



### 3 Resultados

#### 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

Los resultados obtenidos con los lotes FA269755, FA269756 y FA276148 después de 36 meses de almacenamiento a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  cumplen con los criterios de aceptación.

La variabilidad de los resultados observados para el contenido de formaldehído residual de los tres lotes se debe al método y no se considera atípica.

Además, como se explica en 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación, el PTT se prepara agrupando varios lotes de CTT. Estos lotes de CTT se elaboran en fechas diferentes y el estudio de estabilidad del PTT también pretende confirmar el período de validez de 16 semanas establecido para el CTT (consulte 3.2.S.2.4 Control de los pasos críticos e intermedios). La tabla 7 presenta los períodos de almacenamiento a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  de los lotes de CTT antes del agrupamiento y de la preparación de los lotes de PTT.

**Tabla 7: Período de almacenamiento de los lotes de CTT utilizados para preparar los lotes de PTT del estudio de estabilidad**

Lote de PTT	Lotes de CTT agrupados	Período de almacenamiento a $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ antes de la preparación del PTT
FA 269755	FA260743	9 semanas
	FA259628	9 semanas
	FA258837	11 semanas
	FA257301	13 semanas
	FA261375	9 semanas
FA 269756	FA263029	3 semanas
	FA263028	4 semanas
	FA257304	4,5 semanas
	FA265600	5 semanas
	FA264665	6 semanas
FA276148	FA273940	4 semanas
	FA270922	9 semanas
	FA267616	10 semanas
	FA267371	12 semanas
	FA273937	4 semanas





### 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

El estudio está en curso. Hay resultados disponibles hasta el momento de medición a los 24 meses a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  para los lotes FA 269112 y FA 276217, y a los 36 meses para el lote FA297325.

Todos los resultados cumplen con las especificaciones. Se registra un leve aumento del contenido de formaldehído residual con el tiempo, correspondiente a la liberación del formaldehído no unido de forma covalente a las proteínas. El producto tiene el mismo comportamiento que en el estudio inicial.

Los resultados obtenidos con el PTT elaborado a partir de un proceso de fermentación industrial de 2400 L son similares a los resultados obtenidos con el PTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L.

Además, como se explica en 3.2.S.2.2 Reacciones de purificación y modificación, el PTT se prepara agrupando varios lotes de CTT. Estos lotes de CTT se elaboran en fechas diferentes, y el estudio de estabilidad del PTT también pretende confirmar la vida útil de 16 semanas establecida para el CTT (consulte 3.2.S.2.4 Control de los pasos críticos e intermedios). La tabla 8 presenta los períodos de almacenamiento a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$  de los lotes de CTT antes del agrupamiento y de la preparación de los lotes de PTT.

**Tabla 8: Período de almacenamiento de los lotes de CTT utilizados para preparar los lotes de PTT del estudio de estabilidad**

Lote de PTT	Lotes de CTT agrupados	Período de almacenamiento a $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ antes de la preparación del PTT
FA269112	FA256253	16 semanas
	FA258008	13 semanas
	FA258899	12 semanas
	FA261338	9 semanas
	FA264426	3 semanas
FA276217	FA265944	14 semanas
	FA271782	10,5 semanas
	FA274931	3 semanas
	FA274933	2 semanas
FA297325	FA287379	14 semanas
	FA289185	12 semanas
	FA289186	10 semanas
	FA291904	7 semanas
	FA293533	5 semanas





#### 4 Conclusión



Con base en los resultados de estabilidad de 3 lotes (FA269755, FA269756 y FA276148) tras 36 meses de almacenamiento, la vida útil actual de 36 meses del PTT queda validada a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ . Los resultados de estabilidad obtenidos para 2 de los 3 lotes de PTT (FA269112 y FA276217) tras 36 meses de almacenamiento también respaldan la vida útil.





**3.2.S.7.2**

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

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





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

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

Los resultados de los estudios de estabilidad que se describen en la sección 3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones y en la sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad confirman la vida útil del toxoide tetánico purificado.



El estudio está completo y cumple en el caso de dos de los tres lotes estudiados; el estudio del tercer lote se completará; por lo tanto, no se proponen nuevos estudios posteriores a la aprobación.



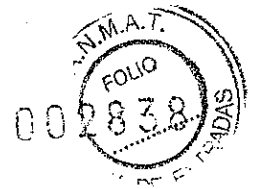


3.2.S.7.3

**Datos de Estabilidad - Tetánico**

	
ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANGRI PASTEUR S.A.	CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANGRI PASTEUR S.A.



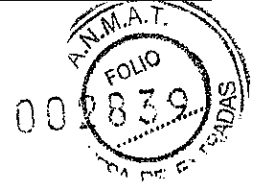


## Sección 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

### Índice

<b>1</b>	<b>Procedimientos analíticos .....</b>	<b>3</b>
1.1	Descripción de los procedimientos analíticos.....	3
1.2	Validación de los procedimientos analíticos.....	3
<b>2</b>	<b>Resultados de estabilidad.....</b>	<b>4</b>
2.1	Estudio adicional de estabilidad del PTT obtenido a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L.....	4
2.2	Estudio de estabilidad del PTT obtenido a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 2400 L.....	8





## Lista de tablas

Tabla 1: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA269755 .....5

Tabla 2: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA269756 .....6

Tabla 3: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA276148 .....7

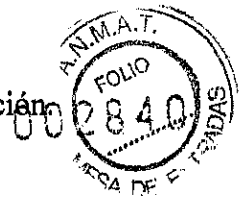
Tabla 4: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 2400 L: lote FA269112 .....9

Tabla 5: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 2400 L: lote FA276217 .....10

Tabla 6: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 2400 L: lote FA297325 .....11



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



## 1 Procedimientos analíticos

### 1.1 Descripción de los procedimientos analíticos

Los procedimientos analíticos aplicados en los estudios de estabilidad del PTT corresponden a los aplicados para el control de liberación, indicados en 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos. 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.

### 1.2 Validación de los procedimientos analíticos

Los datos de validación de los procedimientos analíticos se presentan en 3.2.S.4.3 Validación de los procedimientos analíticos.





## 2 Resultados de estabilidad

### 2.1 Estudio adicional de estabilidad del PTT obtenido a partir de CTT elaborado con un tamaño de lote de fermentación industrial de 1200 L

Los resultados obtenidos en los tres lotes de PTT FA269755, FA269756 y FA276148 se presentan en la tabla 1, tabla 2 y tabla 3, respectivamente.



**Tabla 1: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a + 5 °C ± 3 °C, obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA269755**

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para el cálculo de la pureza antigénica (mg/mL)	3,38	1,97	3,22	3,59	3,34	3,32	3,16	3,16
Título de floculación	Para el cálculo de la pureza antigénica (L.f/mL)	4400	4500	4500	4500	5000	4000	4500	4125
Pureza antigénica	≥ 1000 Lf/mg de nitrógeno proteico	1302	2284	1398	1253	1497	1205	1424	1305
Contenido de formaldehído libre	Para información (se utiliza según sea necesario para la formulación en el producto final a granel; µg/mL)	47,01	62,36	77,72	77,92	79,06	88,43	85,42	84,94
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	NR*	NR	NR	NR	NR	Cumple
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Negativo	Cumple	Cumple †	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

\* NR: no realizada.

† Realizada a T = 4 meses

OXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.



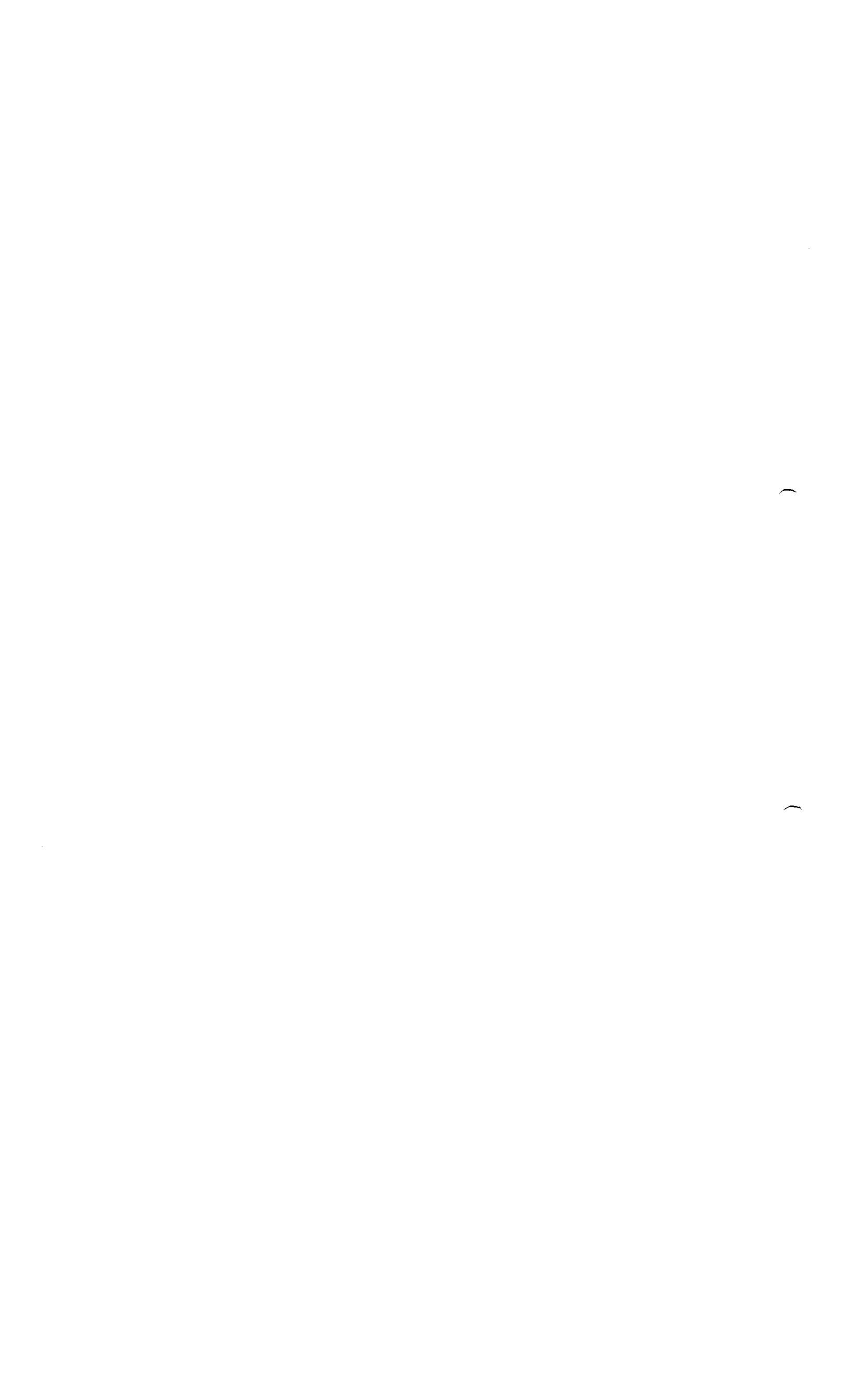


Tabla 2: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a + 5 °C ± 3 °C, obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA269756

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para el cálculo de la pureza antigénica (mg/mL)	3,47	3,51	3,47*	3,46	3,44	3,42	3,28	3,33
Título de flocculación	Para el cálculo de la pureza antigénica (Uf/mL)	4500	5000†	4500	5000	4500	4500	4500	4500
Pureza antigénica	≥ 1000 Uf/mg de nitrógeno proteico	1297	1425	1297	1445	1308	1316	1372	1351
Contenido de formaldehído libre	Para información (se utiliza según sea necesario para la formulación en el producto final a granel; µg/mL)	72,68	52,27	70,37	74,04	70,70	80,97	81,46	74,64
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	NR‡	NR	NR	NR	NR	Cumple
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Negativo	Cumple	Cumple§	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

\* Realizada a T = 10 meses

† Realizada a T = 4 meses

‡ NR: no realizada.

§ Realizada a T = 4 meses

ROXANA WINTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

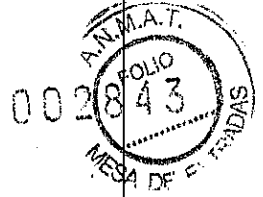




Tabla 3: Resultados de estabilidad para el PTT almacenado a  $+ 5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , obtenido a partir de CTT elaborado con el proceso de fermentación industrial de 1200 L: lote FA276148

Pruebas	Criterios de aceptación	T0	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Contenido de nitrógeno proteico	Para el cálculo de la pureza antigénica (mg/mL)	4,19	3,81	3,98	3,91	3,90	4,04	3,96	3,89
Título de floculación	Para el cálculo de la pureza antigénica (Lf/mL)	6000	6000	6000	5500	5500	5500	5500	5000
Pureza antigénica	$\geq 1000\text{ Lf/mg}$ de nitrógeno proteico	1432	1525	1508	1407	1410	1361	1389	1285
Contenido de formaldehído libre	Para información (se utiliza según sea necesario para la formulación en el producto final a granel; $\mu\text{g/mL}$ )	50,21	75,15	80,15	74,60	90,63	99,60	88,23	77,78
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ausencia de crecimiento microbiano	Cumple	Cumple	NR*	NR	NR	NR	NR	Cumple
Toxicidad específica (ausencia de toxina)	Negativo	Cumple	Cumple	NR	NR	NR	NR	NR	Cumple
Irreversibilidad del toxoide tetánico	Ausencia de síntomas tetánicos y un mínimo del 80 % de supervivencia.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

NR: no realizada.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.

