

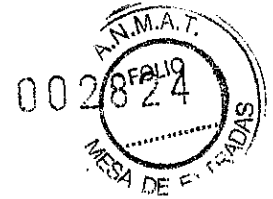


## Sección 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones de estabilidad

### Índice

Lista de tablas .....	2
1 <b>Introducción</b> .....	3
2 <b>Protocolo del estudio</b> .....	5
2.1     Lotes estudiados.....	5
2.1.1     Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L .....	5
2.1.2     Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L .....	7
2.2     Parámetros estudiados.....	9
2.3     Fundamentación de la selección de pruebas y justificación de los criterios de aceptación .....	9
3 <b>Resultados</b> .....	10
3.1     Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L.....	10
3.2     Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L.....	11
4 <b>Conclusión</b> .....	12





## Lista de tablas

Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del PTT .....	4
Tabla 2: Información general del producto sobre los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L .....	5
Tabla 3: Protocolo del estudio para los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L .....	6
Tabla 4: Información general del producto sobre los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L .....	7
Tabla 5: Protocolo del estudio para los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L .....	8
Tabla 6: Parámetros estudiados, métodos y criterios de aceptación .....	9
Tabla 7: Período de almacenamiento de los lotes de CTT utilizados para preparar los lotes de PTT del estudio de estabilidad.....	10
Tabla 8: Período de almacenamiento de los lotes de CTT utilizados para preparar los lotes de PTT del estudio de estabilidad.....	11





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

## 1 Introducción

En la tabla 1 siguiente se presenta un panorama de los estudios de estabilidad realizados con el PTT (toxoina tetánica purificada).

- Se evaluó la estabilidad de tres lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con el tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L utilizado anteriormente, analizando el producto almacenado a  $+ 5 \text{ °C} \pm 3 \text{ °C}$  durante un período de 36 meses con el siguiente calendario: T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36 meses.
- Se está evaluando la estabilidad de tres lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L, analizando el producto almacenado a  $+ 5 \text{ °C} \pm 3 \text{ °C}$  durante un período de 36 meses con el siguiente calendario: T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36 meses.

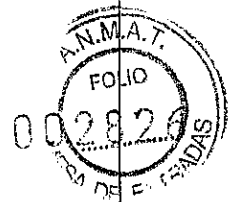


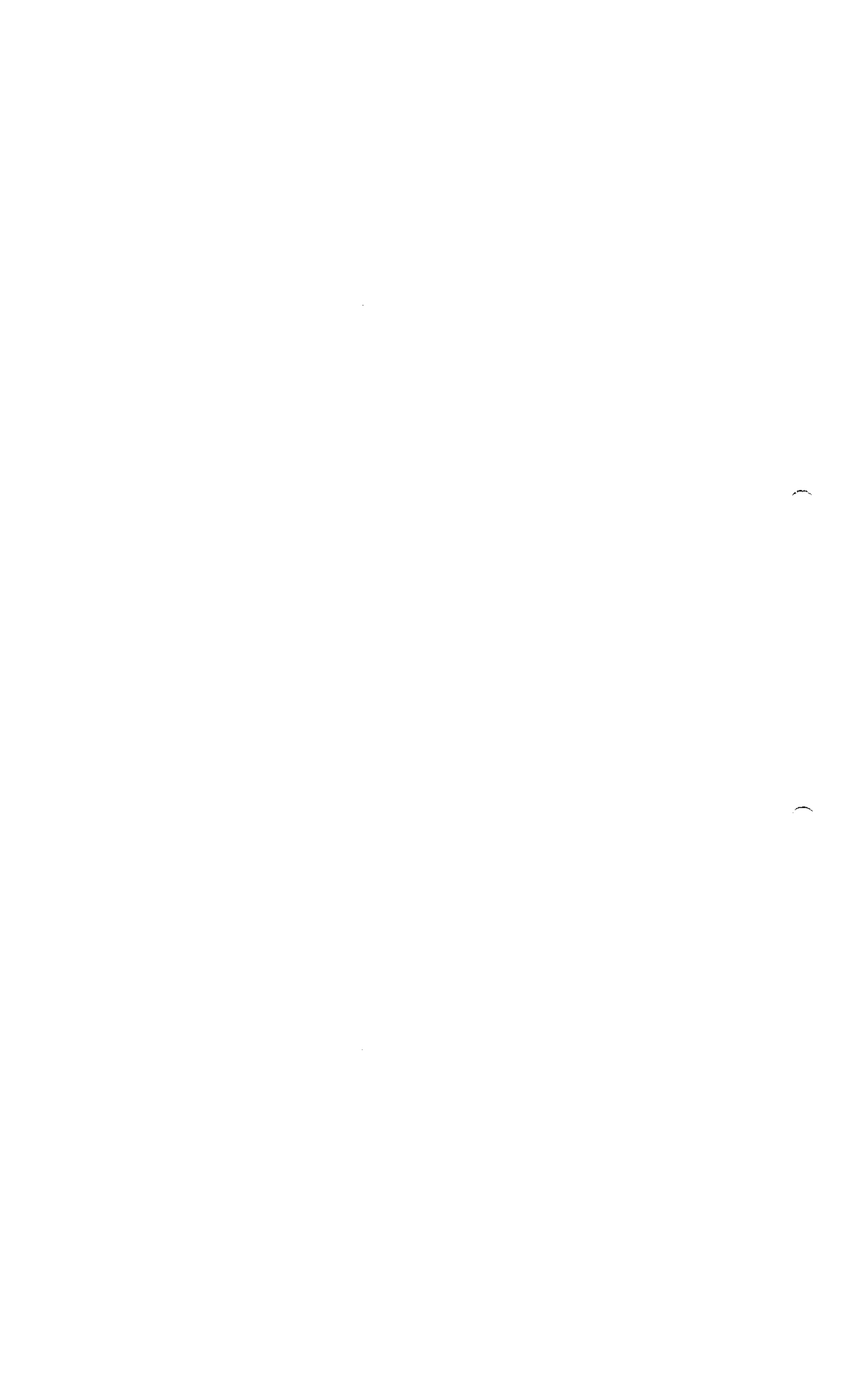
Tabla 1: Panorama de los estudios de estabilidad del PTT

Toxoide tetánico purificado	
	<p>Toxoide tetánico purificado (PTT) obtenido a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L</p> <p>Toxoide tetánico purificado (PTT) obtenido a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L</p>
<b>Objetivo</b>	<p>Avalar la vida útil del PTT a <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Confirmar la vida útil del PTT a <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></p>
<b>Pruebas</b>	<p>Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)</p> <p>Título de floculación (Lf/mL)</p> <p>Pureza antigénica (Lf/mg)</p> <p>Contenido de formaldehído libre (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</p> <p>Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica</p> <p>Toxicidad específica (ausencia de toxina)</p> <p>Irreversibilidad del toxoide tetánico</p> <p>Contenido de nitrógeno proteico (mg/mL)</p> <p>Título de floculación (Lf/mL)</p> <p>Pureza antigénica (Lf/mg)</p> <p>Contenido de formaldehído libre (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</p> <p>Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica</p> <p>Toxicidad específica (ausencia de toxina)</p> <p>Irreversibilidad del toxoide tetánico</p>
<b>Diseño del estudio</b>	<p>Número de lotes: 3</p> <p>Estudio a <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Calendario (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36</p> <p>Número de lotes: 3</p> <p>Estudio a <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></p> <p>Calendario (meses): T0, T3, T6, T9, T12, T18, T24, T36</p>
<b>Estado</b>	<p>Terminado</p> <p>En curso</p>

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
COORDINADOR  
SANOFI PASTEUR S.A.







## 2 Protocolo del estudio

### 2.1 Lotes estudiados

#### 2.1.1 Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L

Se evaluó la estabilidad de tres lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L, analizando el producto almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante un período de 36 meses. Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 2 y el calendario de pruebas en la tabla 3.

**Tabla 2: Información general del producto sobre los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L**

Nombre del producto	Toxoide tetánico purificado		
Número de lote	FA269755 (fecha de elaboración 12 mar 2007)	FA269756 (fecha de elaboración 19 mar 2007)	FA276148 (fecha de elaboración 18 jun 2007)
Planta de elaboración	Marcy l'Etoile		
Uso del lote	Lotes industriales		
Envase	Viales de polipropileno		
Vida útil	36 meses a $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$		





**Tabla 3: Protocolo del estudio para los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L**

Pruebas	Criterios de aceptación	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)	X	X	X	X	X	X	X	X
Título de floculación	Para el cálculo de la pureza antigénica (Lf/mL)	X	X	X	X	X	X	X	X
Pureza antigénica	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico	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
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	X	X	NR*	NR	NR	NR	NR	X
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Negativo	X	X	NR	NR	NR	NR	NR	X
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.	X	X	X	X	X	X	X	X

\* NR: no realizado.





**2.1.2 Estudio de estabilidad de lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L**

Se evalúa la estabilidad de tres lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L, analizando el producto almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  durante un período de 36 meses. Las características de los tres lotes se presentan en la tabla 4 y el calendario de pruebas en la tabla 5.

**Tabla 4: Información general del producto sobre los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L**

Nombre del producto	Toxoide tetánico purificado		
Número de lote	FA269112 (fecha de elaboración 05 mar 2007)	FA276217 (fecha de elaboración 04 jun 2007)	FA297325 (fecha de elaboración 17 ene 2008)
Planta de elaboración	Marcy l'Etoile		
Uso del lote	Lotes industriales		
Envase	Viales de polipropileno		
Vida útil	36 meses a $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$		





**Tabla 5: Protocolo del estudio para los lotes de PTT obtenidos a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L**

Pruebas	Criterios de aceptación	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)	X	X	X	X	X	X	X	X
Título de floculación	Para el cálculo de la pureza antigénica (Lf/mL)	X	X	X	X	X	X	X	X
Pureza antigénica	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico	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
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	X	X	NR*	NR	NR	NR	NR	X
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Negativo	X	X	NR	NR	NR	NR	NR	X
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.	X	X	X	X	X	X	X	X

\* NR: no realizado.





## 2.2 Parámetros estudiados

Las pruebas seleccionadas para los dos estudios de estabilidad, así como el principio de los métodos y los criterios de aceptación aplicados, se presentan en la tabla 6.

**Tabla 6: Parámetros estudiados, métodos y criterios de aceptación**

Pruebas	Requerido por	Métodos	Criterios de aceptación
Título de floculación	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 2.7.27, edición actual, prueba de Ramon Floculación visible y comparación con una referencia calibrada.	Para calcular la pureza antigénica
Contenido de nitrógeno proteico	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur., edición actual 2.5.9 y 2.5.33, edición actual, método 7.A Método de Kjeldahl después de la precipitación de proteínas por ácido tricloroacético y mineralización por ácido sulfúrico.	Para calcular la pureza antigénica
Pureza antigénica	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Cálculo: valor obtenido de la razón entre el título de floculación y el contenido de nitrógeno proteico.	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico
Contenido de formaldehído libre	/	Método colorimétrico Visible a la espectrofotometría UV (método de Nash)	Para información
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 2.6.1, edición actual Filtración por membrana	Ausencia de crecimiento microbiano
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 0452, edición actual: inyección a cobayos	Negativo
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ph. Eur. 0452, edición actual TRS 800	Ph. Eur. 0452, edición actual: inyección a cobayos	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.

## 2.3 Fundamentación de la selección de pruebas y justificación de los criterios de aceptación

Las pruebas seleccionadas son indicadoras de estabilidad y sus respectivos criterios de aceptación corresponden a los aplicados para el control de liberación (vea 3.2.S.4.1 Especificaciones).

La prueba de ausencia de toxina (toxicidad específica) e irreversibilidad del toxoide se divide en dos pruebas: toxicidad específica e irreversibilidad del toxoide, pero corresponden al mismo método aplicado para los controles de liberación. Cuando se iniciaron los estudios de estabilidad, ambas pruebas estaban separadas. Actualmente, como se indica en 3.2.S.4.1 Especificaciones, ambas pruebas se han reunido para el control de liberación. Consulte 3.2.S.4.5 Justificación de las especificaciones, para conocer la justificación.

