

**1.6 Estudio 5: Producto llenado de Val de Reuil, formulación mejorada. Datos de estabilidad en condiciones de almacenamiento a largo plazo a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$**

Los datos de estabilidad a 9 meses de la formulación mejorada en 3 lotes de PFAG de VDR se presentan de la Tabla 16 a la Tabla 18.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
ENCARGADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 16: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4312 de producto llenado de Val de Reuil a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP†	Cumple	Suspensión turbia y blancuzca con presencia de partículas blancas†	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,29	NP	7,31	7,30	7,34	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formateado libre	$\leq 30 \mu\text{g/mL}$	3,23	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Contenido de aluminio	0,40 - 0,80 mg/dosis	0,62	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolaridad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	21,1	23,0	23,1 a los 3,5 meses	25,0	24,6	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	10,9	14,1	20,7 a los 3,5 meses	23,8	26,5	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diftérica	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$	42	NP	NP	63	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad	Límite inferior de confianza ( $P=0,95$ ) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	34	NP	NP	42	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		52	NP	NP	95	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior											

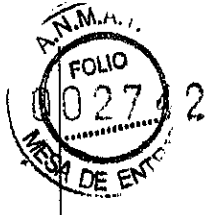


ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ GERENTE SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza (P=0,95) de la potencia estimada $\geq 40$ UI/mL	556	NP	NP	594	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad		280	NP	NP	431	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		853	NP	NP	804	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)										
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentosa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxoides pertúsicos (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente ( $P = 0,95$ ) inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información§	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)**	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	25	NP	34	34	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	54	NP	55	54	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso



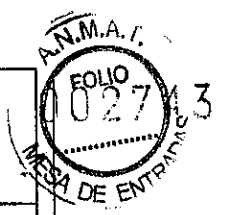
RA\_0303397

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
COORDINADOR  
SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)										
Tipo 1		0,7	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		0,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 3		1,9	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	28,7	NP	26,7	26,6	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	6,6	NP	6,0	6,6	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	24,0	NP	22,7	25,6	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no adsorbido	Para información										
Tipo 1		29,9	NP	28,2	27,2	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		6,1	NP	5,5	5,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		25,3	NP	24,2	26,4	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	88	85	85	83	82	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (IVRP)	Para información (potencia relativa)	1,22	NP	1,51	1,60	1,36	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,21	NP	NP	1,52	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		0,628	NP	NP	0,826	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		2,561	NP	NP	2,687	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,36 (0,13 - 0,13 - 0,10)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso



ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
CHRISTIAN DOMINGUEZ ALIBERADO SANOFI PASTEUR S.A.



Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Toxicidad específica para los componentes diftéricos y tetánicos	No deben producirse ni reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el período de observación y su peso al final de la prueba no debe ser inferior al del momento en que se administró la inyección.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de integridad	La prueba CCIT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales monodosis analizados	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

\* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto para las pruebas siguientes: contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, potencia tetánica y diftérica, prueba de actividad de sensibilización a la histamina, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas, inmunogenicidad contra hepatitis B y toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.

† No programada según el protocolo

‡ Presencia de partículas minerales de hidróxido de aluminio, con un tamaño de 65 µm a 110 µm

§ Resultados esperados: No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado

\*\* Valor previsto: 2,5 µg/mL

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

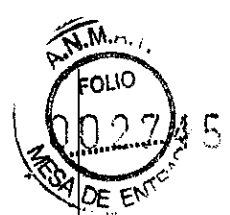
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
GERENTE  
SANOFI PASTEUR S.A.





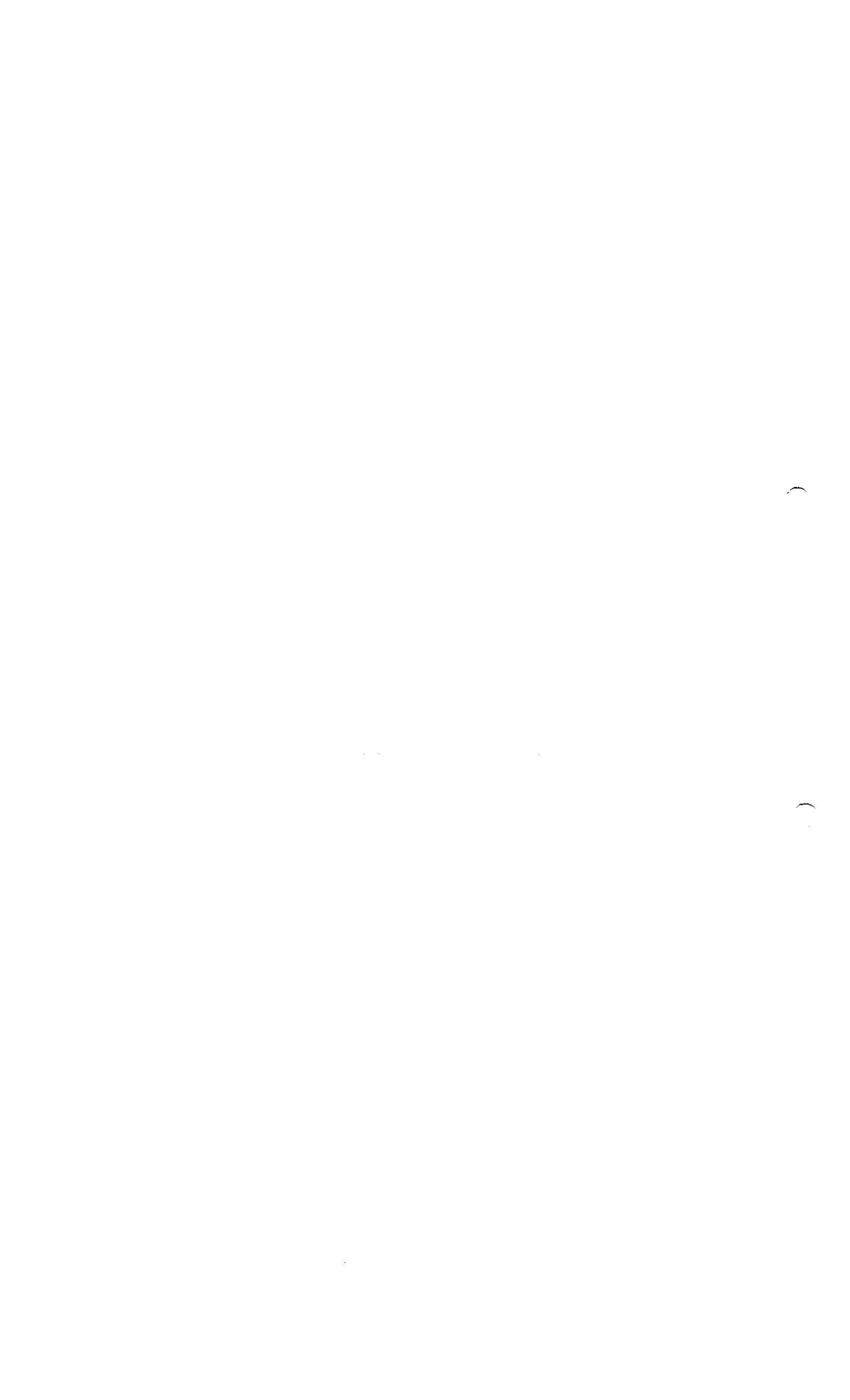
Tabla 17: Resultados del estudio de estabilidad del lote S4313 de producto llenado de Val de Reuil a  $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Aspecto	Suspensión turbia y blancuzca	Cumple	NP†	Cumple	Cumple	Cumple	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Medición de pH	6,5 - 7,5	7,18	NP	7,18	7,20	7,23	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de formaldehído libre	$\leq 30 \mu\text{g/mL}$	3,34	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Volumen extraíble	Al menos el volumen nominal	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Contenido de aluminio	0,40 - 0,80 mg/dosis	0,60	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Medición de osmolalidad	300 - 400 mosmol/kg	338	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
PRP no adsorbido	$\geq 16 \mu\text{g/mL}$	21,1	19,6	21,0	23,4	22,6	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PRP despolimerizado	Para información (%)	13,9	9,7	18,7	23,8	24,7	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia diftérica	Actividad $\geq 30 \text{ UI/mL}$										
Actividad	Límite inferior de confianza ( $P=0,95$ ) de la potencia estimada $\geq 20 \text{ UI/mL}$	57	NP	NP	58	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		43	NP	NP	39	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		82	NP	NP	89	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia tetánica	Límite inferior de confianza ( $P=0,95$ ) de la potencia estimada $\geq 40 \text{ UI/mL}$	584	NP	NP	682	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Actividad		413	NP	NP	519	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		795	NP	NP	922	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		100	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	En curso	En curso
Actividad de sensibilización a la histamina	Supervivencia $\geq 95\%$ (%)										



ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
SECRETARIO  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA	El título de anticuerpos anti-hemaglutinina filamentososa (FHA) obtenido para la vacuna no es significativamente inferior al de la vacuna de referencia	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra pertussis anti-PT	El título de anticuerpos anti-toxide pertúsico (PTxd) obtenido para la vacuna no es significativamente inferior al de la vacuna de referencia.	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra Haemophilus	Para información.†	Cumple	NP	NP	Cumple	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
PT no adsorbido	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
FHA no adsorbida	Para información (µg/mL)§	<2,5	NP	NP	<2,5	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide tetánico	Para información (%)	27	NP	57	43	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción del toxoide diftérico	Para información (%)	55	NP	57	77	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas	Para información (potencia relativa)										
Tipo 1		0,5	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 2		0,5	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso
Tipo 3		1,6	NP	NP	NP	NP	En curso	NP	En curso	NP	En curso



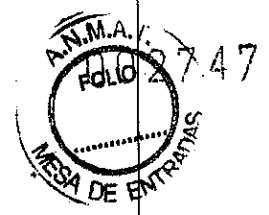
RA\_0303397

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



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Contenido de antígeno D	Tipo 1: 20 - 43 UD/dosis	26,6	NP	25,6	26,4	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 2: 5 - 9 UD/dosis	6,7	NP	6,9	6,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
	Tipo 3: 17 - 36 UD/dosis	26,4	NP	25,0	25,5	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Contenido de antígeno D no adsorbido	Para información						En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 1		27,9	NP	27,0	26,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 2		6,1	NP	5,9	5,8	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Tipo 3		27,5	NP	25,9	25,3	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Porcentaje de adsorción de la hepatitis B (ELISA)	Para información (%)	88	86	80	84	86	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Potencia relativa <i>in vitro</i> de la hepatitis B (TVRP)	Para información (potencia relativa)	1,11	NP	1,26	1,30	1,36	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Inmunogenicidad contra hepatitis B	El límite superior de confianza (P = 0,95) de la potencia relativa estimada no es menor que 1,0	1,16	NP	NP	1,59	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite inferior		0,568	NP	NP	0,965	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Límite superior		2,041	NP	NP	2,855	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de esterilidad bacteriana y fúngica	Sin crecimiento microbiano.	Cumple	NP	NP	NP	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso
Prueba de pirógenos	Cumple el criterio de la Ph. Eur.	0,63 (0,14 - 0,40 - 0,09)	NP	NP	NP	NP	En curso	En curso	En curso	En curso	En curso



RA\_0303397

ROXANA MANTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
SUPERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Pruebas	Criterios de aceptación	T0*	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
Toxicidad específica para los componentes diftéricos y tetánicos	No deben producirse ni reacciones tóxicas ni muerte. Todos los animales deben tener un aspecto sano durante el periodo de observación y su peso al final de la prueba no debe ser inferior al del momento en que se administró la inyección.	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso
Prueba de integridad	La prueba CCIT es aceptable si no se detecta la presencia de colorante en el contenido de ninguno de los viales monodosis analizados	Cumple	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	En curso

\* Todos los resultados se obtienen en el T0 del producto llenado, excepto en las pruebas siguientes: contenido de formaldehído libre, medición de osmolalidad, potencia tetánica y diftérica, prueba de actividad de sensibilización a la histamina, inmunogenicidad contra pertussis anti-FHA y anti-PT, inmunogenicidad contra haemophilus, PT y FHA no adsorbidos, ensayo de inmunogenicidad contra IPV en ratas, inmunogenicidad contra hepatitis B y toxicidad específica de los componentes diftéricos y tetánicos. Para estas pruebas, los resultados son los resultados de liberación del producto final a granel.

No programada según el protocolo

Resultados esperados: No menos del 50% de los ratones vacunados se han seroconvertido. Su título no es inferior a 4 veces el del suero de control agrupado

Valor previsto:  $\leq 2,5 \mu\text{g/mL}$

ROXANA WIKINTEWILUK  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
GERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



