

Se ha demostrado también la reproducibilidad del proceso produciendo 3 lotes monovalentes consecutivos de cada serotipo que se ajustan a los intervalos operativos o a los criterios de aceptación para el control de los parámetros de producción y a los IPC.

2.3.6 Conclusión

Todos los valores registrados para los parámetros de producción durante el programa de validación de los pasos de purificación cumplen con los rangos operativos, excepto ciertas desviaciones que se considera que no tienen impacto sobre la calidad del producto.

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

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

Todos los resultados de control de calidad medidos durante los pasos de purificación cumplen las especificaciones de liberación.

El proceso de producción está bajo control: el proceso ha sido controlado y cumple con los rangos operativos de control de los parámetros de producción. Se han observado algunas desviaciones del control de los parámetros de producción, de los propios parámetros de producción y de los IPC, controladas mediante investigaciones que demostraron que la calidad del producto es uniforme.


El proceso de producción es reproducible: se han producido 9 lotes consecutivos de monovalentes (3 para cada serotipo) de conformidad con el control del proceso.


2.4 Conclusión general

El proceso de elaboración completo del monovalente de los tipos 1, 2 y 3 ha quedado validado:

- Cultivo de células Vero y producción de la cosecha cruda.
- Purificación de la cosecha cruda (con el soporte de purificación anterior).
- Inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada.

En conclusión, el proceso de elaboración desde el cultivo de células Vero hasta la inactivación de la suspensión viral purificada y concentrada está bajo control.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
COORDINADOR
SANOFI PASTEUR S.A.





2.5 Validación adicional de la purificación de la cosecha cruda tras el cambio de soporte de purificación

2.5.1 Introducción

En los pasos de purificación por cromatografía de intercambio iónico se introdujo un nuevo soporte para asegurar el suministro de la matriz de la columna: el soporte Spheredex DEAE se sustituyó por el soporte cerámico HyperD DEAE.

Además, las membranas utilizadas anteriormente durante los pasos de ultrafiltración del proceso de purificación se dejaron de comercializar y por lo tanto fueron sustituidas por nuevas membranas del mismo material y con el mismo valor de corte del peso molecular que las anteriores, y procedentes del mismo proveedor.

En la tabla 15 se presenta una comparación entre las características de las membranas de ultrafiltración anteriores y las de las actuales.

Tabla 15: Comparación entre las membranas de ultrafiltración anteriores y las actuales

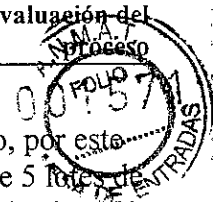
Paso de elaboración	Valor de corte nominal del peso molecular (NMWC, kDa)	Referencia	Material de la membrana	Superficie total de la membrana (m ²)
Ultrafiltración realizada para obtener el concentrado 1	100	Membranas anteriores	Polietersulfona.	8,361
		Membranas actuales	Polietersulfona.	9
Ultrafiltración realizada para obtener el concentrado 2	10	Membranas anteriores	Polietersulfona.	0,929
		Membranas actuales		1
	100	Membranas anteriores	Polietersulfona.	8,361
		Membranas actuales		9

Las características principales, es decir, el material y el valor de corte del peso molecular de la membrana, son idénticas para ambas referencias.

No hay cambios en el proceso de purificación, con la excepción del soporte de cromatografía por intercambio iónico.

Los pasos de cultivo de células Vero y producción de la cosecha cruda no se ven afectados por estos cambios. El principio del proceso de purificación no se modifica y utiliza la misma tecnología (ultrafiltración, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de filtración por gel) sin modificación, adición ni eliminación de etapas. En consecuencia, la matriz de la suspensión obtenida después del paso de purificación, es decir, la suspensión viral purificada y concentrada, no se modifica. Esto se ve respaldado por los datos obtenidos en esta sección y que se detalla a continuación.





El paso de inactivación que sigue al paso de purificación no se ve afectado, por lo tanto, por este cambio, como muestran los resultados del análisis de lotes presentados en la tabla 19 de 5 lotes de monovalente (etapa inactivada) obtenidos con los lotes de uniformidad. Se produjeron dos lotes de monovalente para los serotipos 1 y 3 y un lote de monovalente para el serotipo 2 cuando se agruparon dos o tres lotes de suspensión viral purificada y concentrada para producir un monovalente.

Por lo tanto, este ejercicio de validación se refiere solamente al paso de purificación (esto es, sin validaciones de los pasos anteriores ni siguientes).

Para respaldar el cambio del soporte, la validación del proceso de purificación está basada en la elaboración de 3 lotes de CPVS de cada serotipo (1, 2 y 3) en condiciones normales de producción (con las actuales membranas de ultrafiltración), esto es, un total de 9 lotes de CPVS. En la tabla 16 a la tabla 19 se presentan los resultados del análisis de lotes de cada lote de uniformidad de CPVS y de los monovalentes correspondientes.

Tabla 16: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 1

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334403	FA334539	FA334562
Contenido de proteínas	Para el cálculo del índice de pureza (µg/mL).	122,36	73,91	81,04
Contenido de antígeno-D (mediante el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	15 550	8350	10 203
Pureza (actividad específica)	Tipo 1 < 0,027 µg de proteína/UD.	0,008	0,009	0,008
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 17: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 2

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334188	FA334264	FA334297
Contenido de proteínas	Para el cálculo del índice de pureza (µg/mL).	37,33	67,60	47,74
Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	1122	2175	1273
Pureza (actividad específica)	Tipo 2 < 0,0875 µg de proteína/UD.	0,0333	0,0311	0,0375
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 18: Resultados del análisis de lotes para la suspensión viral purificada y concentrada: producción de los lotes de tipo 3

Pruebas	Criterios de aceptación	FA334299	FA334316	FA334373
Contenido de proteínas	Para el cálculo del índice de pureza (µg/mL).	99,86	73,94	86,17
Contenido de antígeno D (mediante el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	9242	7254	7313
Pureza (actividad específica)	Tipo 3 < 0,030 µg de proteína/UD.	0,011	0,010	0,012
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple



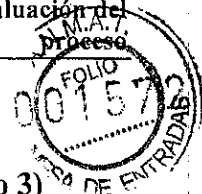


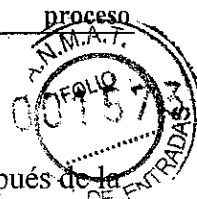
Tabla 19: Resultados del análisis de lotes para los monovalentes (tipo 1, tipo 2 y tipo 3)

Pruebas	Criterios de aceptación	Tipo 1		Tipo 2	Tipo 3	
		FA343588	FA346110	FA341042	FA342935	FA345222
Contenido de proteínas	Para el cálculo del índice de pureza (ng/mL).	13 428,47	16 801,72	28 747,42	14 974,36	22 053,95
Contenido de antígeno-D (mediante el método sigmoideo)	Para el cálculo del índice de pureza (UD/mL).	1506	1520	1011	1185	1157
Pureza	≤50 ng de proteína/UD.	9	11	28	13	19
Contenido de formaldehído residual	80 ± 30 µg/mL	89	89	88	89	85
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cinética de inactivación (DICC ₅₀ /mL) T 0 T 24 h T 48 h T 72 h T 96 h	El título infeccioso desciende en forma lineal	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cálculo de la pendiente (T0, T24h, T48h)	Tipo 1: entre -0,1187 y -0,1758 Tipo 2: entre -0,0955 y -0,1890 Tipo 3: entre -0,1090 y -0,1933	-0,1396	-0,1375	-0,1313	-0,1458	-0,1542
Prueba de inactivación efectiva: Día 9	Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación.	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Día 12	Sin efecto citopático durante el proceso de amplificación.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

En las siguientes secciones se describen:

- Los resultados de validación (parámetros de producción, IPC, control de calidad y pruebas adicionales) obtenidos para cada etapa del proceso de purificación, incluyendo la discusión de los resultados y la conclusión.
- La comparación de las pruebas sistemáticas de control de calidad y las pruebas adicionales de caracterización entre los lotes de uniformidad y los lotes históricos producidos con el soporte anterior de Spherodex DEAE.





2.5.1.1 Validación de la purificación de la cosecha cruda

El estudio de validación se lleva a cabo para demostrar la equivalencia del producto después de la purificación, es decir, en el CPVS intermedio, con lotes elaborados con el soporte actual y el anterior.

Para la validación de las etapas de purificación de la cosecha cruda, se produjeron tres lotes consecutivos de CPVS para cada serotipo 1, 2 y 3 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, excepto en lo relativo a la concentración del tampón de fosfato, fijado en 25 mM, que se utilizó durante el paso de purificación. De hecho, en el marco del cambio del soporte de purificación para las etapas de cromatografía de intercambio iónico GM y PM, se llevó a cabo un estudio complementario a escala reducida para ajustar los parámetros de elución del proceso de purificación realizado con el soporte cerámico HyperD DEAE (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración). Basándose en estos resultados, se llevó a cabo un estudio complementario adicional sobre 5 lotes industriales (1 lote del tipo 1, 3 lotes del tipo 2 y 1 lote del tipo 3, vea el capítulo 2.6) para evaluar el impacto del cambio de una concentración de tampón de fosfato 35 mM.

Los lotes de uniformidad de suspensión viral purificada y concentrada se presentan en la tabla 20.

Se produjeron dos lotes de monovalente para los serotipos 1 y 3 y un lote de monovalente para el serotipo 2 cuando se agruparon dos o tres lotes de CPVS para producir un monovalente.

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

La filiación de los lote de monovalente se presenta en la figura 5.

Hay que subrayar que el producto se analizó al principio del paso de purificación (cosecha cruda y cosecha única) de conformidad con las pruebas de liberación indicadas en la sección 3.2.S.2.4 Control de los pasos críticos e intermedios para la cosecha única y de conformidad con los controles durante el proceso y las pruebas adicionales descritas en la tabla 22. Todos los resultados obtenidos en la cosecha cruda y en la cosecha única cumplieron los criterios de aceptación definidos (vea la tabla 22).

Por lo tanto, el producto al principio del paso de purificación de los 9 lotes de validación cumplía y era representativo de una serie de producción estándar. Como recordatorio, no se realizaron cambios en los pasos de cultivo celular y viral.

Además, se ha llevado a cabo la validación de la purificación de la cosecha cruda en tres lotes consecutivos de CPVS para cada serotipo 1, 2 y 3.



Tabla 20: Descripción de los lotes de uniformidad de suspensión viral purificada y concentrada: estudio de validación

Tipo	1			2			3		
	Número de lote*	FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316
Fecha de elaboración	25 feb 2009	06 mar 2009	13 mar 2009	14 ene 2009	21 ene 2009	28 ene 2009	04 feb 2009	11 feb 2009	20 feb 2009
Tamaño del lote industrial	20,9 L	20,1 L	21,1 L	25,5 L	27,6 L	30,0 L	21,6 L	21,6 L	20,8 L

* El número de lote es una secuencia de caracteres única y no descriptiva que se atribuye de forma automática a través de un sistema de planificación de recursos empresariales.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

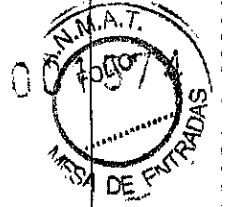
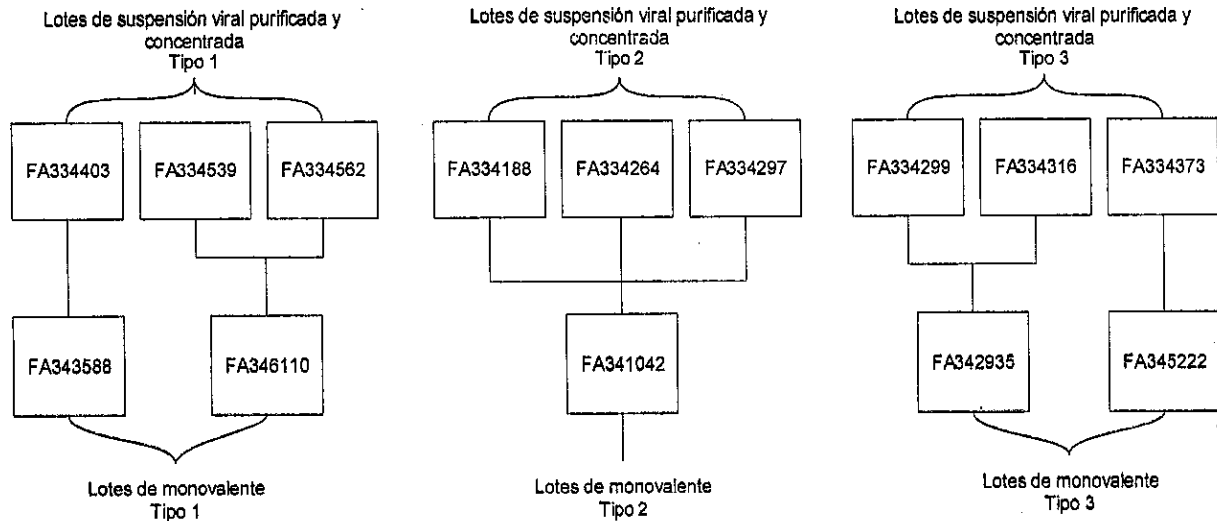




Figura 5: Filiación de los lotes de monovalente



2.5.1.1.1 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 controlaron también parámetros de producción adicionales considerados importantes para la validación, para respaldar el proceso de validación.

Los resultados se presentan en la tabla 21.

11

12

sanofi pasteur

Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

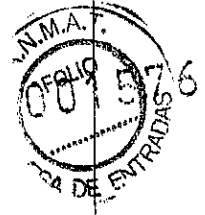
Sección 3.2.S.2.5
Validación y/o evaluación del proceso

Tabla 21: 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			Estado
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373	
CONCENTRADO I	Volumen final en el tanque de concentración	Para información.			15	12	11	12	11	12	11	12	12	Cumple.
					100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	Volumen del tapón para diafiltración													
	Índice de diafiltración													
DIAPILTRACIÓ N	Temperatura de conservación del concentrado I		X	+5 °C ± 3 °C	10,3	10,1	10,1	10,2	10,2	10,6	10,1	10	10	Cumple.
					100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur

Granel de vacuna antipoliomielítica 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			Estado
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373	
EQUILIBRADO DE LA COLUMNA	Volumen de soporte	X		45,2 L	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	45,2	Cumple.
	Volumen total de tampón de fosfato para el equilibrado		X	≥900 L	902,4	902,3	902,5	902,4	902,5	902,6	902,5	902,3	902,3	Cumple.
CROMATOGRAFIA (CARGA Y ELICIÓN)	Tiempo de conservación del tampón de fosfato dentro de la columna antes de la purificación		X	≤3 días	1	2	1	1	1	1	1	1	3	Cumple.
	Caudal del concentrado 1 y caudal del tampón de fosfato programados para la elución de virus	X		80 ± 10 L/h	Alarma emitida*	Cumple.	Alarma emitida*	Cumple.	Alarma emitida*	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.*
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Control del pH para el concentrado 1	X		6,95 - 7,05	7,02	7,00	7,04	6,97	7,04	6,97	6,95	6,97	6,98	Cumple.
	Control de la conductividad para el concentrado 1	X		2,50 - 3,80 mS/cm	2,75	3,08	3,13	3,17	2,98	3,16	2,96	3,18	3,40	Cumple.
	Volumen total de cloruro de sodio para la regeneración de la columna		X	≥130 L	130,3	130,5	130,5	130,5	130,5	130,5	130,5	130,5	130,5	Cumple.
	Volumen total de ácido clorhídrico para la regeneración de la columna		X	≥90 L	90,3	90,5	90,5	91,0	90,5	90,5	90,5	90,5	90,5	Cumple.
	Volumen total de hidróxido de sodio para la regeneración de la columna		X	≥130 L	130,3	130,4	130,4	130,4	130,4	130,4	130,4	130,4	130,5	Cumple.
	Volumen total de ácido acético/NaCl para la conservación de la columna		X	≥150 L	150,3	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5	150,5

GM
Cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAF

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
INGENIERO
SANOFI PASTEUR S.A.



RA_0302316

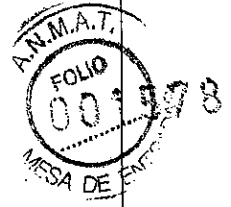
sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3			Estado
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373	
CROMATOGRAFIA SEPHAROSE CL6B	Altura del soporte	Para información.			780	760	780	760	760	780	760	780	760	Cumple.
	Volúmen de soporte		X	25,7 L - 28,7 L	28,3	27,6	28,3	27,6	27,6	28,3	27,6	28,3	27,6	Cumple.
CROMATOGRAFIA DE LA COLUMNA EN SOPORTE	Volúmen total de tampón de fosfato para el equilibrado de la columna		X	130,0 L - 153,0 L	133,2	133,2	133,0	132,7	132,7	133,2	133,2	133,3	135,7	Cumple.
	Caudal del tampón de fosfato (baja velocidad)	X		0,40 ± 0,04 L/h	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Caudal del tampón de fosfato (alta velocidad)	X		1,80 ± 0,20 L/h	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.	Cumple.
	Volúmen de la suspensión purificada Sepharose		X	6,5 L - 8,5 L	8,4	8,1	8,5	8,0	8,0	8,0	8,3	8,4	8,1	Cumple.
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Volúmen total de hidróxido de sodio para la regeneración de la columna		X	40,0 L - 78,6 L	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	Cumple.
	Tiempo de paso de formaldehído-NaCl para la regeneración de la columna		X	19 h 02 - 68 h 40	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	22 h 14	Cumple.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMAS-BUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

0302316



sanofi pasteur

Cranel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

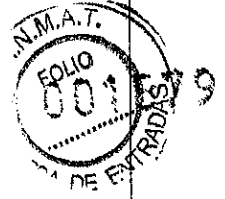
Sección 3.2.S.2.5
Validación y/o evaluación del proceso

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3			Estado
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373	
Cromatografía Hyperd cerámica DEAE PM	Volumen de soporte	X		4,5 L - 5,5 L	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	Cumple.
	Volumen total de tampón de fosfato para el equilibrado de la columna		X	≥100,0 L	101,1	101,4	101,4	101,3	101,3	101,3	101,3	101,6	101,6	Cumple.
	Tiempo de conservación del tampón de fosfato dentro de la columna antes de la purificación		X	≤3 días	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Cumple.
CROMATO-INTERCAMBI O IÓNICO	Caudal de introducción de la suspensión purificada Sepharose	X		37,5 L/h (32-43 L/h)	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Caudal del tampón de fosfato para la elución de virus		X	37,5 L/h (32-43 L/h)	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
REGENERACIÓN DE LA COLUMNA	Volumen total de cloruro de sodio para la regeneración de la columna		X	≥15 L	15,1	15,1	15,1	15,1	15,1	15,1	15,1	15,1	15,1	Cumple.
	Volumen total de ácido clorhídrico para la regeneración de la columna		X	≥10 L	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	10,1	Cumple.
	Volumen total de hidróxido de sodio para la regeneración de la columna		X	≥16 L	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	Cumple.
	Volumen total de ácido acético/NaCl para la conservación de la columna		X	≥19 L	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	19,1	Cumple.

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANOFI PASTEUR S.A.

0302316





sanofi pasteur

Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

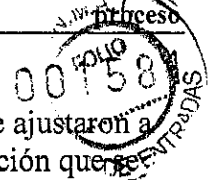
Sección 3.2.S.2.5
Validación y/o evaluación del proceso

Pasos de elaboración	Parámetros de producción	Parámetros de producción rutinarios	Parámetros de producción adicionales	Rangos operativos	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3			Estado
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373	
Estabilización			X	Vol. PM pur. x 9/11 ± 0,1 L.	9,7	9,2	9,7	11,7	12,6	13,7	10	9,7	Cumple.	
ADICIÓN DE MEDIO DE INACTIVACIÓN CONCENTRADO	Volumen de medio añadido a la suspensión purificada PM		X	3 meses.	26 días.	1 mes y 9 días.	1 mes y 2 días.	1 mes y 16 días.	1 mes y 9 días.	1 mes y 9 días.	1 mes y 2 días.	1 mes y 16 días.	Cumple.	
	Tiempo de conservación de la suspensión viral purificada y concentrada		X	+5 °C ± 3 °C									Cumple.	
Suspensión viral purificada y concentrada	Temperatura de conservación de la suspensión viral purificada y concentrada		X										Cumple.	

Roxana Montemilone
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

Christian Domínguez
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
ENCARGADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Todos los parámetros de producción registrados durante la etapa de concentrado 1 se ajustaron a los rangos operativos. El volumen de producto intermedio en el tanque de concentración que se observa actualmente se sitúa entre 8 L y 12 L, salvo en un lote (FA334403), cuyo volumen fue de 15 L. Las investigaciones concluyeron que esta desviación no se debía al cambio de soporte y se consideró que no tenía de impacto sobre la calidad del producto ni sobre la validación del proceso.

Para la etapa de cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE GM, todos los resultados cumplieron con los rangos operativos, excepto algunos caudales de elución (concentrado 1 y tampón de fosfato) del virus en los lotes FA334539, FA334188 y FA334297. Las investigaciones concluyeron que estas desviaciones no se debían al cambio de soporte y se consideró que no tenían de impacto sobre la calidad del producto ni sobre la validación del proceso.

Todos los parámetros de producción registrados durante la etapa de concentrado 2 cumplieron con los rangos operativos.

Para la etapa de cromatografía con Sepharose CL6B, todos los resultados cumplieron con los rangos operativos.

Todos los parámetros de producción registrados durante la etapa de cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE PM cumplieron con los rangos operativos.

2.5.1.1.2 Controles durante el proceso

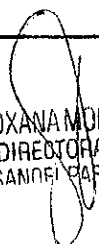
Se llevaron a cabo controles durante el proceso de conformidad con las pruebas presentadas en la sección 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación, llenado, almacenamiento y transporte. Los resultados se presentan en la tabla 22.

Todos los resultados cumplieron con los criterios de aceptación definidos.

2.5.1.1.3 Control de calidad y pruebas adicionales

Los 9 lotes de suspensión viral purificada y concentrada producidos durante la validación fueron analizados en cada etapa de purificación de conformidad con las pruebas y con los criterios de aceptación descritos en la sección 3.2.S.2.4 Control de los pasos críticos e intermedios para evaluar la calidad del producto purificado con el soporte cerámico HyperD DEAE. Se estudió también la recuperación de antígeno D y el contenido de proteínas en cada etapa de purificación para garantizar que los perfiles de purificación y de eliminación para el antígeno D y para las proteínas, respectivamente, como pruebas adicionales, se pueden reproducir de manera uniforme.

Los resultados de todas estas pruebas se presentan en la tabla 22.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.



CHRISTIAN DOMINGUEZ
VALIDADO
SANOFI PASTEUR S.A.

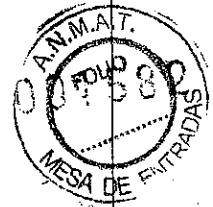


Tabla 22: Resultados de los IPC y de control de calidad para los productos intermedios de la purificación

Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3		
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373
COSECHA CRUDA	Concentración de poliovirus	X		$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL.	$10^{8,97}$	$10^{8,76}$	$10^{8,99}$	$10^{8,60}$	$10^{9,05}$	$10^{8,90}$	$10^{8,75}$	$10^{8,70}$	$10^{8,55}$
	Contenido de proteínas	Prueba de caracterización adicional.		148 - 419 µg/mL.	296,03	324,34	275,03	307,12	313,66	332,46	265,65	302,57	313,42
	Contenido de antígeno D (UD/mL) Para calcular la recuperación.	No se aplica.			279	302	281	43,9	59,6	52,4	183	133	138
	Contenido de BSA (ng/mL)	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	50 200	44 500	39 800	49 800	45 700	51 900	47 300	38 500	47 700
Contenido de ADN por el método de qPCR (pg/mL)					93 700	74 000	513 700	893 300	379 200	1 328 000	4 933 000	24 167 000	440 800
Carga biológica	Prueba de validación adicional.			≤ 10 UFC/10 mL.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 ó 3)	X			Positivo: poliovirus tipo 1, 2 ó 3.	Positivo.	Positiva.	Positiva.	Positiva.	Positiva.	Positiva.	Positiva.	Positiva.	Positiva.
Identificación de poliovirus (tipo 1, 2 ó 3)	X			$\geq 10^7$ DICC ₅₀ /mL.	$10^{9,06}$	$10^{8,53}$	$10^{8,83}$	$10^{8,87}$	$10^{8,93}$	$10^{8,90}$	$10^{8,70}$	$10^{8,60}$	$10^{8,60}$
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	X			No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de detección de <i>Mycoplasma</i> por el método de cultivo	X			Sin crecimiento de <i>Mycoplasma</i> .	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Prueba de detección de <i>Mycobacteria in vitro</i>	Prueba de validación adicional.			Sin crecimiento de <i>Mycobacteria</i> .	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de validación adicional.			68 - 112	85,7	83,1	87,9	87	89,3	88,5	85,8	86,5	88,4

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



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	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3		
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373
CONCENTRADO I	Contenido de antígeno D (UD/mL)	No se aplica.			8 796,0	8 605,0	8 045,0	1 346,0	1 795,0	1 327,0	4 601,0	3 348,0	4 231,0
	Para calcular la recuperación.												
	Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	84,2	80,2	79,0	85,7	87,9	84,1	81,5	81,1	84,8
	Contenido de proteínas (µg/mL).				5 346,46	5 146,1	4 762,77	5 023,0	5 501,5	4 754,5	4 028,9	4 561,0	4 243,3
SUSPENSIÓN PURIFICADA, GM	Contenido de proteínas (µg/mL)	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	154,55	152,4	136,45	167,1	197,0	190,1	142,36	170,4	173,5
	Contenido de antígeno D (UD/mL)	No se aplica.			4 401,0	3 857,0	3 878,0	495,0	677,0	643,0	2 270,0	1 858,0	1 882,0
	Para calcular la recuperación.												
	Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de validación adicional		Para información.	106,0	89,6	100,6	78,8	77,2	86,7	89,2	99,1	91,5
CONCENTRADO II	Contenido de BSA (µg/mL)	Prueba de caracterización adicional.		No se aplica.	<3,9	<3,9	<3,9	4,4	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9
	Contenido de ADN por el método de qPCR (µg/mL)				<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
	Contenido de proteínas (µg/mL).	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	8 927,77	9 160,8	8 265,37	7 986,5	13 132,0	11 576,3	9 449,43	10 331,9	7 641,6
	Contenido de antígeno D (UD/mL)	No se aplica.			224 963,0	210 132,0	210 664,0	31 716,0	48 102,0	37 188,0	143 253,0	102 053,0	102 234,0
CONCENTRADO III	Para calcular la recuperación.												
	Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de validación adicional.		Para información.	83,6	91,7	88,8	92,1	110,9	90,2	100,2	87,2	87,6

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
PROCESADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0302316

Información confidencial/proprietaria
Página 70 de 132



