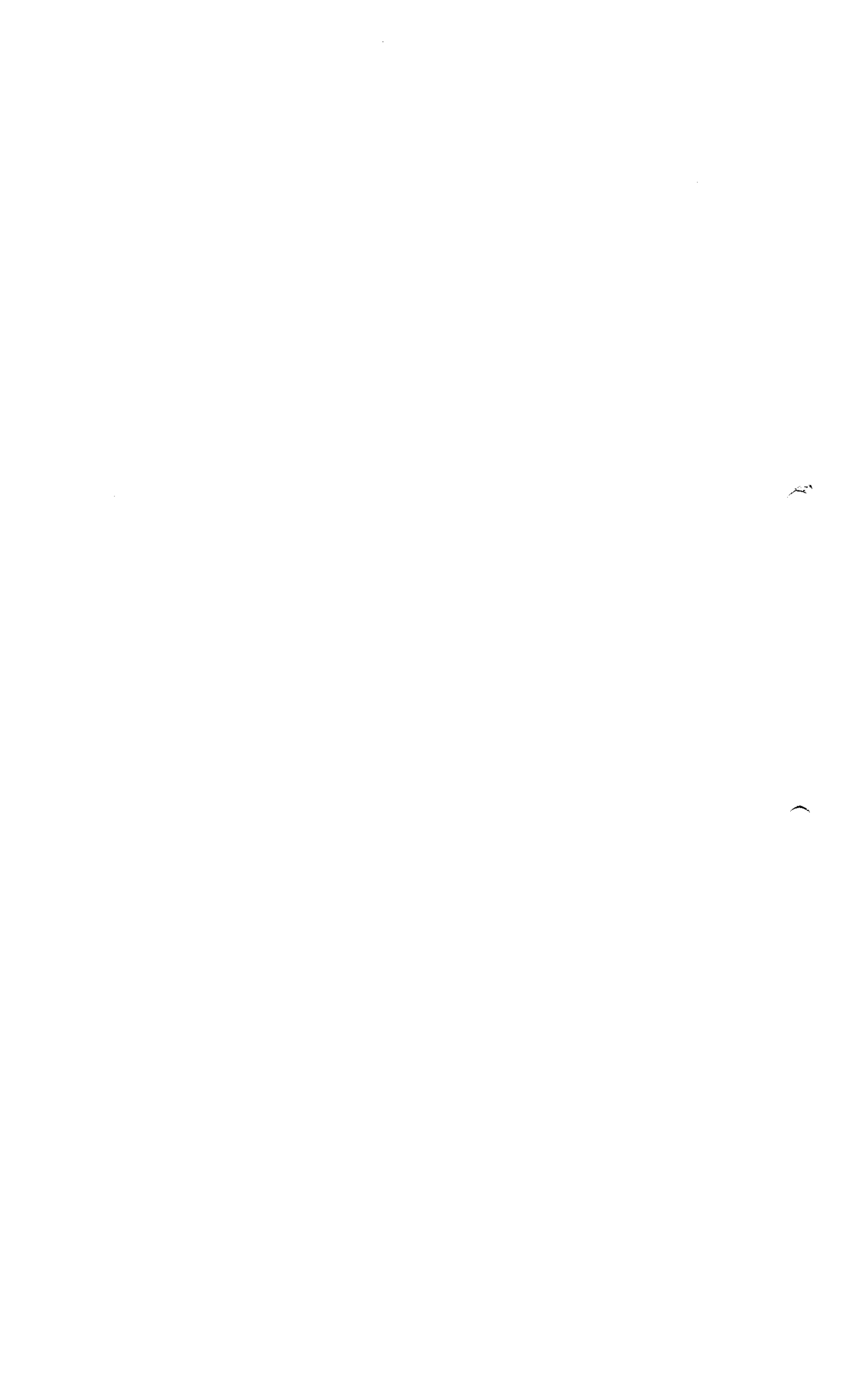


10<sup>10</sup> CUERPO



22767-11-1





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

## 1 Acondicionamiento primario

### 1.1 Descripción

El toxoide diftérico purificado (PDT) se acondiciona en un envase como se describe en la tabla 1.

**Tabla 1: Descripción del sistema de cierre del envase para el PDT**

Envase	Cierre
Matraces de polipropileno (10 litros)	Tapas con rosca de polipropileno

### 1.2 Especificaciones

El polipropileno cumple con la reglamentación de la FDA y las pruebas de clase VI de la USP.

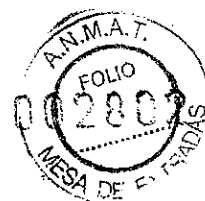
## 2 Acondicionamiento secundario

No se aplica

## 3 Idoneidad

La idoneidad (aseguramiento de la esterilidad y de la estabilidad) de los sistemas de cierre del envase del PDT se demuestra mediante estudios de estabilidad (vea la sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad).





**3.2.S.7.1**

**Resumen y Conclusiones de Estabilidad - Diftérico**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANTO PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANTO PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	2
1 <b>Introducción</b> .....	3
2 <b>Protocolo de los estudios</b> .....	3
2.1     Lotes.....	3
2.2     Pruebas y criterios de aceptación.....	4
3 <b>Resultados</b> .....	6
4 <b>Conclusiones</b> .....	6





## Lista de tablas

Tabla 1: Panorama del estudio de estabilidad del PDT.....	3
Tabla 2: Información general de los lotes de PDT analizados en el estudio de estabilidad.....	4
Tabla 3: Protocolo del estudio, método de prueba y criterios de aceptación para el estudio de estabilidad del PDT. ....	5

11

12



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

## 1 Introducción

Se evaluó la estabilidad de tres lotes de toxoide diftérico purificado analizando el producto conservado a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante un período de 36 meses según el siguiente calendario: T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36.

En la tabla 1 que aparece a continuación se presenta un panorama del estudio de estabilidad realizado con el PDT.

**Tabla 1: Panorama del estudio de estabilidad del PDT**

	Toxoide diftérico purificado
Objetivo	Respaldar la vida útil de 36 meses del PDT a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .
Pruebas	Contenido de nitrógeno proteico Contenido de formaldehído libre Título de floculación Pureza antigénica Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica Ausencia de toxina (toxicidad específica) Irreversibilidad del toxoide
Diseño del estudio	Número de lotes: 3 Estudio realizado a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ Calendario (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36
Estado	Completado

## 2 Protocolo de los estudios

### 2.1 Lotes

Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 2.





**Tabla 2: Información general de los lotes de PDT analizados en el estudio de estabilidad**

Número de lote	Fecha de elaboración	Planta de producción	Tamaño de lote	Cierre del envase	Uso del lote
FA271794	02 abr 2007	Marcy L'Etoile	78,00 L	Viales de polipropileno (15 mL o 30 mL)	Comercial
FA271795	23 abr 2007	Marcy L'Etoile	102,20 L	Viales de polipropileno (15 mL o 30 mL)	Comercial
FA281799	09 jul 2007	Marcy L'Etoile	93,15 L	Viales de polipropileno (15 mL o 30 mL)	Comercial

## 2.2 Pruebas y criterios de aceptación

Los parámetros estudiados en los momentos de medición definidos y los criterios de aceptación para el estudio de estabilidad del PDT conservado en viales de polipropileno se presentan en la tabla 3.

Las pruebas utilizadas para los estudios de estabilidad son idénticas a las pruebas de liberación descritas en la sección 3.2.S.4.1 Especificaciones. La estabilidad de los lotes se evalúa analizando las características fisicoquímicas, la esterilidad y la seguridad en condiciones reales de almacenamiento (+5 °C ± 3 °C).

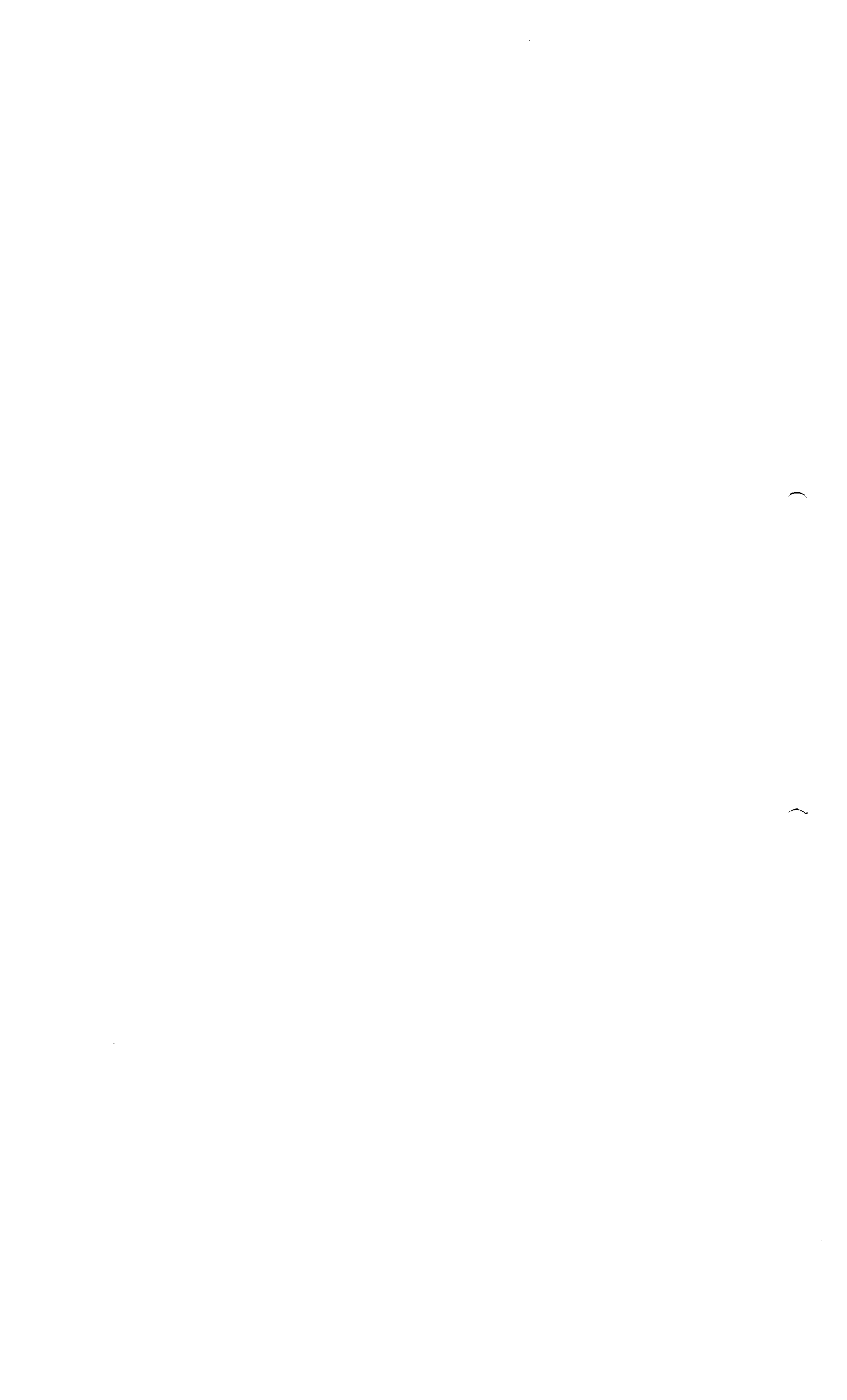


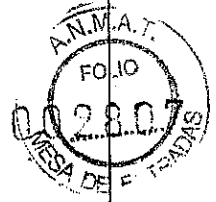
Tabla 3: Protocolo del estudio, método de prueba y criterios de aceptación para el estudio de estabilidad del PDT.

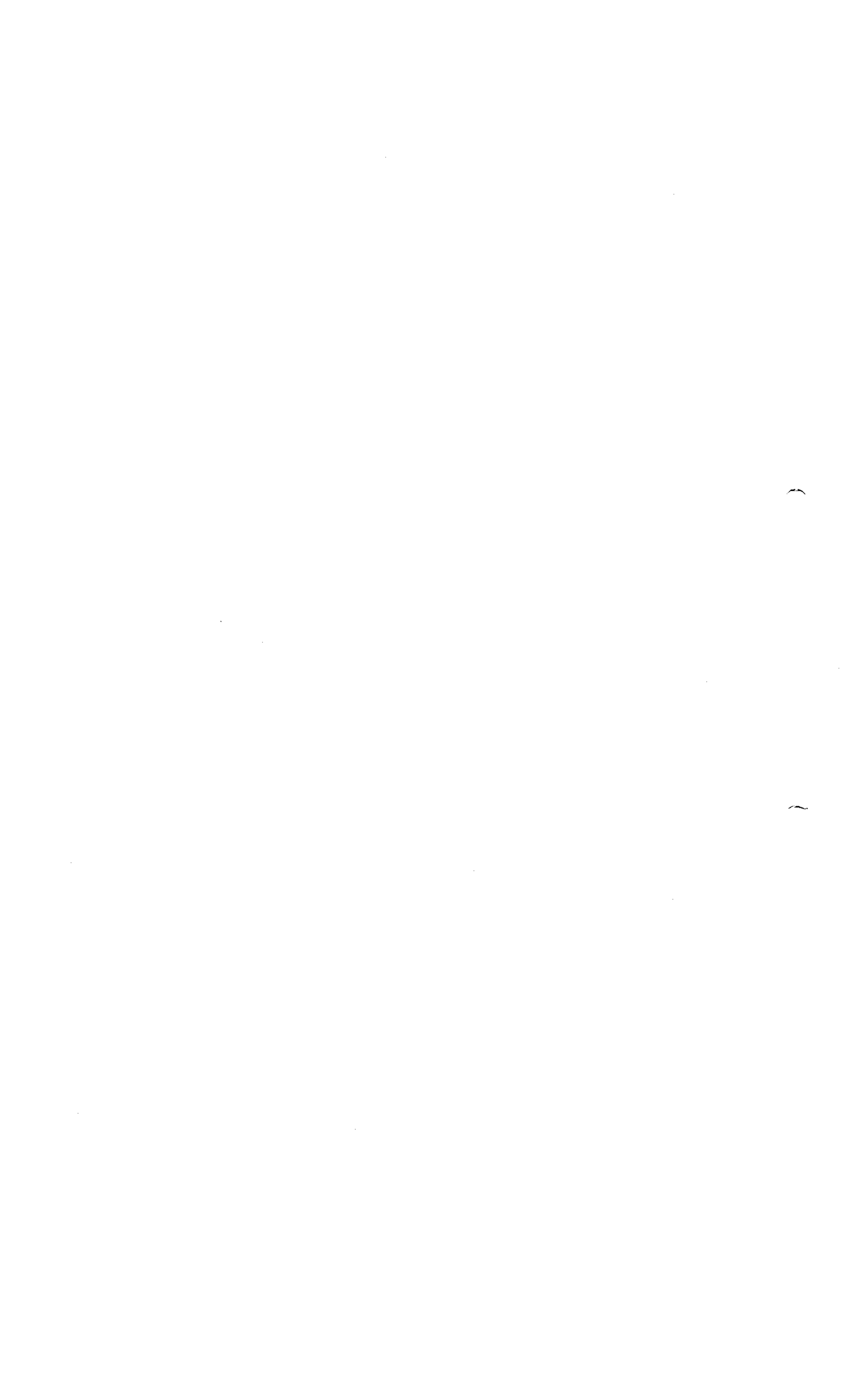
Pruebas	Criterios de aceptación	Requeridos por	Calendario de pruebas (meses)											
			T0	T3	T6	T9	T12	T18	T24	T36				
Contenido de nitrógeno proteico	Para el cálculo de la pureza antigénica (mg/mL)	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Contenido de formaldehído libre	Para información (se utiliza según sea necesario para la formulación en el producto final a granel, µg/mL)	/	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Título de flocculación	Para calcular la pureza antigénica (Lf/ml)	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pureza antigénica	≥ 1500 Lf/mg de nitrógeno proteico	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	No se observa crecimiento microbiano	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	NR*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	X
Ausencia de toxina (toxicidad específica)	Sin efecto citotóxico	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	X
Irreversibilidad del toxoide	Sin efecto citotóxico	Ph. Eur. 0443, edición actual TRS 800	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

\* NR: No realizada.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.







### 3 Resultados

El resumen del estudio de estabilidad se presenta a continuación. Los resultados detallados se presentan en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad.

- **Parámetros fisicoquímicos**

El contenido de nitrógeno proteico permanece estable durante 36 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .

El análisis estadístico mostró un incremento significativo del contenido de formaldehído residual, que corresponde a la liberación de formaldehído no unido de manera covalente a la proteína. Esta tendencia es aceptable y ya se había observado en los lotes históricos. No tiene ningún impacto sobre la calidad y la estabilidad del producto.

- **Parámetros de actividad**

El título de floculación permanece estable durante 36 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .

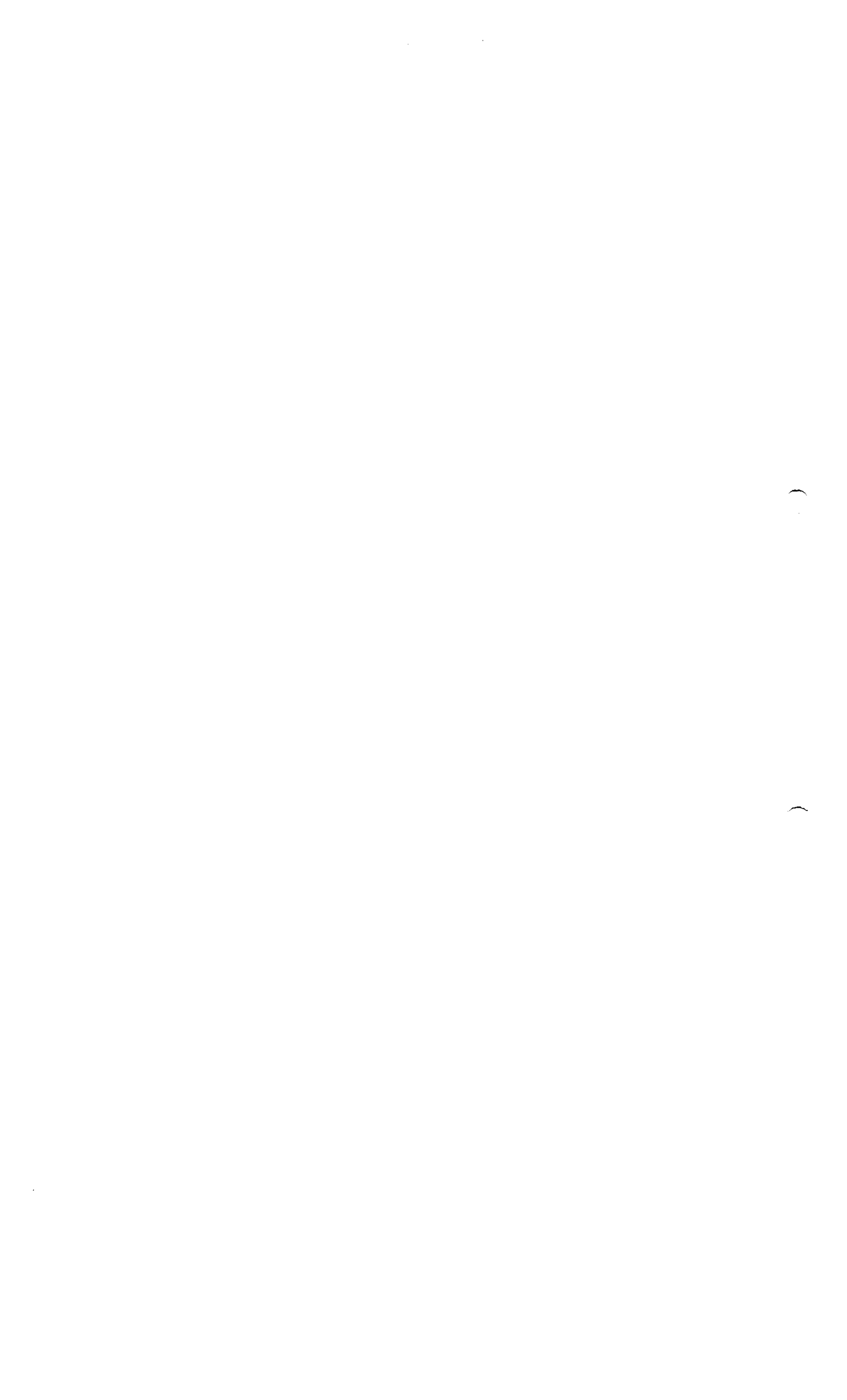
La pureza antigénica cumple con los criterios de aceptación y permanece estable durante 36 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .

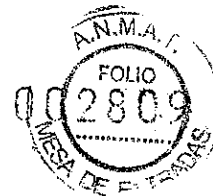
- **Seguridad**

Todos los lotes se mantienen estériles y no tóxicos durante 36 meses a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .

### 4 Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos en condiciones normales, se puede establecer una vida útil de 36 meses para el PDT almacenado en viales de polipropileno a  $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ .



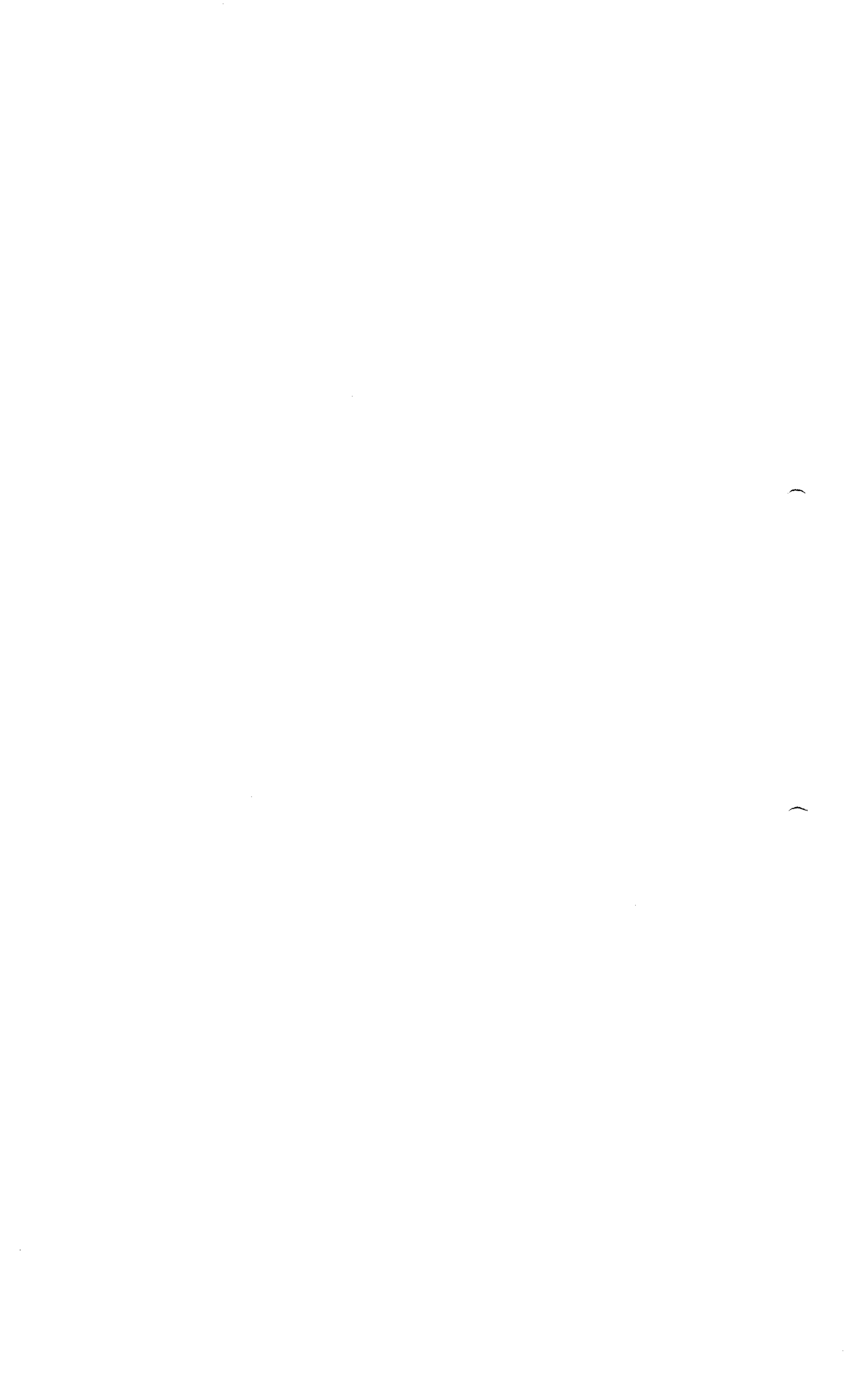


**3.2.S.7.2**

**Protocolo de Estabilidad Posterior a la Aprobación y Compromiso de Estabilidad - Diftérico**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANGRE PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
SECRETARIO  
SANGRE PASTEUR S.A.





### Sección 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad

Los resultados de los estudios de estabilidad que se describen en la sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad y en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad confirman la vida útil del toxoide diftérico purificado. Como los estudios se han completado, no se proponen estudios después de la aprobación.





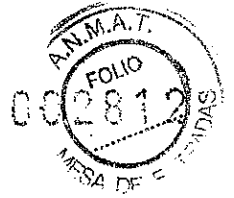
**3.2.S.7.3**

**Datos de Estabilidad - Diftérico**

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANGRE PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
INGENIERO  
SANGRE PASTEUR S.A.





## Sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	2
1 Procedimientos analíticos .....	3
1.1 Descripción de los procedimientos analíticos .....	3
1.2 Validación de los procedimientos analíticos .....	3
2 Resultados de estabilidad .....	3

