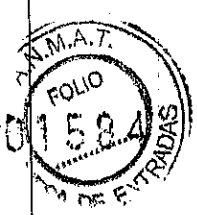


sanofi pasteur
Granel de vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero

Etapas de elaboración	Pruebas	Prueba de CC	IPC	Criterios de aceptación	TIPO 1			TIPO 2			TIPO 3		
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373
SUSPENSIÓN PURIFICADA, SEPHAROSE	Contenido de antígeno D (UD/mL)	No se aplica.			38 194,0	21 856,0	26 456,0	4 724,0	6 330,0	5 906,0	23 279,0	17 050,0	16 652,0
	Para calcular la recuperación.												
	Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de validación adicional.		Para información.	101,9	60,2	76,2	91,7	75,2	90,8	96,3	100,2	94,2
	Contenido de proteínas (µg/mL).	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	325,65	179,0	204,26	163,0	264,5	185,3	249,99	221,5	202,5
	Contenido de BSA (ng/mL)	Prueba de caracterización adicional.		No se aplica.	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9
SUSPENSIÓN PURIFICADA, PM	Contenido de antígeno D (UD/mL)	No se aplica.			22 801,0	14 492,0	16 754,0	1 886,0	2 919,0	2 100,0	13 794,0	11 977,0	10 326,0
	Para calcular la recuperación.												
	Recuperación de antígeno D (%)	Prueba de validación adicional.		Para información.	83,9	92,5	88,7	71,4	89,3	74,7	87,1	102,0	90,3
	Contenido de proteínas (µg/mL).	Prueba de caracterización adicional.		Para información.	210,86	124,6	136,261	71,5	114,9	54,1	249,99	140,3	141,9
	Contenido de BSA (ng/mL)	Prueba de caracterización adicional.		No se aplica.	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9
SUSPENSIÓN VIRAL PURIFICADA Y CONCENTRADA	Contenido de ADN (pg/mL) por el método de qPCR	Prueba de caracterización adicional.		No se aplica.	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5	<0,5
	SDS-PAGE				Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Carga biológica	Prueba de validación adicional.		≤10 UFC/10 mL.	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Contenido de antígeno D (UD/mL)	X	X	Para el cálculo de pureza.	15550	8350	10203	1122	2175	1273	9242	7254	7313
	Para calcular la pureza	X	X	Para el cálculo de pureza.	122,36	73,91	81,04	37,33	67,60	47,74	99,86	73,94	86,17
Contenido de proteínas (µg/mL).													
Para recalcular la pureza.	X	X		Tipo 1 < 0,027 µg/UD.	0,0079	0,0088	0,0079	/	/	/	/	/	
Pureza													



ROXANA MONTEMLONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ SANOFI PASTEUR S.A.


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		
					FA334403	FA334539	FA334562	FA334188	FA334264	FA334297	FA334299	FA334316	FA334373
				Tipo 2 < 0,0875 µg/UD.	/	/	/	0,0333	0,0375	/	/	/	/
				Tipo 3 < 0,030 µg/UD.	/	/	/	/	/	/	/	0,0108	0,0118
	Esterilidad bacteriana y fúngica	X	X	No se observa crecimiento microbiano.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	SDS-PAGE*			No se aplica.	Cumple.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

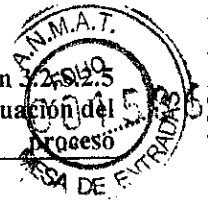
* El perfil de SDS-PAGE para este producto intermedio se presenta en el capítulo 2.5.1.2.5.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
PROPIETARIO
SANOFI PASTEUR S.A.
0302316







Todos los resultados cumplieron los criterios de aceptación desde la cosecha cruda hasta la suspensión viral purificada y concentrada.

También se llevaron a cabo pruebas adicionales de caracterización, entre ellas contenido de ADN, contenido de BSA y perfil SDS-PAGE, en cada etapa de purificación para demostrar la ausencia de impacto introducido por el soporte cerámico HyperD DEAE y para evaluar la reproducibilidad del proceso (vea la sección 3.2.S.3.2 Impurezas).

2.5.1.1.4 Discusión y conclusiones

Todos los datos registrados para los parámetros de producción durante el programa de validación del proceso de purificación cumplen los rangos operativos excepto por algunas desviaciones (volumen de producto intermedio durante la concentración 1, alarmas emitidas en los caudales de elución [concentrado 1 y tampón de fosfato] para la etapa de cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE GM) que se consideró que no tenían impacto sobre la calidad del producto ni sobre la validación del proceso (vea la tabla 21).

Todos los resultados de los controles durante el proceso y de control de calidad registrados al final de cada etapa de purificación (especialmente en la cromatografía con soporte cerámico HyperD DEAE GM y en la cromatografía Sepharose CL6B como pasos críticos) cumplen también con los criterios de aceptación definidos para los 9 lotes de uniformidad (vea la tabla 22).

En conclusión, el proceso de purificación actual está validado y controlado, desde la cosecha cruda hasta la suspensión viral purificada y concentrada.

2.5.1.2 Estudio de comparabilidad

El estudio de comparabilidad entre los lotes históricos y los lotes de uniformidad se ha definido para demostrar que la calidad del producto es idéntica antes y después del cambio de soporte.

Los parámetros estudiados para el estudio de comparabilidad comprenden las pruebas de control de calidad, el control durante el proceso de los lotes de productos intermedios (desde el concentrado 1 hasta la suspensión viral purificada y concentrada) y las pruebas adicionales de caracterización: contenido de ADN, BSA y perfil de SDS-PAGE.

Los intervalos de comparabilidad se han determinado con base en los lotes históricos de cada serotipo.

Las siguientes tablas muestran los resultados de la suspensión viral purificada y concentrada para cada serotipo e intervalo de comparabilidad (NcompS significa nivel de comparabilidad superior y Ncompl, nivel de comparabilidad inferior).



2.5.1.2.1 Controles durante el proceso y pruebas de control de calidad

2.5.1.2.1.1 Estudio de comparabilidad realizado en lotes de uniformidad de la suspensión viral purificada y concentrada

La comparación entre los resultados de los lotes históricos y de uniformidad de la suspensión viral purificada y concentrada se llevó a cabo en las siguientes pruebas rutinarias de control de calidad: contenido de antígeno D, contenido de proteínas y pureza.

La comparación entre los lotes de validación y los intervalos de comparabilidad para los controles de la suspensión viral purificada y concentrada se presenta desde la tabla 23 hasta la tabla 25 para cada serotipo.

Serotipo 1

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

ETAPA	PRUEBA	TIPO 1			FA334403	FA334539	FA334562
		Media	Ncompl	NcompS			
SUSPENSIÓN VIRAL PURIFICADA Y CONCENTRADA	Contenido de proteínas (µg/mL)	104,67	40,44	168,90	122,36	73,91	81,04
	Contenido de antígeno D (UD/mL)	10 263	3698	16 828	15 550	8350	10 203
	Pureza	0,0103	0,0068	0,0137	0,0079	0,0089	0,0079

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación para la liberación del producto intermedio de la suspensión viral purificada y concentrada (serotipo 1: 0,027 µg de proteína/UD) y se hallan en el intervalo de comparabilidad para el contenido de proteínas, de antígeno D y para la pureza.

Serotipo 2

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

ETAPA	PRUEBA	TIPO 2			FA334188	FA334264	FA334297
		Media	Ncompl	NcompS			
SUSPENSIÓN VIRAL PURIFICADA Y CONCENTRADA	Contenido de proteínas (µg/mL)	82,26	21,67	142,86	37,33	67,60	47,74
	Contenido de antígeno D (UD/mL)	2034	515	3553	1122	2175	1273



Pureza	0,0402	0,0239	0,0565	0,0333	0,0311	0,0375
--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación para la liberación del producto intermedio de la suspensión viral purificada y concentrada (serotipo 2: 0,0875 µg de proteína/UD) y se hallan en el intervalo de comparabilidad para el contenido de proteínas, de antígeno D y para la pureza.

Serotipo 3

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

ETAPA	PRUEBA	TIPO 3			FA334299	FA334316	FA334373
		Media	Ncompl	NcompS			
SUSPENSIÓN VIRAL PURIFICADA Y CONCENTRADA	Contenido de proteínas (µg/mL)	80,60	29,34	131,86	99,86	73,94	86,17
	Contenido de antígeno D(UD/mL)	5358	1135	9582	9242	7254	7313
	Pureza	0,0151	0,0078	0,0225	0,0108	0,0102	0,0118

Todos los resultados cumplen los criterios de aceptación para la liberación del producto intermedio de la suspensión viral purificada y concentrada (serotipo 3: 0,030 µg de proteína/UD) y se hallan en el intervalo de comparabilidad para el contenido de proteínas, de antígeno D y para la pureza.

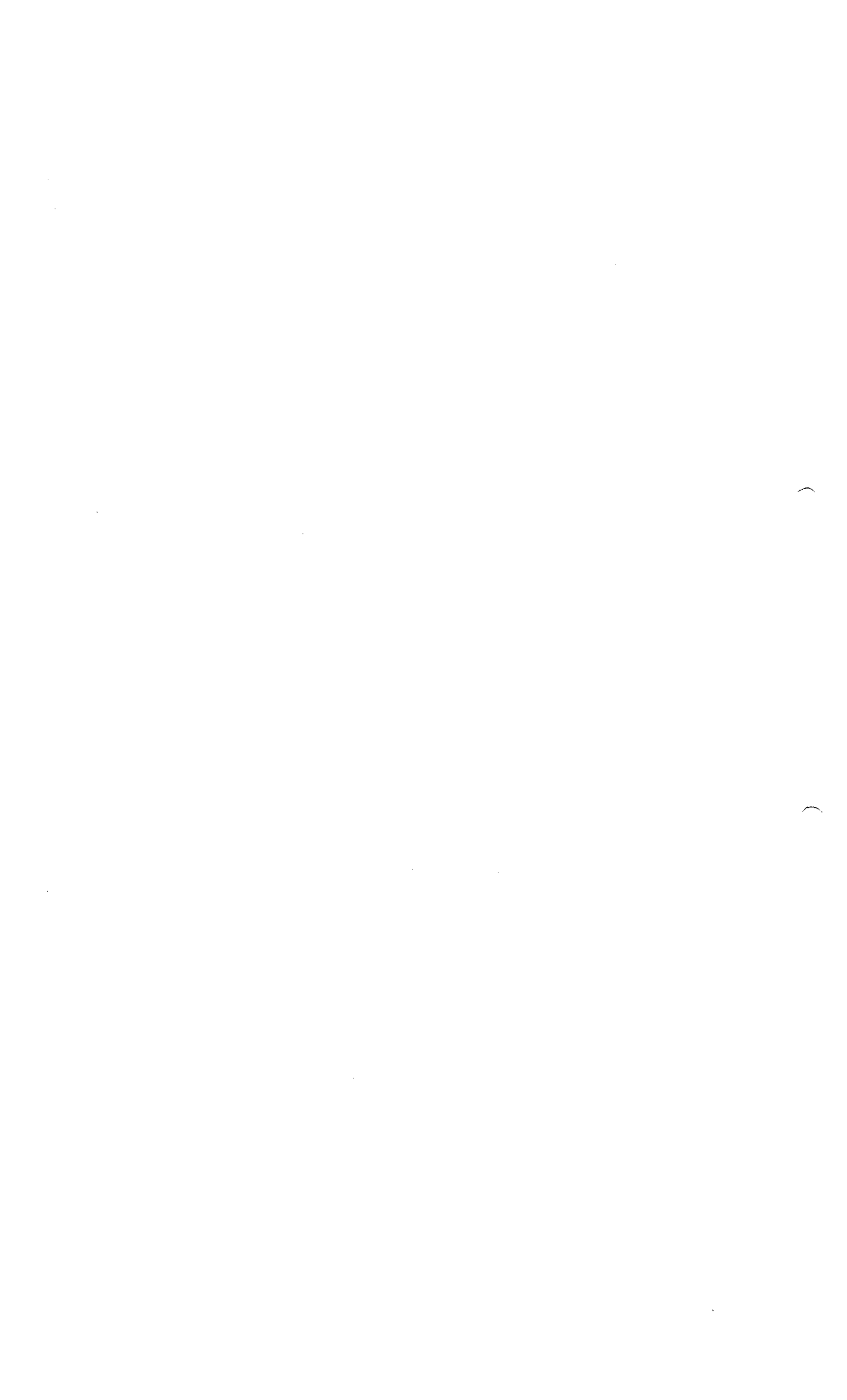
Conclusión

Los resultados para la pureza, el título de antígeno D y el contenido de proteínas se hallan en el intervalo de comparabilidad para todos los lotes de suspensión viral purificada y concentrada.

2.5.1.2.1.2 Estudio adicional de comparabilidad realizado en cada etapa del proceso de purificación

Se llevó a cabo un estudio adicional de comparabilidad para completar el estudio de comparabilidad realizado en lotes de uniformidad de la suspensión viral purificada y concentrada y los datos generados para el estudio de validación del proceso. Este estudio de comparabilidad se llevó a cabo para cada etapa del proceso de purificación, esto es, desde el concentrado hasta la suspensión purificada PM, para comparar datos de contenido de antígeno D y de contenido de proteínas entre 30 lotes históricos frente a los lotes de uniformidad.

En las siguientes tablas se presentan los resultados de los lotes de uniformidad en cada etapa del proceso de elaboración con los correspondientes intervalos de comparabilidad calculados a partir de 30 lotes históricos (vea desde la tabla 26 hasta la tabla 29).



En el caso del contenido de antígeno D, los resultados se presentan para cada serotipo en cada etapa. En el caso del contenido de proteínas, los resultados no dependen del serotipo (la eliminación de proteínas durante el paso de purificación es la misma independientemente del serotipo) y se presentan para todos los lotes de uniformidad en cada etapa.

De la figura 1 a la figura 20 se presenta una comparación del contenido de antígeno D y de proteínas entre lotes históricos y de uniformidad para cada etapa del proceso de elaboración.

Estudio comparativo del contenido de antígeno D desde el concentrado 1 hasta la suspensión purificada PM

Contenido de antígeno D: serotipo 1

La comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad desde la etapa de concentrado 1 hasta la de suspensión purificada PM se presenta en la tabla 26.

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

Etapa	Prueba	Intervalos de comparabilidad			Lotes de uniformidad		
		Media	NcompI	NcompS	FA334403	FA334539	FA334562
Concentrado 1	Contenido de antígeno d (UD/mL)	7562	4822	10303	8796	8605	8045
Suspensión purificada, GM		3098	1802	4394	4401	3857	3878
Concentrado 2		194366	48598	340134	224963	210132	210664
Suspensión purificada, Sepharose		27358	11242	43474	38194	21856	26456
Suspensión purificada, PM		18267	7386	29149	22801	14492	16754

Todos los resultados se hallan dentro del intervalo de comparabilidad excepto el lote FA334403 en la etapa de suspensión purificada PM. El resultado del antígeno D (4401 UD/mL) es más alto que el nivel de comparabilidad superior (4394 UD/mL). Para las siguientes etapas hasta la etapa de suspensión purificada PM, los resultados del antígeno D se hallan dentro del intervalo de comparabilidad.

Se considera que un valor elevado para el contenido de antígeno D con un resultado de contenido de proteínas (154,55 µg/mL) dentro del intervalo de comparabilidad carece de impacto sobre la pureza y sobre la calidad del producto.

Contenido de antígeno D: serotipo 2

La comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad desde la etapa de concentrado 1 hasta la de suspensión purificada PM se presenta en la tabla 27.

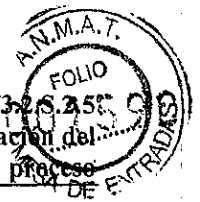


Tabla 27: Comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad en cuanto a contenido de antígeno D (tipo 2)

Etapa	Prueba	Intervalos de comparabilidad			Lotes de uniformidad		
		Media	NcompI	NcompS	FA334188	FA334264	FA334297
Concentrado 1	Contenido de antígeno D (UD/mL)	1402	765	2039	1346	1795	1327
Suspensión purificada, GM		465	209	721	495	677	643
Concentrado 2		32607	8163	57052	31716	48102	37188
Suspensión purificada, Sepharose		4829	1663	7995	4724	6330	5906
Suspensión purificada, PM		3112	566	5658	1886	2919	2100

Todos los resultados se hallan dentro del intervalo de comparabilidad para cada etapa de purificación.

Contenido de antígeno D: serotipo 3

La comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad desde la etapa de concentrado 1 hasta la de suspensión purificada PM se presenta en la tabla 28.

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

Etapa	Prueba	Intervalos de comparabilidad			Lotes de uniformidad		
		Media	NcompI	NcompS	FA334299	FA334316	FA334373
Concentrado 1	Contenido de antígeno D (UD/mL)	3387	1170	5603	4601	3348	4231
Suspensión purificada, GM		1255	298	2211	2270	1858	1882
Concentrado 2		84354	7012	161697	143253	102053	102234
Suspensión purificada, Sepharose		13479	1201	25757	23279	17050	16652
Suspensión purificada, PM		8798	0*	17656	13794	11977	10326

* La estimación del NcompI da un valor negativo, lo cual no es posible. La proporción de la distribución normal de la media y de la varianza que es inferior a 0 es despreciable (es inferior a 0,001) por lo que el NcompI se fija en 0.

Todos los resultados se hallan dentro del intervalo de comparabilidad excepto el lote FA334299 en la etapa de suspensión purificada GM. El resultado del antígeno D (2270 UD/mL) es más alto que el nivel de comparabilidad superior (2211 UD/mL). Para las siguientes etapas hasta la etapa de suspensión purificada PM, los resultados del antígeno D se hallan dentro del intervalo de comparabilidad.





Se considera que un valor elevado para el contenido de antígeno D con un resultado de contenido de proteínas (142,36µg/mL) dentro del intervalo de comparabilidad carece de impacto sobre la pureza y sobre la calidad del producto.

Nota: el resultado de un lote histórico en la etapa de concentrado 1 se halla fuera del intervalo de comparabilidad. Este resultado atípico (1089 UD/mL) es bajo en comparación con otros resultados históricos. No obstante, este dato se tomó en cuenta para calcular el intervalo de comparabilidad y se consideró que carecía de impacto para los fines del estudio de comparabilidad.

Estudio comparativo del contenido de proteínas desde la etapa de concentrado 1 hasta la de suspensión purificada

Contenido de proteínas para los lotes del tipo 1, 2 y 3

La comparación entre lotes de uniformidad e intervalos de comparabilidad desde la etapa de concentrado 1 hasta la de suspensión purificada PM se presenta en la tabla 29.



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

ETAPA	PRUEBA	TIPO 1, 2 y 3			Lotes de uniformidad								
		Media	Ncompl	NcompS	FA334403 (tipo 1)	FA334539 (tipo 1)	FA334562 (tipo 1)	FA334188 (tipo 2)	FA334264 (tipo 2)	FA334297 (tipo 2)	FA334299 (tipo 3)	FA334316 (tipo 3)	FA334373 (tipo 3)
Concentrado 1	Contenido de proteínas (µg/mL).	4708,13	1506,14	7910,11	5346,46	5146,1	4762,77	5023	5501,5	4754,5	4028,9	4561	4243,3
Suspensión purificada, GM		158,09	0*	324,73	154,55	152,4	136,45	167,1	197	190,1	142,36	170,4	173,5
Concentrado 2	Contenido de proteínas (µg/mL).	7746,06	2815,43	17544,26	8927,77	9160,8	8265,37	7986,5	13132	11576,3	9449,43	10331,9	7641,6
Suspensión purificada, Sepharose		221,79	38,79	404,80	325,65	179	204,26	163	264,5	185,3	249,99	221,5	202,5
Suspensión purificada, PM		141,48	17,56	265,39	210,86	124,6	136,26	71,5	114,9	54,1	165,05	140,3	141,9

* La estimación del Ncompl da un valor negativo, lo cual no es posible. La proporción de la distribución normal de la media y de la varianza que es inferior a 0 es despreciable (es inferior a 0,001) por lo que el Ncompl se fija en 0.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
PROCESADOR
SANOFI PASTEUR S.A.





Todos los resultados se encuentran dentro del intervalo de comparabilidad.

Estos resultados demuestran el rendimiento del proceso en cuanto a eliminación de proteínas a lo largo de las etapas de purificación.

Conclusión

Los resultados para el contenido de antígeno D y de proteínas se encuentran dentro del intervalo de comparabilidad desde los lotes de uniformidad del concentrado 1 hasta los de la suspensión purificada PM, excepto dos resultados en la etapa de suspensión purificada GM (resultados del antígeno D en el tipo 1 y en el tipo 3) que se consideró que no tenían impacto sobre la pureza y sobre la calidad del producto. Además, los resultados de los productos intermedios liberables para todos los lotes de uniformidad cumplen los criterios de aceptación (vea el capítulo 2.5.1).

2.5.1.2.2 Pruebas de caracterización adicionales

El estudio de comparabilidad para las pruebas de caracterización adicionales se llevó a cabo sobre la suspensión purificada PM. De hecho, hay datos históricos disponibles de la suspensión purificada PM y entre este producto intermedio y el CPVS solo existe la adición de medio M199 y una filtración a 0,2 µm.

2.5.1.2.3 Contenido de ADN

La comparación entre los resultados de lotes históricos y de uniformidad se llevó a cabo como prueba de caracterización adicional en el contenido de ADN, con el fin de caracterizar el proceso en la etapa de suspensión purificada PM.

Nota: el contenido de ADN se obtuvo por el método del umbral con el fin de comparar datos históricos con los lotes de uniformidad. El contenido de ADN utilizando el método de qPCR se obtuvo durante la prueba de caracterización (vea la sección 3.2.S.3.2 Impurezas).

En la tabla 30 se muestran los resultados obtenidos para el contenido de ADN en lotes históricos y de uniformidad.

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

Tipo	Tipo de lote	Número de lote	Susp. Purificada PM (pg/mL)
1	Lotes históricos	FA273636	≤50
		FA182835	≤500
		FA184385	≤500
		FA194482	≤1000
		FA194985	≤500
		FA196067	≤500
		FA265069	≤500
		FA266559	≤500
		FA283658	≤510



Tipo	Tipo de lote	Número de lote	Susp. Purificada PM (pg/mL)	
		FA283667	≤510	
		FA285883	≤1020	
		FA285976	≤1020	
	Lotes de uniformidad	FA334403	≤510	
		FA334539	≤200	
		FA334562	≤510	
2	Lotes históricos	FA269715	≤510	
		FA270301	≤500	
		FA270963	≤500	
		FA271908	≤260	
		FA272631	≤400	
		FA179228	≤500	
		FA179654	≤500	
		FA274124	≤260	
		FA286199	≤510	
	Lotes de uniformidad	FA334188	≤510	
		FA334264	≤510	
		FA334297	≤510	
	3	Lotes históricos	FA274136	≤510
			FA267098	≤500
			FA267099	≤510
FA267770			≤510	
FA174755			≤500	
FA176860			≤500	
FA289273			≤510	
FA289337			≤510	
FA290835			≤1020	
Lotes de uniformidad		FA334299	≤510	
		FA334316	≤510	
		FA334373	≤510	

En la suspensión purificada PM, no se pueden representar límites para el contenido de ADN ya que los datos históricos están firmados y por tanto no se puede realizar una comparación de la media en los lotes de uniformidad. En ese caso, tan solo se lleva a cabo una comparación de los datos: un 86,67 % de los datos históricos y todos datos de los lotes de uniformidad son menores o iguales que 510 pg/mL. La eliminación de ADN en los lotes de uniformidad se considera, por lo tanto, equivalente a la obtenida en los lotes históricos, por lo que queda demostrada la eficiencia de esta eliminación.



2.5.1.2.4 Contenido de BSA

La comparación entre los resultados de lotes históricos y de uniformidad se llevó a cabo como prueba de caracterización adicional en el contenido de BSA, con el fin de caracterizar el proceso en la etapa de suspensión purificada PM.

En la tabla 31 se muestran los resultados obtenidos para el contenido de BSA en lotes históricos y de uniformidad.

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

Tipo	Tipo de lote	Número de lote	Susp. purificada PM (pg/mL)
1	Lotes históricos	FA033612	<3,9
		FA034166	<3,9
		FA034817	<3,9
		FA169894	16,2
		FA172063	23,8
		FA183128	8,1
		FA265069	<3,9
		FA266559	<3,9
		FA273636	<3,9
	Lotes de uniformidad	FA334403	<3,9
		FA334539	<3,9
		FA334562	<3,9
	2	Lotes históricos	FA037570
FA038140			<3,9
FA038150			<3,9
FA177586			4,1
FA180072			8,1
FA180681			5,8
FA269715			<3,9
FA270301			<3,9
FA270963			<3,9
FA271908			<3,9
FA272631			<3,9
FA274124		<3,9	
Lotes de uniformidad		FA334188	<3,9
		FA334264	<3,9
	FA334297	<3,9	



Tipo	Tipo de lote	Número de lote	Susp. purificada PM (pg/mL)
3	Lotes históricos	FA039545	<3,9
		FA040199	<3,9
		FA040983	<3,9
		FA173865	9,1
		FA190604	7,4
		FA191855	7,9
		FA267098	9,2
		FA267099	5,2
		FA267770	<3,9
	Lotes de uniformidad	FA334299	<3,9
		FA334316	<3,9
		FA334373	<3,9

La comparación de los datos se lleva a cabo utilizando un tratamiento estadístico adecuado en función de los datos.

En la suspensión purificada PM no se puede representar ningún límite para el contenido de BSA ya que diversos datos históricos están firmados. No es posible realizar una comparación de la media en los lotes de uniformidad. En ese caso, tan solo se lleva a cabo una comparación de los datos que son <3,9: un 63,33 % de los datos históricos y todos datos de los lotes de uniformidad son inferiores a 3,9 ng/mL. La eliminación de BSA en los lotes de uniformidad se considera, por lo tanto, equivalente a la obtenida en los lotes históricos, por lo que queda demostrada la eficiencia de esta eliminación.

2.5.1.2.5 SDS-PAGE

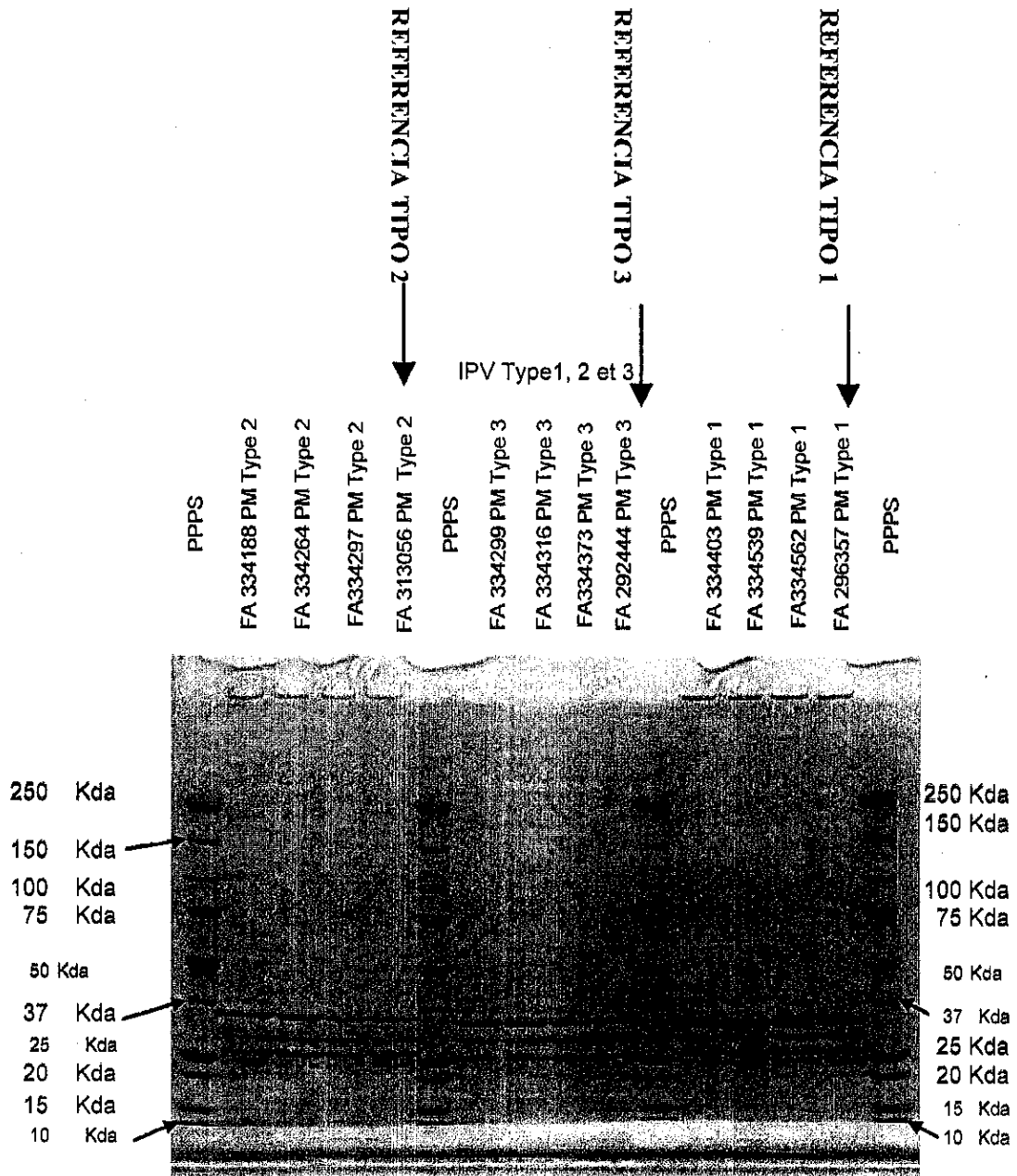
El perfil SDS-PAGE en la etapa de suspensión purificada PM de cada lote de uniformidad coincide con el lote de referencia representativo de la producción de IPV antes del cambio de soporte en la misma etapa (vea la sección 3.2.S.3.2 Impurezas).


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
 GERENTE
 SANOFI PASTEUR S.A.



Figura 6: Perfil electroforético SDS-PAGE para los lotes de elaboración de la suspensión purificada PM del tipo 1, tipo 2 y tipo 3



PPPS: estándares de proteínas de precisión plus es un indicador de peso molecular utilizado para identificar las bandas de la muestra.





2.5.1.2.6 Conclusión / resumen

El estudio de validación del proceso de cambio de soporte de la cromatografía está respaldado por los resultados obtenidos en los parámetros de producción, en los IPC, en el control de calidad y en pruebas adicionales de validación.

Todos los datos registrados para los parámetros de producción durante el programa de validación del proceso de purificación cumplen con los rangos operativos excepto por algunas desviaciones (volumen final del concentrado 1, alarmas emitidas en los caudales de elución) que se considera que no tienen impacto sobre la calidad del producto y la validación del proceso.

Los resultados de los controles durante el proceso controlados durante la producción de la suspensión viral purificada y concentrada cumplen los criterios de aceptación.

Todos los resultados de control de calidad de los 9 lotes de uniformidad de la suspensión viral purificada y concentrada cumplen las especificaciones de liberación descritas en la sección 3.2.S.2.4 Control de los pasos críticos e intermedios.

Se lleva a cabo también un estudio de comparabilidad para determinar la equivalencia del producto antes y después del cambio. Las pruebas de caracterización (contenido de ADN, contenido de BSA, SDS-PAGE) se llevan a cabo en las diferentes etapas del proceso de elaboración del monovalente. Los resultados de caracterización confirman la comparabilidad de la CPVS purificada con el soporte cerámico HyperD DEAE actual con el correspondiente producto intermedio purificado con el soporte anterior de Spheredex DEAE.

Además, los resultados obtenidos para los cinco lotes de monovalente (etapa inactivada) producidos con los lotes de uniformidad cumplen con los criterios de aceptación.

Basándose en todos estos resultados, la matriz del CPVS obtenida después del paso de purificación no se modifica.

En conclusión, el proceso de purificación desde la producción de la cosecha única hasta la de la suspensión viral purificada y concentrada está validado y controlado (vea el resumen en la tabla 32).

Tabla 32: Resumen del estudio de validación del proceso

	Validación	Comparabilidad
Parámetros de producción	Cumple.	/
Controles durante el proceso	Cumple.	Sí
Controles de calidad	Cumple.	Sí
Pruebas de validación adicionales	Cumple.	Sí
Pruebas de caracterización adicionales.	Para información.	Sí





2.6 Estudio complementario

2.6.1 Introducción

En el marco del cambio del soporte de purificación para las etapas de cromatografía de intercambio iónico GM y PM del proceso de purificación de la vacuna antipoliomielítica trivalente inactivada en células Vero (vea el capítulo 2.5.1), se llevó a cabo un estudio complementario adicional a escala reducida para ajustar los parámetros de elución del proceso de purificación realizado con el soporte cerámico HyperD DEAE propuesto (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración). Basándose en los resultados de este estudio, se propuso la modificación de la concentración del tampón de fosfato y su definición en el rango de 25 mM a 35 mM para todas las etapas de purificación.

Además del estudio complementario realizado a escala reducida, se purificaron cinco lotes industriales de la suspensión viral purificada y concentrada en condiciones de producción con una concentración de tampón de fosfato de 35 mM, para verificar el impacto de una concentración de tampón de fosfato de 35 mM sobre la calidad del proceso de purificación en cuanto al rendimiento del proceso y a la caracterización del producto:

- 1 lote del tipo 1: FA360797.
- 3 lotes del tipo 2: FA357166, FA357183 y FA362541.
- 1 lote del tipo 3: FA360853.

En la tabla 33 se presenta información sobre los 5 lotes de suspensión viral purificada y concentrada.

Tabla 33: Información de los lotes controlados

Serotipo	Número de lote	Fecha de elaboración
1	FA360797	11 sep 2009
2	FA357166	02 sep 2009
2	FA357183	09 sep 2009
2	FA362541	09 oct 2009
3	FA360853	16 sep 2009

Los parámetros controlados durante el paso de purificación para este estudio complementario son:

- Parámetros de producción en las etapas de IEC GM y PM (conductividad después del equilibrado y conductividad del producto que se va a purificar).
- Parámetros de calidad: IPC, control de calidad y pruebas adicionales desde la etapa de cosecha cruda hasta la etapa de CPVS.
- Pruebas de caracterización (contenido de BSA, contenido de ADN y perfil de SDS-PAGE).

ROXANA MONTE MILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.



2.6.2 Análisis de los resultados

Hay que subrayar que el producto fue analizado al principio del paso de purificación de conformidad con los controles durante el proceso y las pruebas adicionales para la cosecha cruda y de conformidad con las pruebas de liberación para la cosecha única.

Todos los resultados obtenidos en la cosecha cruda y en la cosecha única cumplieron los criterios de aceptación definidos (vea los resultados presentados en la tabla 35).

Por lo tanto, al principio del paso de purificación de los 5 lotes el producto cumplía y era representativo de una serie de producción estándar.

2.6.2.1 Parámetros de producción

Se controló la conductividad después del equilibrado de ambas columnas (GM y PM) y la conductividad del concentrado 1 y de la suspensión purificada Sepharose para los 5 lotes. Los resultados de conductividad se presentan en la tabla 34.

Tabla 34: Parámetro de producción de control: conductividad

Número de lote (serotipo)	Criterios de aceptación	Conductividad del concentrado 1	Conductividad tras el equilibrado de la columna GM*	Conductividad de la suspensión purificada Sepharose*	Conductividad tras el equilibrado de la columna PM*
FA360797 (tipo 1)	3,75 – 4,69 mS/cm†	4,40	4,53	4,41	4,49
FA357166 (tipo 2)		4,18	4,56	4,50	4,54
FA357183 (tipo 2)		3,86	4,49	4,36	4,27
FA362541 (tipo 2)		4,12	4,47	4,54	4,46
FA360853 (tipo 3)		4,35	4,56	4,71	4,46

* Se indican los parámetros de producción para información.

† Rango previo establecido durante el estudio de robustez llevado a cabo a escala reducida (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración). Estos rangos previos se ajustarán y definirán con la validación concurrente en curso. Criterios de aceptación aplicados a la conductividad del concentrado 1.

Todos los resultados cumplen con el rango previo definido durante el estudio de robustez realizado a escala reducida, excepto para el resultado de conductividad de la suspensión purificada Sepharose FA360853. El valor de 4,71 mS/cm es ligeramente superior al rango previo establecido. Los demás resultados obtenidos para el lote FA360853 cumplen con los resultados previstos en cuanto a contenido de antígeno D y de proteínas. La determinación del intervalo de conductividad está en curso, la validación concurrente se realiza sobre 30 lotes, y por lo tanto se considera que el valor de 4,71 mS/cm es aceptable para la validación y carece de impacto sobre la calidad del producto.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DUMAS
GERENTE
SANOFI PASTEUR S.A.

