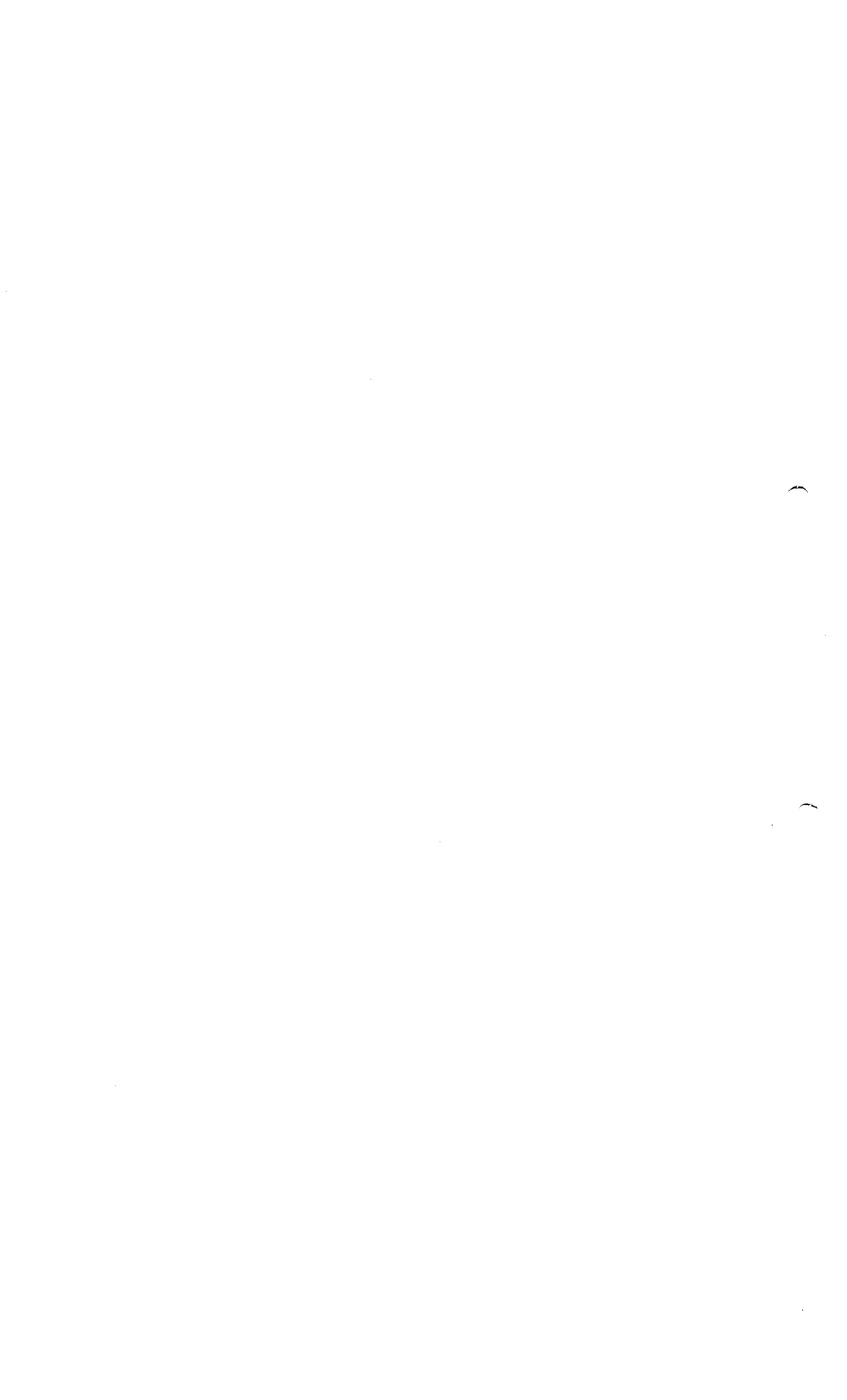
† C: Cumple

‡ NC: no cumple.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.







2.2.3 Controles durante el proceso

Se llevaron a cabo controles durante el proceso y los resultados se presentan en la tabla 7.

Todos los resultados cumplieron con los criterios de aceptación definidos.

2.2.4 Pruebas de control de calidad

Los 12 lotes de suspensión viral purificada y concentrada producidos durante la validación han sido controlados en cada paso de la purificación intermedia. Se han llevado a cabo también pruebas adicionales para caracterizar los diferentes pasos de la elaboración del monovalente, entre ellas contenido de BSA, contenido de ADN y SDS-PAGE. Se llevan a cabo también pruebas adicionales en la etapa de concentrado 1, entre ellas la medición del pH y la prueba de conductividad. El contenido de BSA, el contenido de ADN y los perfiles electroforéticos SDS-PAGE obtenidos con los lotes de validación se han comparado con los resultados obtenidos de lotes históricos.

Los resultados de liberación para los productos intermedios de la purificación se presentan en la tabla 7.

Todos los resultados cumplieron las especificaciones de las pruebas de control de calidad desde la cosecha única hasta la suspensión viral purificada y concentrada.

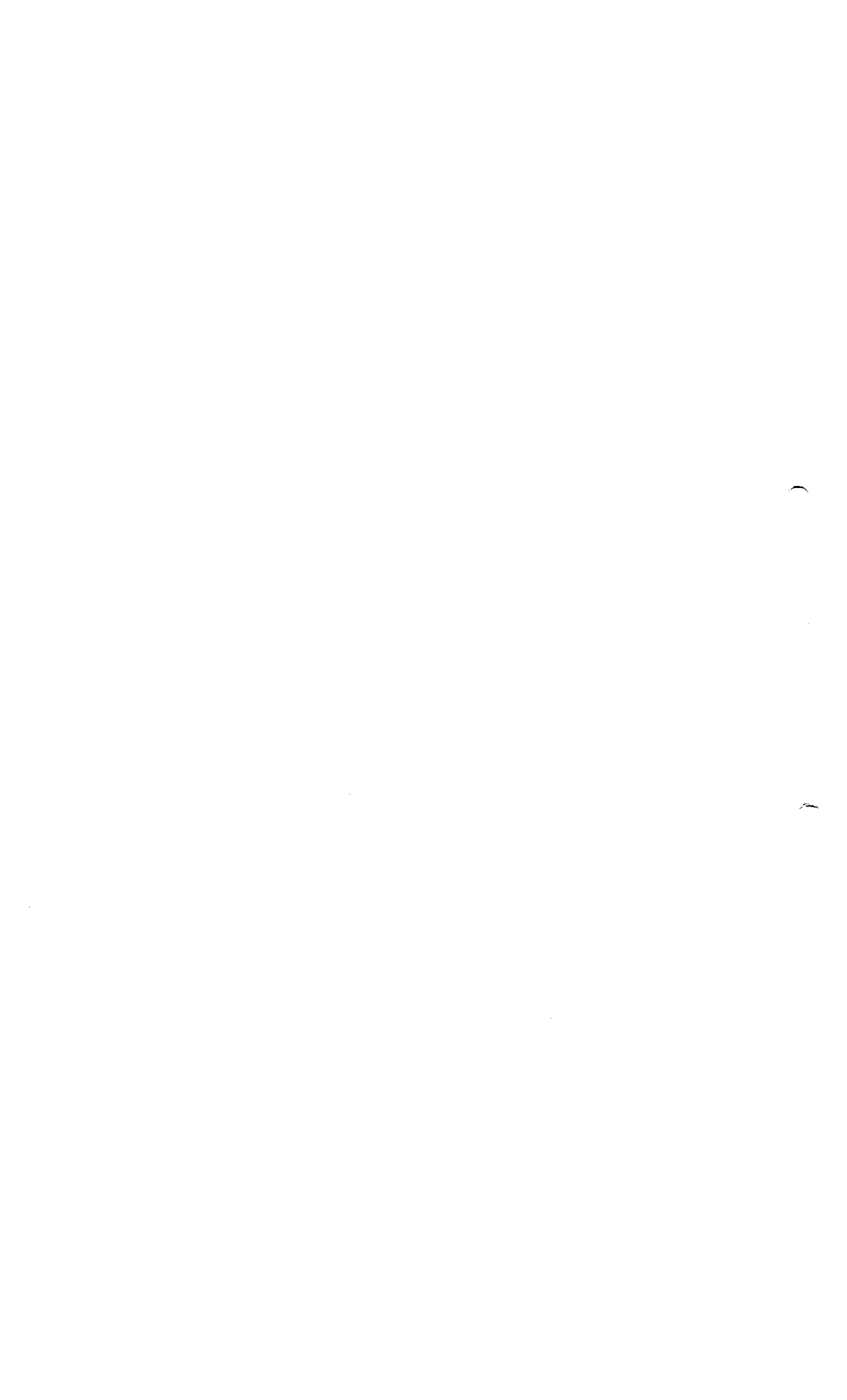


Tabla 7: Resultados de control de calidad y resultados de los IPC para los productos intermedios de la purificación

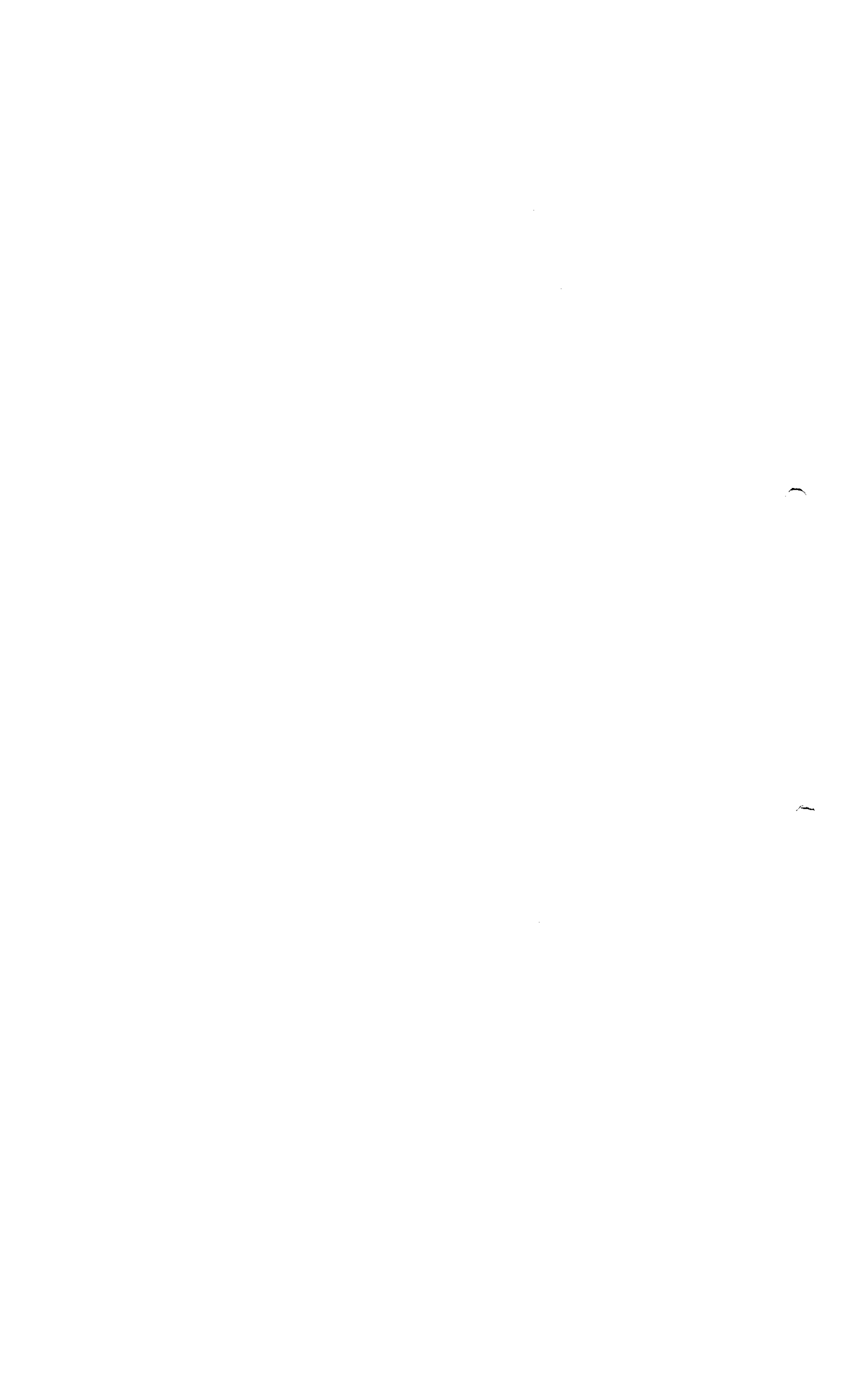
Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3					
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770			
COSECHA ÚNICA	Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 ó 3)	X		Positiva: poliovirus tipo 1, 2 ó 3.	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
	Concentración de poliovirus (tipo 1, 2 ó 3) (DICC ₅₀ /mL)	X		≥10 ⁷	10 ^{8.43}	10 ^{8.77}	10 ^{8.95}	10 ^{8.67}	10 ^{8.87}	10 ^{8.95}	10 ^{8.99}	10 ^{8.67}	10 ^{8.96}	10 ^{8.77}	10 ^{8.77}	10 ^{8.77}	10 ^{8.77}	10 ^{8.77}	
	Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	X		No se observa crecimiento microbiano.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> por el método de cultivo	X		Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.		No se aplica.		191	193	202	44,9	43,7	37,1	56,1	49,2	34,6	93,9	113	121			
	Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)		Prueba de caracterización adicional.	68 - 112	94	85	86	86	91	76	94	88	90	81	89	91			
	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.		No se aplica.		6479	7010	6420	1604	1436	1367	1825	1333	1183	3708	4390	4381			
	Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)			64 - 128	92	98	86	95	89	100	90	73	92	103	101	96			
	Contenido de proteínas (µg/mL) (tipo 1)		Pruebas de caracterización adicionales.	1056 - 9163	6223,08	4775,78	3354,86	NA†	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
	Contenido de proteínas (µg/mL) (tipo 2)			830 - 8836	NA	NA	NA	4618,16	5427,59	4064,74	4784,12	5362,94	5789,42	NA	NA	NA			
Contenido de proteínas (µg/mL) (tipo 3)			991 - 7975	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5041,06	4706,39	4505,17				

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ENCARGADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302316



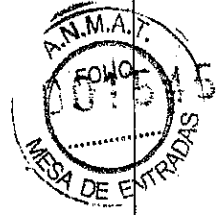


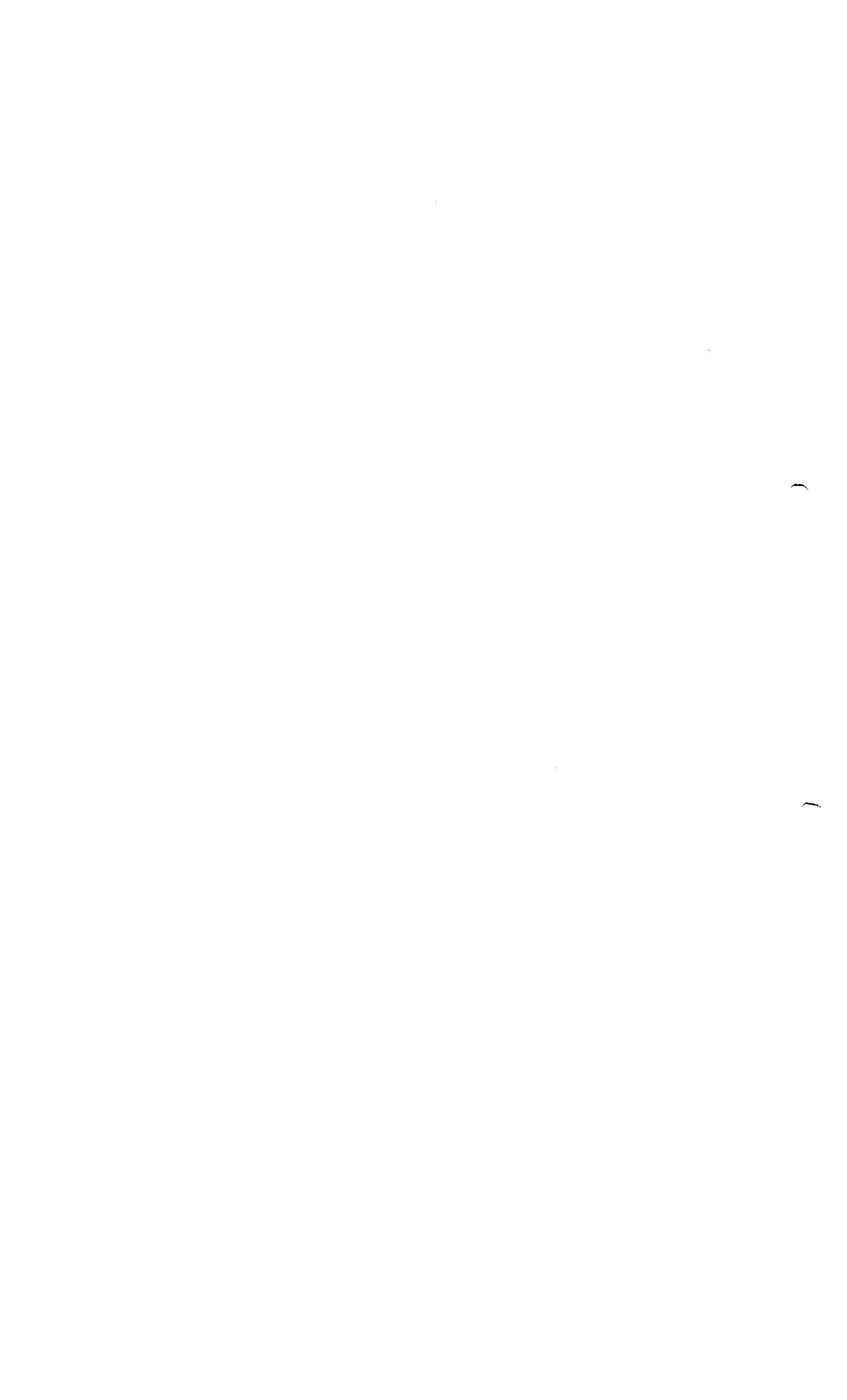
sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3			
					FA265069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770	
					6,99	6,99	7,03	7,04	6,96	7,03	6,99	7,04	7,05	7,01	7,05	7,05	
Medición del pH		Para información.	6,95 - 7,05		3,42	3,0	3,21	2,96	3,25	3,22	3,25	3,11	3,17	3,01	2,99	7,05	
Conductividad (mS/cm)		Para información.	2,50 - 3,80														3,2


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DUMINA
INGENIERO EN QUÍMICA
SANOFI PASTEUR S.A.



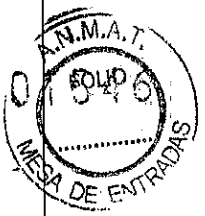


sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

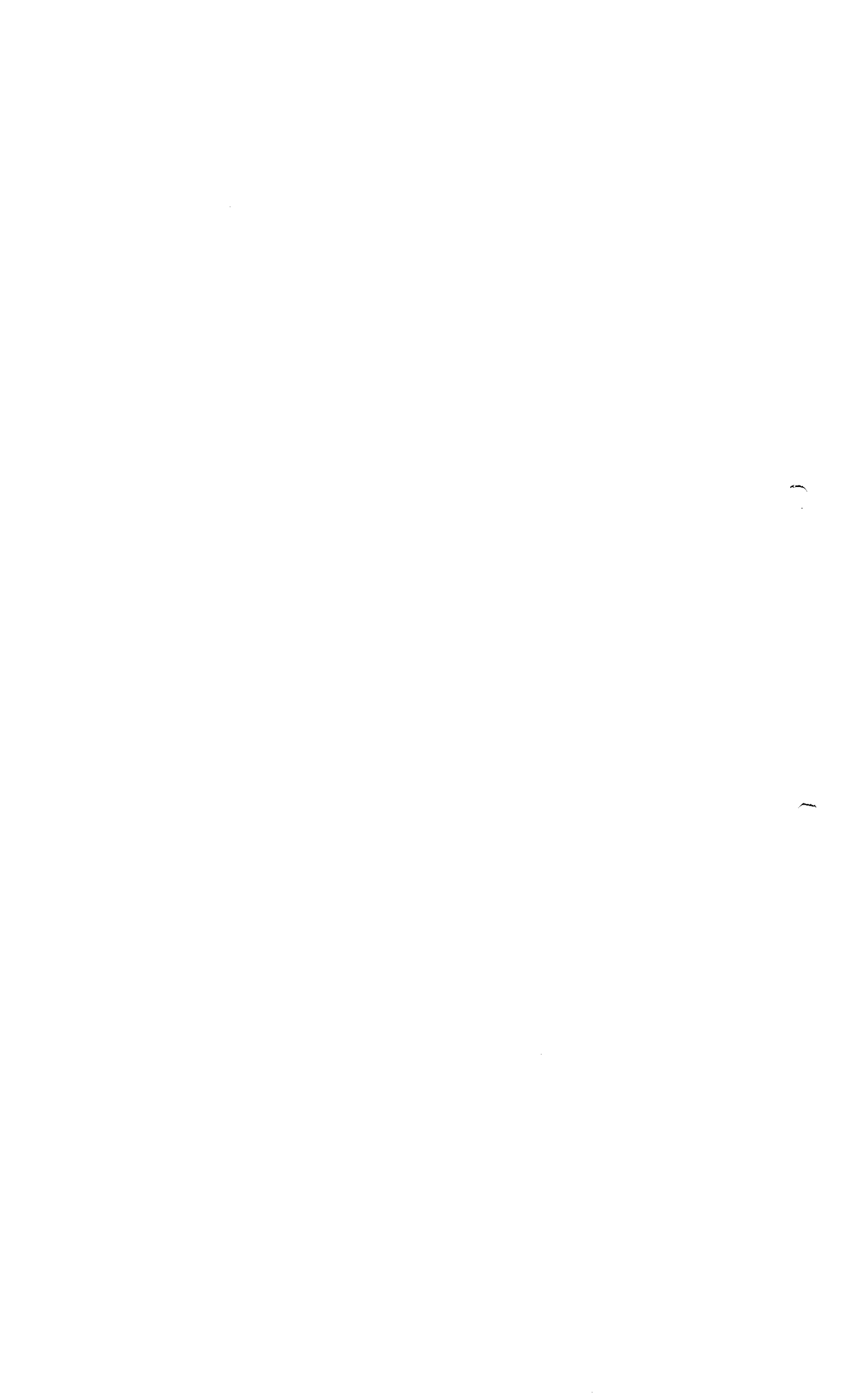
Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
					FA265069	FA266589	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267170
SUSPENSIÓN PURIFICADA, GM	Contenido de proteínas (µg/mL)	Prueba de caracterización adicional.	≤406		199,6 4	136,02	93,78	148,98	151,27	100,24	160,4	145,94	228,59	149,45	198,91	168,88
	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.	No se aplica.			2724	3141	2842	517	320	362	518	481	431	1171	1391	1344
	Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)		44 - 133		94	100	99	73	50	59	61	78	82	71	71	69
	Contenido de BSA (µg/mL)	Prueba de caracterización adicional.	No se aplica.		12,4	5,7	5,8	5,2	5,4	5,5	6,8	9,3	12,3	21,6	20,1	14,6
	Contenido de ADN (pg/mL)		No se aplica.		≤260	≤256	≤50	≤260	≤260	≤260	≤260	25000	≤50	≤256	≤260	≤260
	SDS-PAGE		No se aplica.		C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Contenido de proteínas (µg/mL)	Prueba de caracterización adicional.	≤21 628		4256, 36	8137,68	4123,70	2815,43	6794,55	3518,14	4698,68	5124,18	7562,54	6566,09	9075,98	6272,24
	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.	No se aplica.			197 085	238 443	151 581	28 832	28 905	32 313	44 183	33 406	28 683	98 006	109 538	111 776
	Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)	Prueba de caracterización adicional.	20 - 158		96	110	77	81	131	130	124	101	96	121	105	120
	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.	No se aplica.			19 446	26 275	22 025	4907	3587	4932	6182	7083	4352	16 332	15 628	15 937
Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)		35 - 145		68	71	96	105	76	94	86	124	88	103	95	88	
Contenido de proteínas (µg/mL)	Pruebas de caracterización adicionales.	22 - 385		172,9 8	177,64	183,19	150,24	171,74	196,57	233,41	231,15	181,73	207,66	249,65	194,87	
Contenido de BSA (µg/mL)		No se aplica.		11,5	4,6	12,6	<3,9	<3,9	<3,9	4,7	10,0	7,3	34,6	28,2	12,6	
Contenido de ADN (pg/mL)		No se aplica.		≤300	≤300	≤260	≤310	≤500	≤500	≤500	3700	≤260	≤500	≤310	≤510	
SDS-PAGE		No se aplica.		C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
MODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



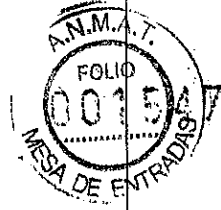
RA_0302316





sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

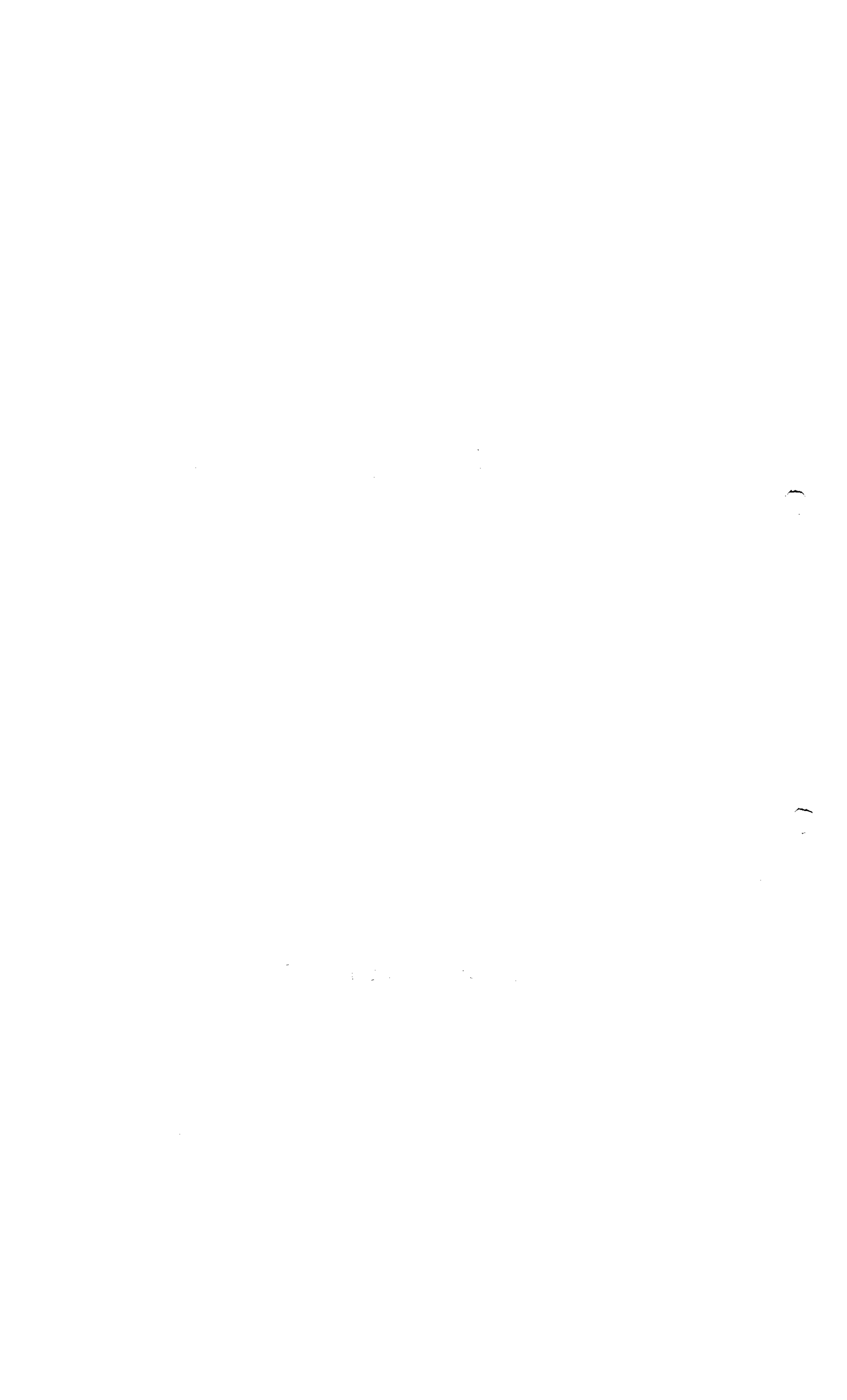
Sección 3.2.S.2.5
Validación y/o evaluación del proceso

Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO I			TIPO 2						TIPO 3		
					FA268069	FA266559	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
					7,02	7,04	7,02	7,03	6,95	7,05	6,97	7,05	7,05	7,04	7,05	7,01
	Medición del pH	Para información.	6,95 - 7,05		3,52	3,44	3,52	3,41	3,43	3,46	3,42	3,48	3,44	3,4	3,38	3,25
	Conductividad (mS/cm)	Para información.	2,50 - 3,80		3,52	3,44	3,52	3,41	3,43	3,46	3,42	3,48	3,44	3,4	3,38	3,25




 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.


 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE GENERAL
 SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2						TIPO 3		
					FA265069	FA266589	FA273636	FA269715	FA270301	FA270963	FA271908	FA272631	FA274124	FA267098	FA267099	FA267770
SUSPENSIÓN PURIFICADA, PM	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para calcular el rendimiento.	No se aplica.			12 061	20 006	17 725	2747	3384	3265	4326	3927	2483	10 687	10 598	11 359
	Rendimiento de recuperación de antígeno D (%)		56 - 138		83	101	104	78	130	91	96	81	84	91	113	98
	Contenido de proteínas (µg/mL)	Pruebas de caracterización adicionales.		8 - 242	124,69	80,62	131,02	117,72	130,03	136,72	141,2	167,94	100,25	144,52	151,63	65,40
	Contenido de BSA (µg/mL)			No se aplica.	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	9,2	5,2	<3,9
	Contenido de ADN (µg/mL)			No se aplica.	≤500	≤500	≤50	≤510	≤500	≤500	≤60	<400	≤60	≤500	≤510	≤510
SDS-PAGE				No se aplica.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Carga biológica (UFC/10 mL)				≤10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SUSPENSIÓN VIRAL PURIFICADA Y CONCENTRADA	Contenido de antígeno D (UD/mL) (método sigmoideo) Para el cálculo de pureza.	X	X	No se aplica.	8153	10765	9551	2617	2383	2634	2982	2716	1891	6291	6437	6882
	Contenido de proteínas (µg/mL) Para el cálculo de pureza.	X	X	No se aplica.	75,88	98,74	82,77	74,32	95,99	91,08	96,97	101,51	75,11	95,35	86,6	103,92
	Pureza (µg/UD)	X	X	Tipo 1 < 0,027	0,0093	0,0092	0,0087	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SUSPENSIÓN PURIFICADA Y CONCENTRADA	Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	X	X	Tipo 2 < 0,0875	NA	NA	NA	0,0284	0,0403	0,0346	0,0325	0,0374	0,0397	NA	NA	NA
		X	X	Tipo 3 < 0,030	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,0152	0,0135	0,0151
		X	X	No se observa crecimiento microbiano.	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Rendimiento global de recuperación de AgD en la purificación (%)			>50	53,22	63,96	53,63	65,96	64,46	71,14	64,69	62,28	64,29	70,35	67,41	68,44	

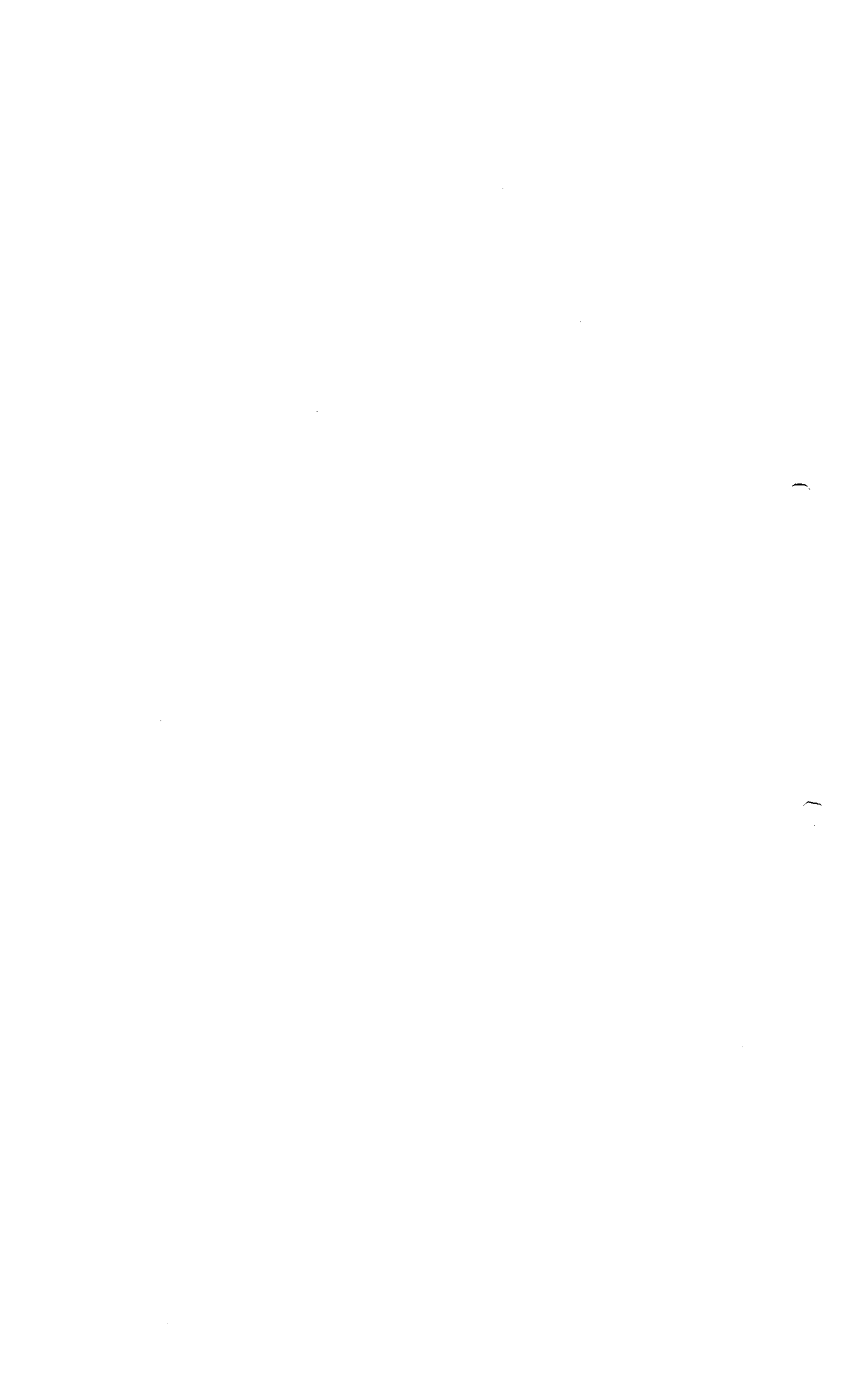
C: Cumple

NA: no se aplica para el monovalente de este serotipo.

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A

CHRISTIAN DUMINISQUEZ
MODERADO
SANOFI PASTEUR S.A







2.2.5 Pruebas adicionales

Se han determinado intervalos de comparabilidad basándose en datos históricos para llevar a cabo una comparación para cada paso intermedio de purificación entre lotes históricos y de validación en cuanto a calidad y productividad.

La comparación entre resultados de lotes históricos y de uniformidad se llevó a cabo con respecto al contenido de BSA y de ADN.

En los siguientes casos no se pueden determinar intervalos de comparabilidad:

- Si los datos no siguen una distribución normal.
- Si los datos siguen una distribución normal pero la proporción por debajo de cero es demasiado alta.
- Si los datos siguen una distribución normal pero muestran una tendencia significativa.

En estos casos se utilizan los valores máximo y mínimo para comparar los lotes históricos y de validación.

2.2.5.1 Comparación de contenido de BSA en lotes históricos y de uniformidad

La comparación entre los resultados de lotes históricos y de uniformidad se llevó a cabo con la prueba de caracterización adicional del contenido de BSA, con el fin de caracterizar el proceso en diferentes etapas: etapas de cosecha cruda, suspensión purificada GM, suspensión purificada Sepharose y suspensión purificada PM.

En la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos para el contenido de BSA en lotes históricos.



Tabla 8: Contenido de BSA obtenido en lotes históricos elaborados en Marcy l'Etoile

Tipo	Número de lote	Cosecha (ng/mL)	Susp. purificada GM (ng/mL)	Susp. purificada Sepharose (ng/mL)	Susp. purificada PM (ng/mL)
Tipo 1	FA034943	>29 627	7,4	5,3	<3,9*
	FA035972	>29 627	7,8	8,2	<3,9
	FA036807	>29 627	21,2	36,2	<3,9
	FA034817	>29 627	9,11	12,96	<3,9
	FA033612	>29 627	12,2	7,8	<3,9
	FA034166	>29 627	11,9	18,5	<3,9
	FA169894	28 700	16,3	35	16,2
	FA170164	27 400	NA†	NA	NA
	FA172063	36 000	35	73,6	23,8
	FA171610	27 700	NA	63,1	NA
	FA183128	NA*	12,5	NA	8,1
Tipo 2	FA038043	>29 627	26,7	48,1	<3,9
	FA039307	>29 627	16,2	41	<3,9
	FA041570	>29 627	24,2	44,8	4,2
	FA042263	>29 627	26,2	73,3	4
	FA038150	>29 627	8,19	11,3	<3,9
	FA038140	>29 627	10,8	14,5	<3,9
	FA037570	>29 627	5,3	13,5	<3,9
	FA177586	NA	198	30,8	4,1
	FA179228	41 100	NA	NA	NA
	FA180072	28 800	22,3	65,8	8,1
	FA180681	43 600	17,5	17,6	5,8
	Tipo 3	FA028730	>29 627	8211	244
FA030178		>29 627	9,9	13,8	<3,9
FA031561		>29 627	56,2	26	<3,9
FA032596		>29 627	2976	149,1	<3,9
FA033243		>29 627	17,2	17,7	<3,9
FA040199		>29 627	11,4	18,3	<3,9
FA039545		>29 627	14,6	19,4	<3,9
FA040983		>29 627	16,5	26,8	<3,9
FA173865		33 700	15,5	NA	9,1
FA190604		38 200	10,2	22,6	7,4
FA191248		NA	NA	19,3	NA
FA191855		NA	14,6	25,4	7,9

* <3,9 corresponde a un valor inferior al primer punto de la curva de calibración.

† NA: no se aplica, así que se utilizaron más de 30 lotes para determinar los intervalos de comparabilidad.

