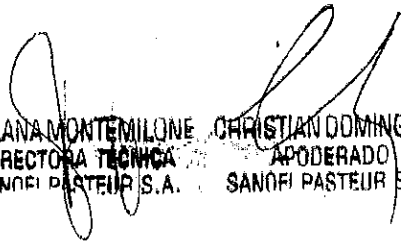


### 3.2.P.1

## Descripción y Composición del Producto Farmacéutico

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





## Sección 3.2.P.1 - Descripción y composición del producto farmacéutico

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

### 1 Descripción del producto medicinal

La vacuna Hexaxim es una formulación líquida sin conservantes de administración intramuscular que combina hidróxido de aluminio como adyuvante y los seis principios activos siguientes:

- Toxoide diftérico purificado (PDT);
- Toxoide tetánico purificado (PTT);
- Antígenos pertúsicos de dos componentes (toxoides pertúsicos purificados y hemaglutinina filamentosa purificada);
- Trivalente concentrado de virus de la poliomielitis inactivado;
- Antígeno de superficie de hepatitis B;
- Polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica.

La vacuna se presenta en viales o jeringas sin aguja, de vidrio tipo I, monodosis.

La vacuna Hexaxim cumple las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (TRS 800 modificada) y la monografía 2067 de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.).

### 2 Composición

A continuación se describe la composición cuantitativa de la vacuna Hexaxim por dosis humana de 0,5 mL.





**Tabla 1: Composición de la vacuna Hexaxim, por dosis humana de 0,5 mL**

Componentes*	Cantidad por dosis (0,5 mL)	Función	Referencia a la norma
<b>PRINCIPIOS ACTIVOS</b>			
Toxoides diftérico	30 Lf ( $\geq 20$ IU <sup>†</sup> )	Principio activo	Monografía 0443 de la Ph. Eur.
Toxoides tetánico	10 Lf ( $\geq 40$ UI <sup>†</sup> )	Principio activo	Monografía 0452 de la Ph. Eur.
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i>		Principio activo	Monografía 1356 de la Ph. Eur.
Toxoides pertúsico	25 µg		
Hemaglutinina filamentosa	25 µg		
Poliovirus (inactivado) <sup>‡</sup> :		Principio activo	Monografía 0214 de la Ph. Eur.
Tipo 1 (Mahoney)	40 UD <sup>§</sup>		
Tipo 2 (MEF-1)	8 UD <sup>§</sup>		
Tipo 3 (Saukett)	32 UD <sup>§</sup>		
Antígeno de superficie de hepatitis B <sup>**</sup>	10 µg	Principio activo	Monografía 1056 de la Ph. Eur.
Polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (fosfato de polirribosil ribitol) conjugado con proteína tetánica (PRP-T)	12 µg 18-30 µg	Principio activo	Monografía 1219 de la Ph. Eur.
<b>EXCIPIENTES</b>			
Hidróxido de aluminio, hidratado, para adsorción	0,6 mg Al <sup>3+</sup>	Adyuvante	Monografía 1664 de la Ph. Eur.
Tampones	15 mg	Neutralización y ajuste de osmolalidad	Monografía 0118 de la Ph. Eur. Monografía 0920 de la Ph. Eur.
Hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio			Método interno Vea la sección 3.2.P.4.1 Especificaciones
Aminoácidos esenciales <sup>††</sup>			Monografía 1053 de la Ph. Eur. Monografía 0204 de la Ph. Eur.
Trometamol y sacarosa			
Agua para inyectables	Hasta 0,5 mL	Diluyente	Monografía 0169 de la Ph. Eur.

\* Se puede utilizar NaOH, ácido acético o HCl para el ajuste del pH. Estos componentes solo están presentes en cantidades mínimas.

† Como límite inferior de confianza (p=0,95)

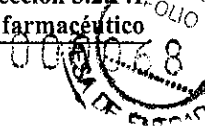
‡ Elaborado en células Vero

§ O cantidad equivalente de antígenos determinada por un método inmunoquímico apropiado

\*\* Elaborado en células de la levadura *Hansenula polymorpha* por tecnología de ADN recombinante

†† Aminoácidos esenciales, entre ellos la L-fenilalanina





### 3 Descripción del sistema de cierre del envase

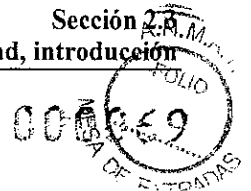
Los materiales de acondicionamiento primario se describen brevemente en la tabla 2. Se proporciona información detallada en la sección 3.2.P.7 Sistema de cierre del envase.

**Tabla 2: Descripción de los materiales de acondicionamiento primario**

Componentes	Jeringas monodosis sin aguja	Viales monodosis de vidrio
Jeringa	Vidrio tipo I, 1 mL	No se aplica
Vial	No se aplica	Vidrio tipo I, 2 mL
Capuchón	Halobutilo	No se aplica
Tapón-émbolo	Halobutilo	No se aplica
Tapón	No se aplica	Halobutilo
Tapa	No se aplica	Partes de aluminio y polipropileno

La jeringa va acompañada de su émbolo y como máximo por dos agujas estériles de un solo uso.



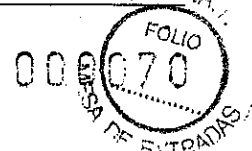


## Sección 2.3 - Resumen general de calidad, introducción

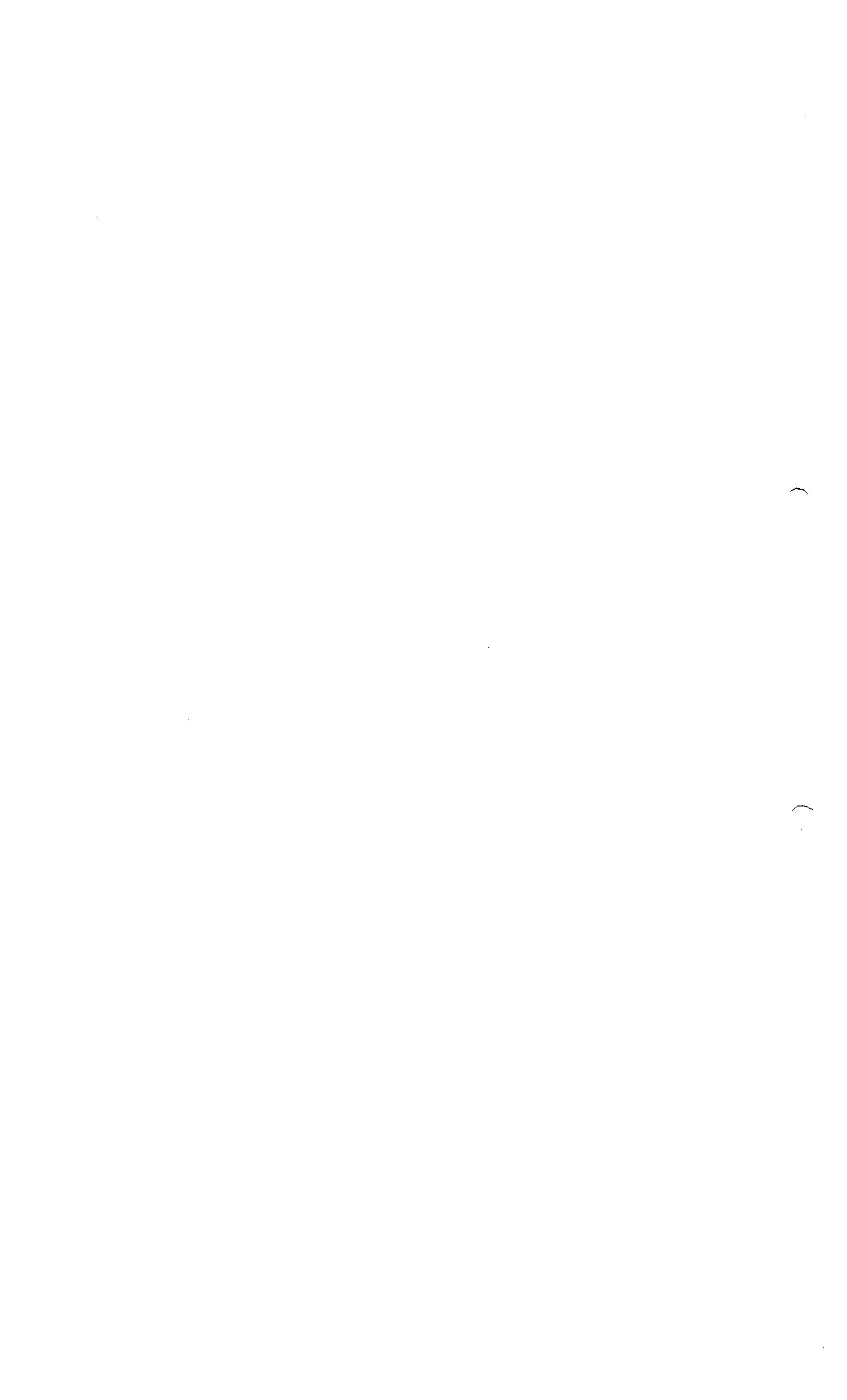
### Lista de abreviaturas

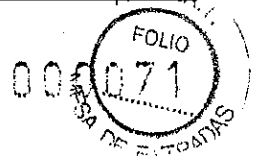
Ac	Anticuerpo
Acm	Anticuerpo monoclonal
ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis-(3- etilbenzotiazolin-6-sulfónico)
ACN	Acetonitrilo
acP	Tos ferina (acelular)
ACT	Toxina de adenilato ciclasa
ADH	Dihidracida del ácido adípico
ADP	Adenosín difosfato
AFP	Antígeno de Hepatitis B purificado final
AFSSAPS	Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de la Salud
Ag	Antígeno
AlOOH	Hidróxido de aluminio
AMQ	6-aminoquinolina
AQC	6-aminoquinolil-N-hidroxisuccinimidil carbamato
SA	Sulfato de amonio
ASF 4B	Asialofetuina sefarosa
ATP	Adenosín trifosfato
AUC	Ultracentrifugación analítica
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung Deutschland
BG	Bordet-Gengou
BMV	Virus del mosaico de bromo
BSA	Albúmina de suero bovino
BSC	Cabinas de seguridad biológica
EEB	Encefalopatía espongiiforme bovina
CCID	Dosis infecciosa en cultivo celular





CCIT	Prueba de integridad del cierre del envase
CDT	Toxoide diftérico crudo
UFC	Unidad formadora de colonias
CFV	Volumen de factor de concentración
BPMa	Buenas Prácticas de Manufactura actuales
IC	Intervalo de confianza
cIEF	Enfoque isoeléctrico capilar
COS	Certificado de Idoneidad
Cp	Capacidad
CPE	Efecto citopático
CPVS	Suspensión viral purificada concentrada
CRS	Sustancia de referencia química
CSE	Endotoxinas estándar de control
CT	Ciclo umbral
DTC	Documento técnico común
CTP	Proteína tetánica concentrada
CTT	Toxoide tetánico crudo
CTW	Carbonato-Tween
CZE	Electroforesis capilar de zona
dATP	Desoxiadenosina trifosfato
dCTP	Desoxicitidina trifosfato
DCW	Peso celular seco
DEAE	Dietilaminetil
dGTP	Desoxicitidina trifosfato
DHAS	Dihidroxiacetona sintasa
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMSO	Dimetil sulfóxido
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DNT	Toxina dermonecrótica
DP	Producto farmacéutico
DPNH	Difosfopiridina nucleótido reducida
DSC	Calorimetría de barrido diferencial



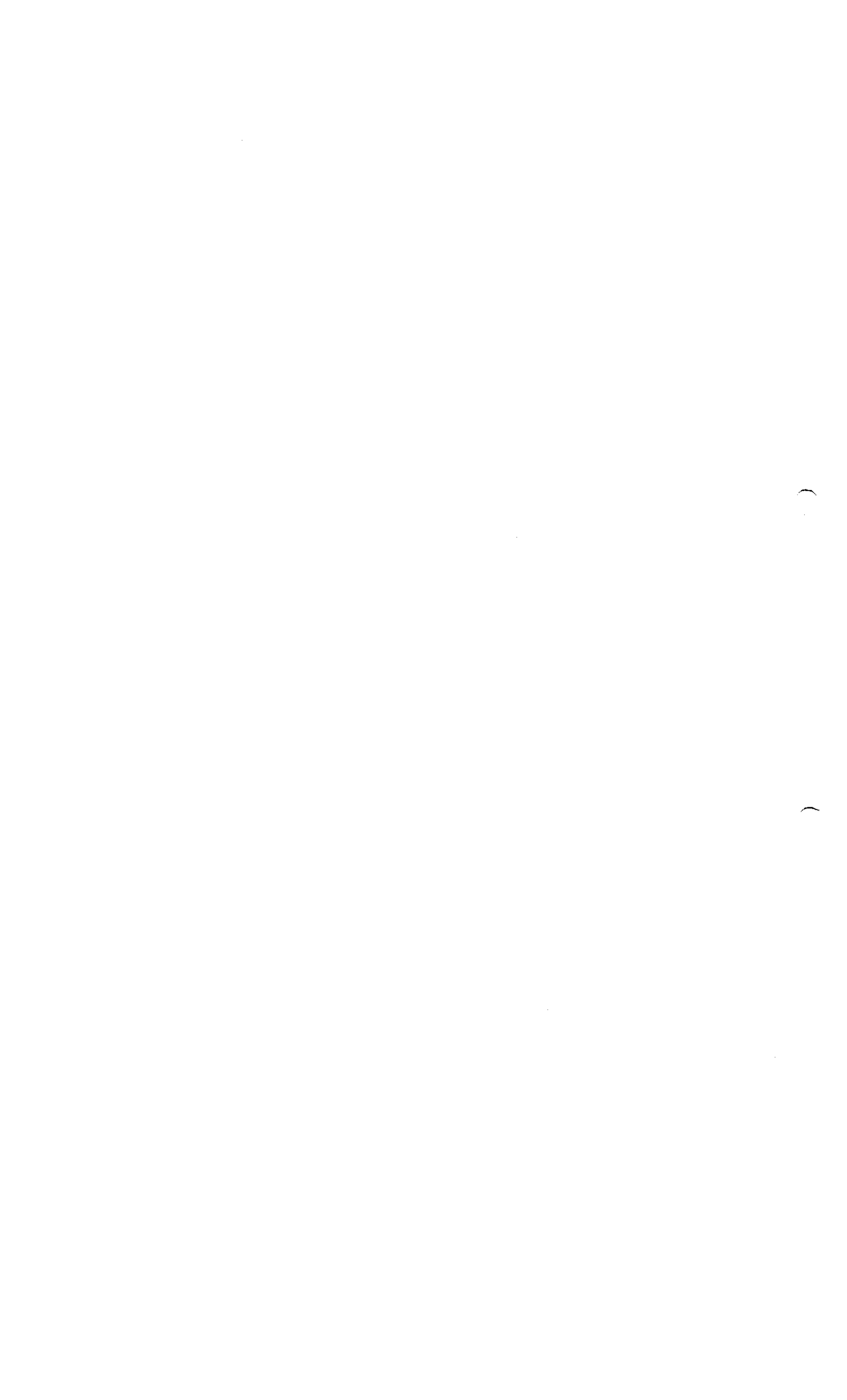


DT	Toxina diftérica
DTCoq	DTCwP (vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina de célula completa)
DTT	Ditiotreitol
dTTP	Trifosfato de desoxitimidina
DU	Unidad de antígeno D arbitraria
DUW	Agua ultrafiltrada desgasificada
ECD	Detector de captura de electrones
EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-[3dimetilaminopropil]carbodiimida
EDQM	Directorio Europeo de Calidad de Medicinas
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EDU	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)urea
EF-2	Factor de elongación-2
ELISA	Enzimo inmunoensayo ligado a enzimas
EM	Microscopio electrónico
ESI	Ionización por electrospray
EWS	Estándar de referencia europeo
FA	Ácido fórmico
PFAG	Producto final a granel
FCS	Suero fetal de ternero
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FHA	Hemaglutinina filamentosa purificada
FID	Detección de ionización de llama
FMDH	Formato deshidrogenasa
PF	Producto llenado
FPERT	Transcriptasa inversa mejorada co producto fluorescente
FTIR	Infrarrojo con transformada de Fourier
G6P	Gluconato-6-fosfato
G6P-DH	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
GC	Cromatografía de gas
GFC	Cromatografía por filtración de gas



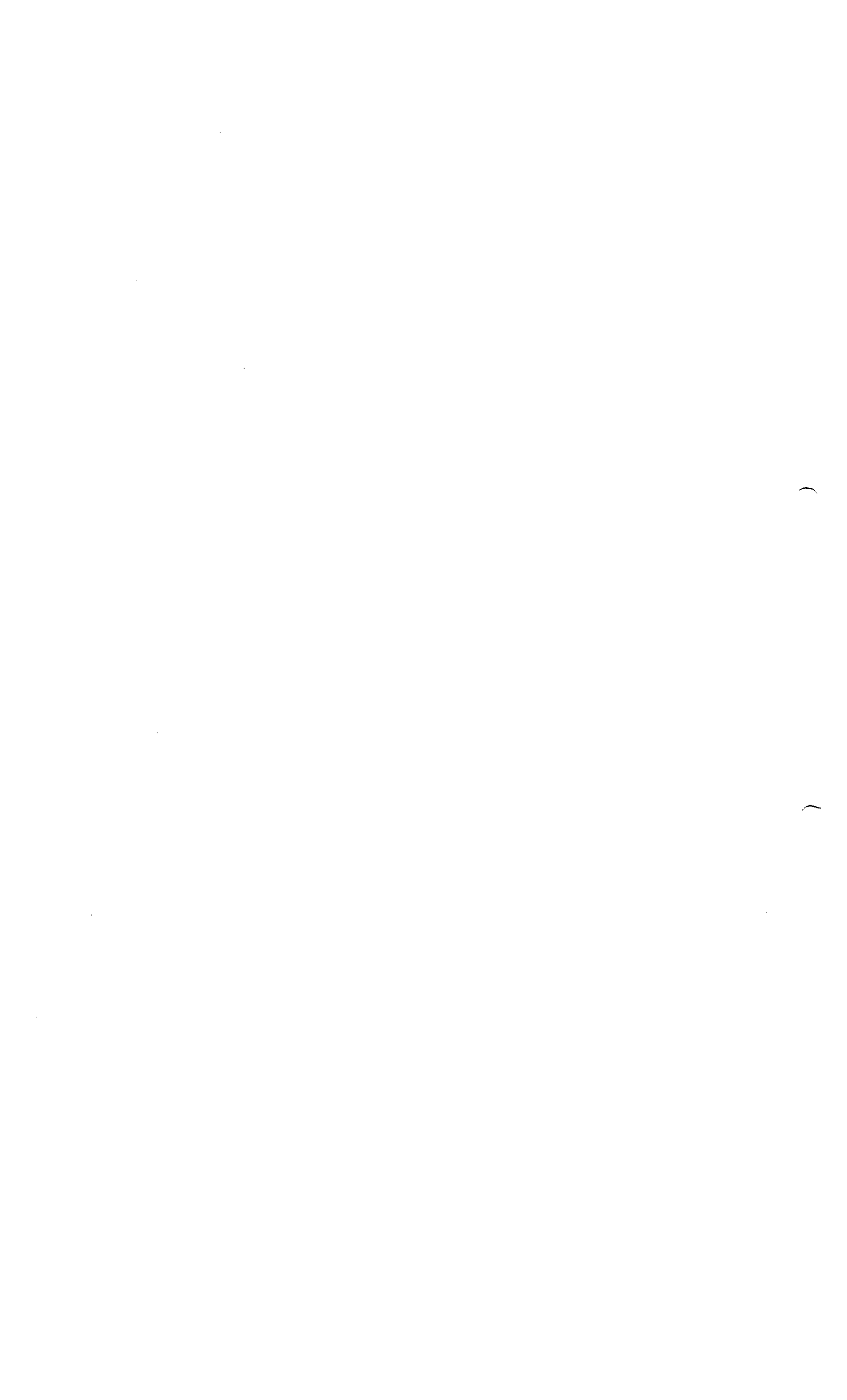


GLC	Cromatografía gas - líquido
GLDH	Glutamato - deshidrogenasa
GM	Grand Modèle
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
GPI	Glucosa fosfato isomerasa
GTA	Glutaraldehído
Prueba HA	Prueba de hemaglutinación
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B
HD	Dosis humana
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HK	Hexoquinasa
HLA	Antígeno de leucocito humano
HMW	Peso molecular alto
HPAEC-PAD	Cromatografía de intercambio aniónico de alta resolución - Detección amperométrica pulsada
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HPSEC/LS	Cromatografía líquida de exclusión por tamaño de alta resolución/dispersión de luz
HS	Sensibilización a la histamina
HSA	Actividad de sensibilización a la histamina
HXP	Hidroxiapatita
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
IDU	5-Iodo-2'desoxiuridina
IEC	Cromatografía de intercambio iónico
IEF	Enfoque isoelectrico
IF	Fluorescencia intrínseca
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IM	Intramuscular
IMD	Medio de "Institut Mérieux Diphtheria"
IPC	Control durante el proceso
IPV	Vacuna antipoliomielítica vero trivalente inactivada





IR	Infrarrojo
ISL	Lotes de siembra intermedia
ITC	Calorimetría de titulación isotérmica
UI	Unidad Internacional
IUDR	Yodo uracilo desoxirribosa
IVRP	Potencia relativa in vitro
kDa o Kd	Kilodalton
LAL	Lisado de amebocitos de Limulus
LALS	Detector de dispersión de luz láser
LC	Cromatografía líquida
LCM	Virus de la coriomeningitis linfocítica
LDH	Lactato deshidrogenasa
LMW	Peso molecular bajo
LPC	Lisofosfatidilcolina
LPS	Lipopolisacárido
Mab	Anticuerpo monoclonal
MAD	Desviación máxima permisible
MALDI	Ionización/desorción mediante láser asistida por matriz
MEM	Medio esencial mínimo
DLM	Dosis letal mínima
MLE	Marcy l'Etoile
MOI	Multiplicidad de infección
MOX	Metanol oxidasa
MS	Espectrometría de masas
MS/MS	Espectrometría de masas en tandem
MSL	Lote de siembra maestro
MTT	Metil tiazol tetrazolio
MW	Peso molecular
N/A	No se aplica
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducida
NADP	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducida

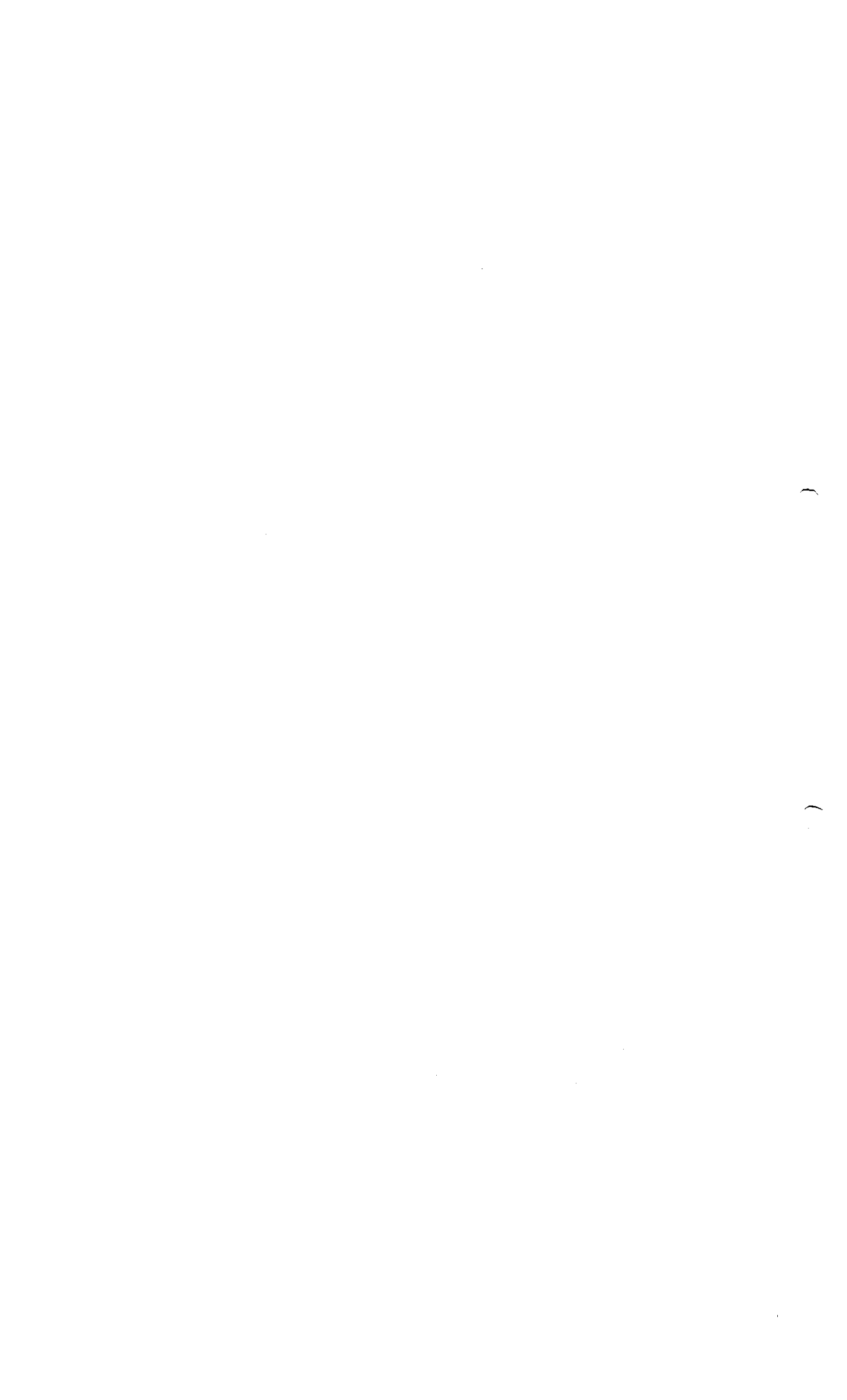


NHS	Hidroxisuccinimida
NIBSC	Instituto Nacional de Normas y Controles Biológicos
NIST	Instituto Nacional de Normas y Tecnologías de los Estados Unidos de América
NVR	Residuos no volátiles
DO	Densidad óptica
ODA	Ortodianisidina
OOS	No cumple las especificaciones
OPD	Fenilendiamina
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PC	Fosfatidilcolina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDA	Asociación de Medicamentos Parenterales
PDL	Nivel de duplicación de la población
PDT	Toxoides diftérico purificado
PE	Fosfatidiletanolamina
Pediacel	DTaP-IPV-PRP-T (combinación totalmente líquida: vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina [acelular, de 5 componentes], poliomielitis y <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b)
PEG	Polietilenglicol
Pentaxim/Pentavac	DTacP-IPV//Hib (combinación reconstituida : vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina [acelular, de 2 componentes], poliomielitis y <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo b)
PERT	Transcriptasa inversa mejorada con el producto
PGD	Fosfoglutonato deshidrogenasa
Ph. Eur.	Farmacopea Europea
PI	Fosfatidilinositol
PM	Petit Modèle
PMKC	Células primarias de riñón de mono
PMS	Metosulfato de fenazina
ppm	Partes por millón
PRN	Pertactina
PRP	Fosfato de polirribosil ribitol





PRP-AH	Hidracida de ácido adípico activada-PRP
PRP-T	Fosfato de polirribosil ribitol conjugado a proteína tetánica (polisacárido de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b conjugado a proteína tetánica)
PS	Fosfatidilserina
PT	Toxoide pertúsico
PTP	Proteína tetánica purificada
PTT	Toxoide tetánico purificado
PTxd	Toxoide pertúsico purificado
PVDF	Fluoruro de polivinilideno
Q	Quadrupole
QC	Control de Calidad
QL	Límite de cuantificación
RALS	Dispersión de la luz en ángulo recto
RB	Rhein Biotech
ADNr	ADN recombinante
Rh	Radio hidrodinámico
IR	Índice de refracción
RIE	Inmunolectroforesis por método en cohete
RIV	RIJKS Instituut voor de Volksgezondheid
ARN	Ácido ribonucleico
rpm	Revoluciones por minuto
FRR	Factor de respuesta relativo
RSE	Endotoxina estándar de referencia
RT	Transcriptasa inversa
RU	Unidad de resonancia
SD	Desviación estándar
SDS-PAGE	Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio
SEM	Microscopía electrónica de barrido
SO	Cepa original
SOP	Procedimiento de funcionamiento resumido
SPR	Resonancia de plasmón superficial
Medio de SS-SAT	Medio de Stainer y Scholte-SAT



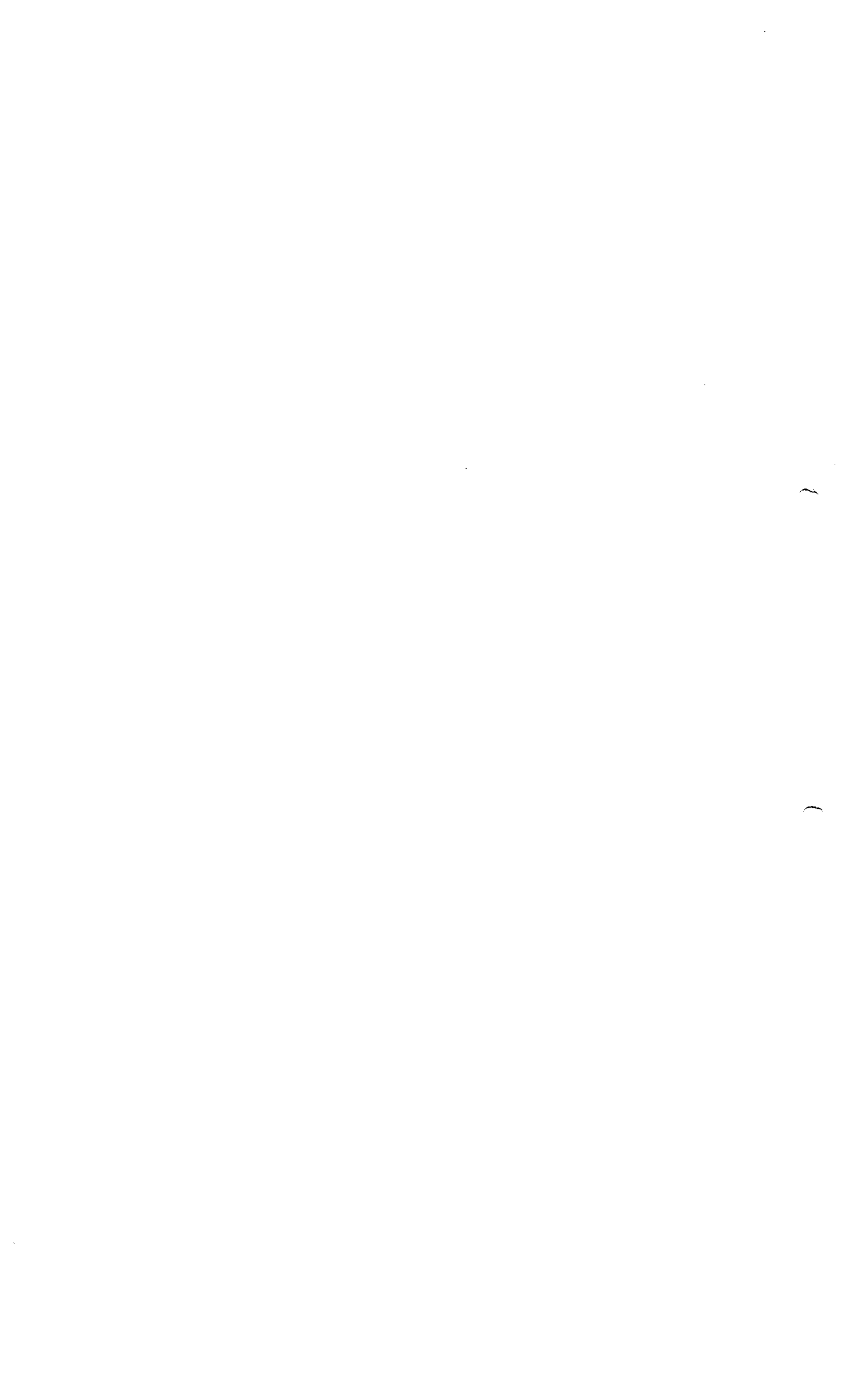


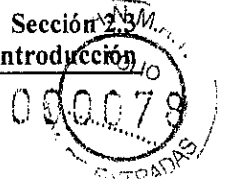
SV40	Virus simio 40
TAE	Tris, acetato, EDTA
TBE	Tris, tampón, EDTA
prueba TCA	Prueba tricloroacética
TCT	Contenido de citotoxina traqueal
TDA	Sistema de detección triple
TE	Tris-EDTA
TEM	Microscopía electrónica de transmisión
Tetracoq	DTwP-IPV (vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina [célula completa] y poliomielitis)
Tetraxim/Tetravac	DTacP-IPV (vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina [acelular, de 2 componentes] y poliomielitis)
TFA	Ácido trifluoroacético
TFMS	Ácido sulfónico trifluorometano
TLC	Cromatografía en capa fina
TNBS	Ácido trinitrobenceno sulfónico
TOC	Carbono orgánico total
TOF	Tiempo de vuelo
TRIS	Hidroximetil aminometano
TRS	Serie de informes técnicos
TSA	Agar de tripcasa de soja
TSB	Caldo de tripcasa de soja
EET	Encefalopatía espongiiforme transmisible
TT	Toxina tetánica
TTC	Umbral de preocupación toxicológica
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV	Ultravioleta
VDR	Val de Reuil
WCL	Banco de células de trabajo
WFI	Agua para inyectables
OMS	Organización Mundial de la Salud
WSL	Lote de siembra de trabajo





YCB	Base de carbono de levadura
YNB	Base de nitrógeno de levadura
YPD	Extracto de levadura/Peptona/Dextrosa





## 1 Introducción

### 1.1 Nombre registrado

Hexaxim

### 1.2 Nombre no registrado o nombre común

Vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina (de componentes acelulares), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b (adsorbida)

### 1.3 Nombre de la Farmacopea Europea

Vacuna conjugada contra difteria, tétanos, tos ferina (de componentes acelulares), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y *Haemophilus influenzae* tipo b (adsorbida)

### 1.4 Nombre de la compañía

Sanofi Pasteur

### 1.5 Forma de dosificación

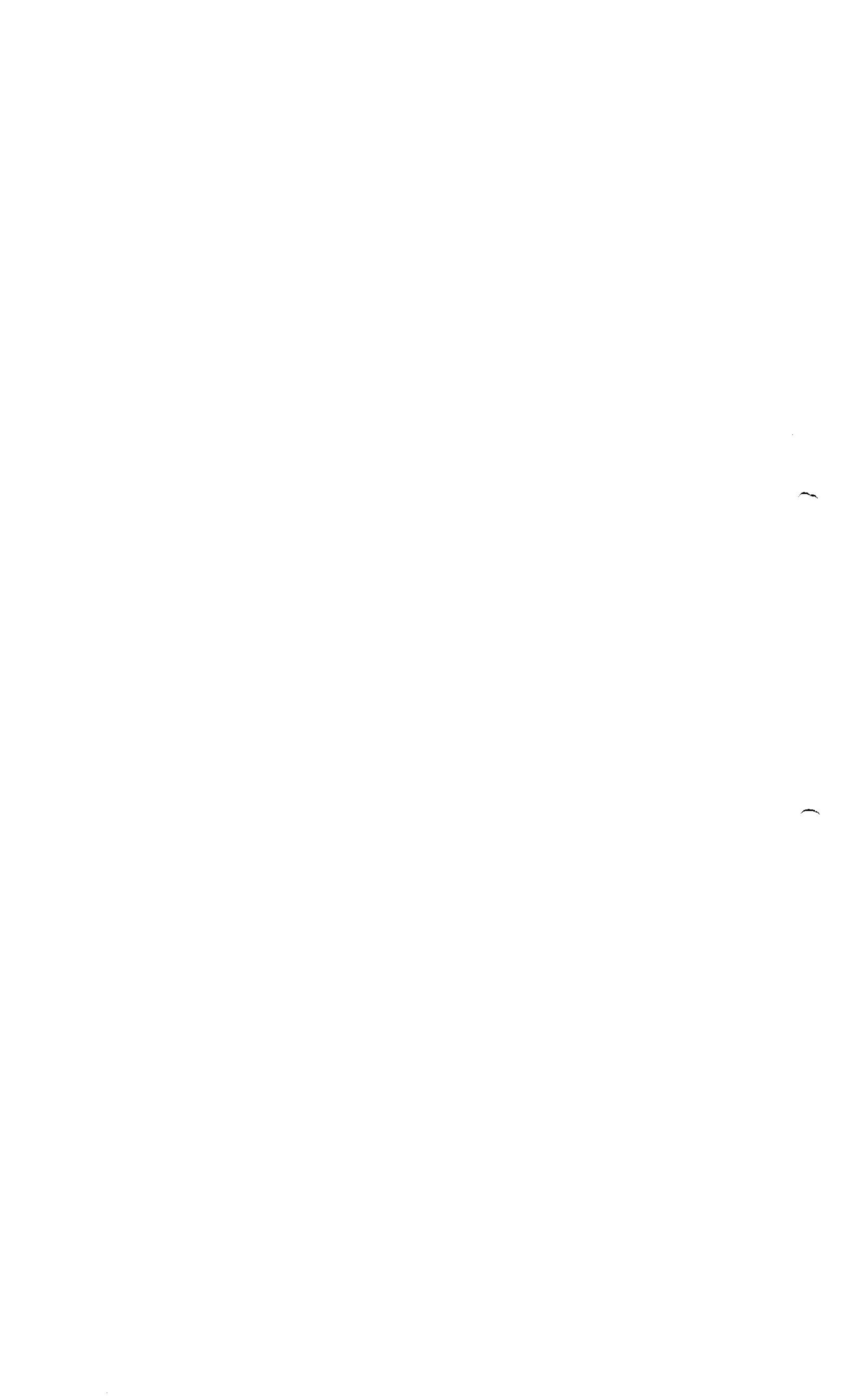
Suspensión inyectable en jeringa prellenada o en vial monodosis

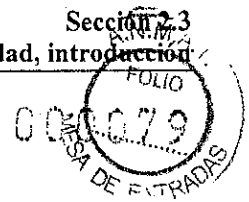
### 1.6 Potencia

Toxoide diftérico no inferior a 20 UI (30 Lf), toxoide tetánico no inferior a 40 UI (10 Lf), 25 µg de toxoide pertúsico, 25 µg de hemaglutinina filamentosa, 10 µg de antígeno de superficie de la hepatitis B, vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) con 40 unidades de antígeno D (UD) de los serotipos tipo 1 (Mahoney), 8 UD de tipo 2 (MEF-1), 32 UD de tipo 3 (Saukett), y 12 µg de polisacárido (fosfato de polirribosil ribitol) de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado a 18-30 µg de proteína tetánica (PRP-T)

### 1.7 Vía de administración

Inyección intramuscular



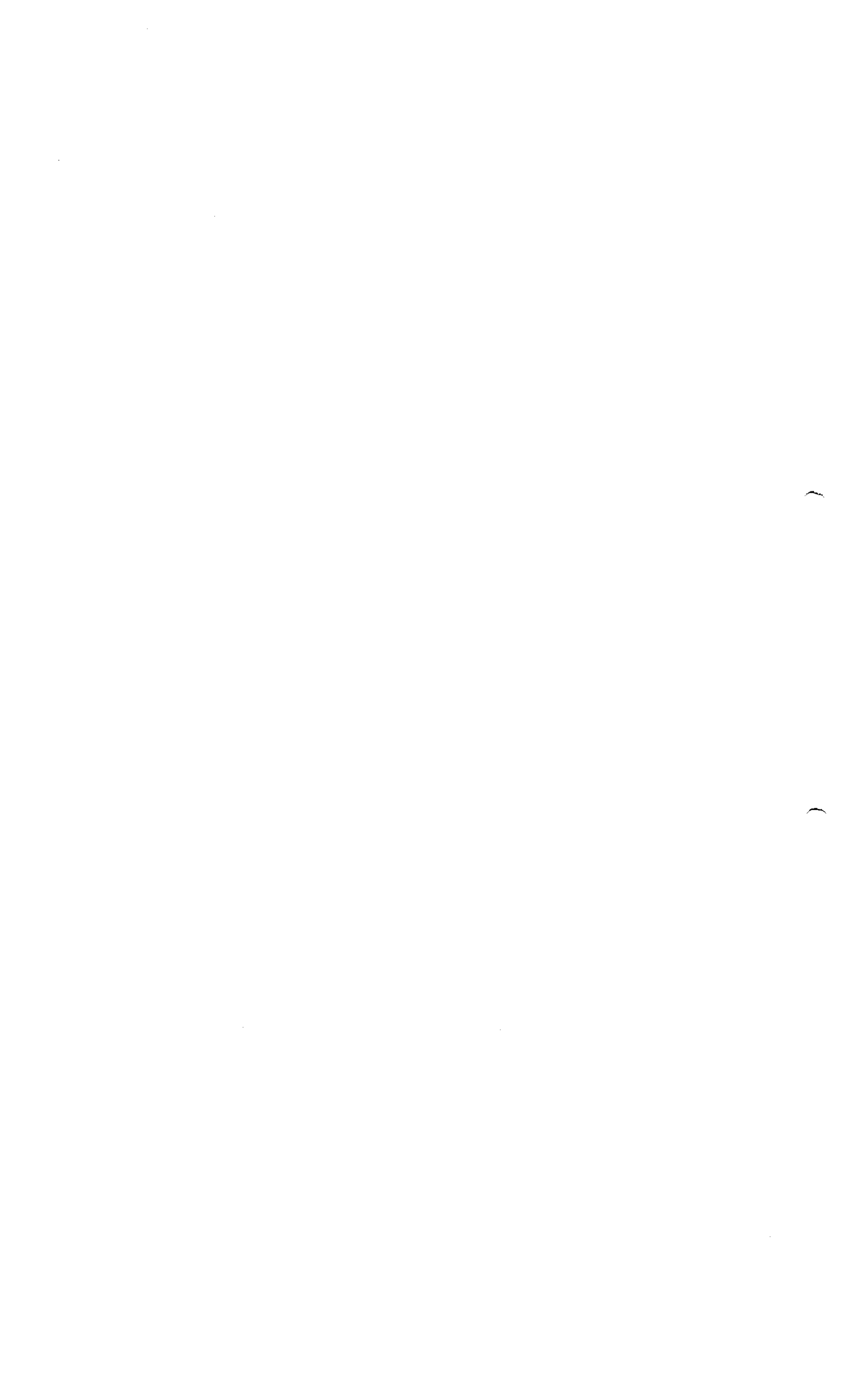


### 1.8 Indicaciones

Hexaxim está indicado para la vacunación primaria y de refuerzo de lactantes desde las seis semanas de edad contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B, la poliomielitis y las infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, como meningitis, septicemia, celulitis, artritis, epiglotitis, neumopatía y osteomielitis.









## Sección 3.2.P.7 - Sistema de cierre del envase

### Índice

Lista de tablas .....	2
<b>1 Componentes de acondicionamiento primario .....</b>	<b>3</b>
1.1 Identidad de los materiales de construcción .....	3
1.2 Especificaciones .....	3
1.2.1 Jeringa sin aguja .....	3
1.2.2 Tapón-émbolo .....	4
1.2.3 Capuchón .....	4
1.2.4 Vial de vidrio .....	4
1.2.5 Tapón .....	5
1.2.6 Tapa .....	5
<b>2 Datos técnicos.....</b>	<b>6</b>





### Lista de tablas

Tabla 1: Identidad del material de construcción.....	3
Tabla 2: Especificaciones de la jeringa sin aguja.....	3
Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo.....	4
Tabla 4: Especificaciones del capuchón.....	4
Tabla 5: Especificaciones del vial de vidrio de tipo I.....	4
Tabla 6: Especificaciones del tapón.....	5
Tabla 7: Especificaciones de la tapa.....	5
Tabla 8: Referencia cruzada con los datos técnicos.....	6

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

## 1 Componentes de acondicionamiento primario

### 1.1 Identidad de los materiales de construcción

Los sistemas de cierre de los envases consisten en:

- Una jeringa monodosis de vidrio sin aguja con un tapón-émbolo y un capuchón;
- O un vial de vidrio monodosis con tapón y tapa.

**Tabla 1: Identidad del material de construcción**

Componente	Material de construcción
Jeringa sin aguja*	Vidrio de tipo I, 1 mL
Tapón-émbolo	Elastómero: halobutilo
Capuchón	Elastómero: halobutilo
Vial	Vidrio de tipo I, 2 mL
Tapón	Elastómero: halobutilo
Tapa	Partes de aluminio y polipropileno

\* La jeringa se suministra, como máximo, con dos agujas estériles de acero inoxidable de un solo uso.

### 1.2 Especificaciones

Las pruebas que se describen a continuación son realizadas por el proveedor (conformidad del certificado de análisis) y/o internamente (realizadas por la compañía) y/o por los subcontratistas.

#### 1.2.1 Jeringa sin aguja

Las especificaciones de las jeringas se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2: Especificaciones de la jeringa sin aguja**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación
Resistencia hidrolítica	Ph. Eur. 3.2.1, edición actual	≤ 1,8 mL HCl 0,01 M
Inspecciones visuales	Interno	Cumple
Revisiones de dimensión	Interno	Cumple con los dibujos Dimensión principal A: 46,2-47,2 mm
Revisiones funcionales	Interno	Cumple





### 1.2.2 Tapón-émbolo

Las especificaciones para el tapón-émbolo se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación
Fisicoquímica	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual
Inspecciones visuales	Interno	Cumple
Revisiones de dimensión	Interno	Cumple con los dibujos Dimensión principal A: 9,0-9,5 mm Dimensión principal B: 7,6-8,7 mm

### 1.2.3 Capuchón

Las especificaciones del capuchón se presentan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Especificaciones del capuchón**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación
Fisicoquímica	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual	Ph. Eur. 3.2.9, edición actual
Inspecciones visuales	Interno	Cumple
Revisiones de dimensión	Interno	Cumple con los dibujos Dimensión principal A: 9,8-10,3 mm Dimensión principal B: 8,5-10,0 mm

### 1.2.4 Vial de vidrio

Las especificaciones del vial de vidrio se presentan en la Tabla 5.

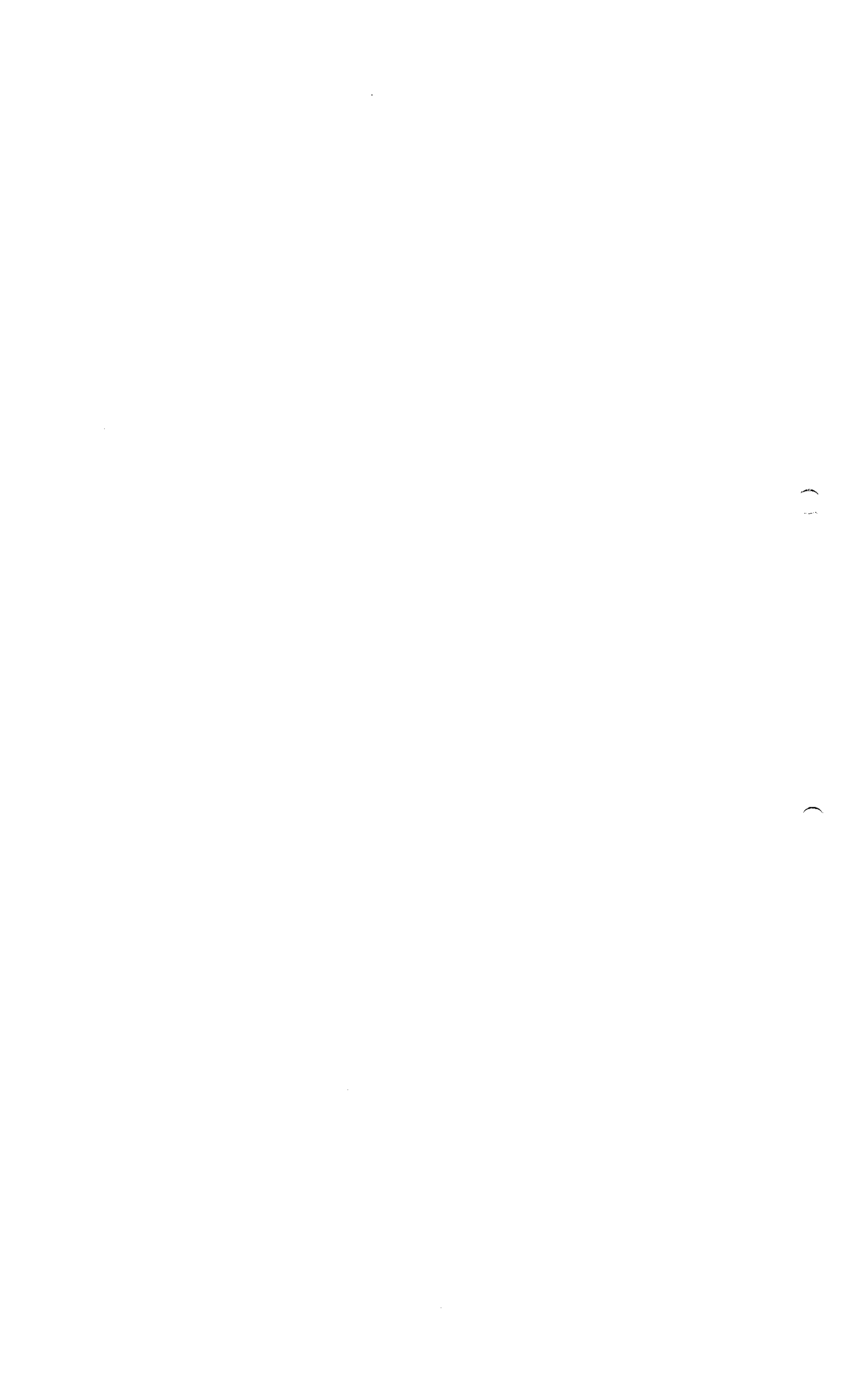
**Tabla 5: Especificaciones del vial de vidrio de tipo I**

Pruebas	Métodos	Criterios de aceptación
Resistencia hidrolítica	Ph. Eur. 3.2.1, edición actual Prueba de superficie	≤ 1,3 mL HCl 0,01 M
Inspecciones visuales	Interno	Cumple
Revisiones de dimensión	Interno	Cumple con los dibujos Dimensión principal A: 13,25-15,25 mm Dimensión principal B: 31,4-32,6 mm
Revisiones funcionales	Interno	Cumple

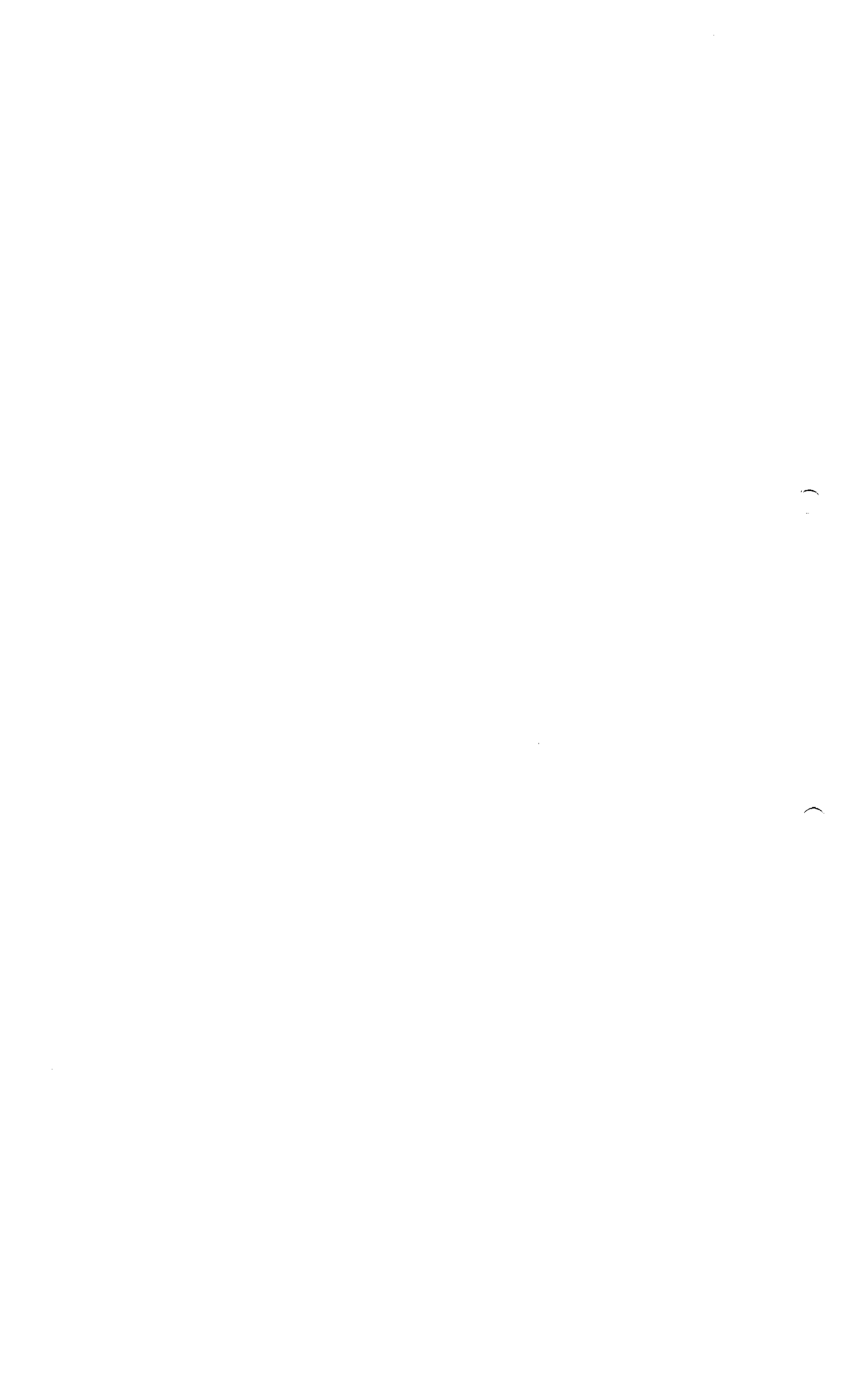
(1)

(1)

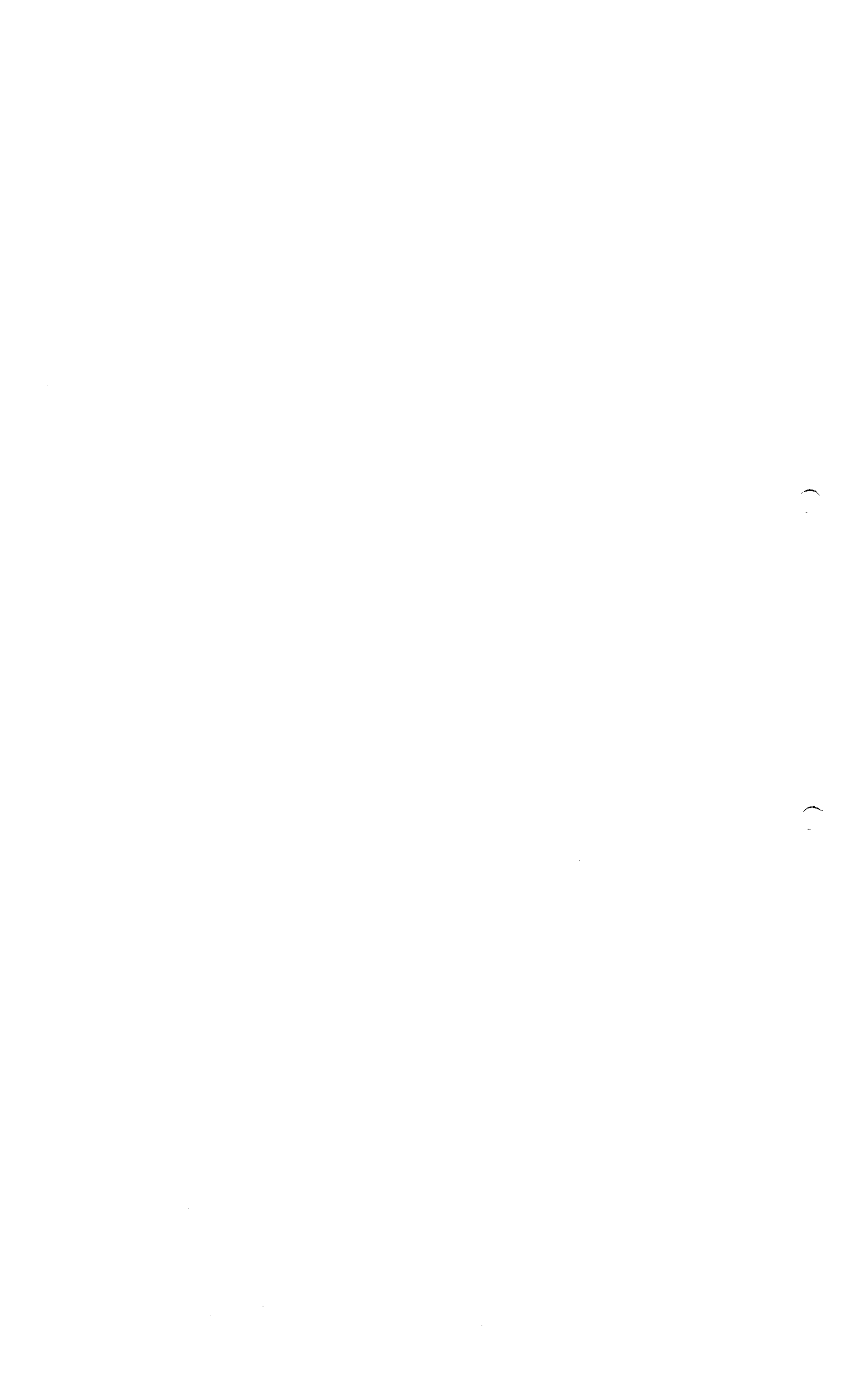


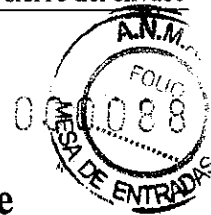








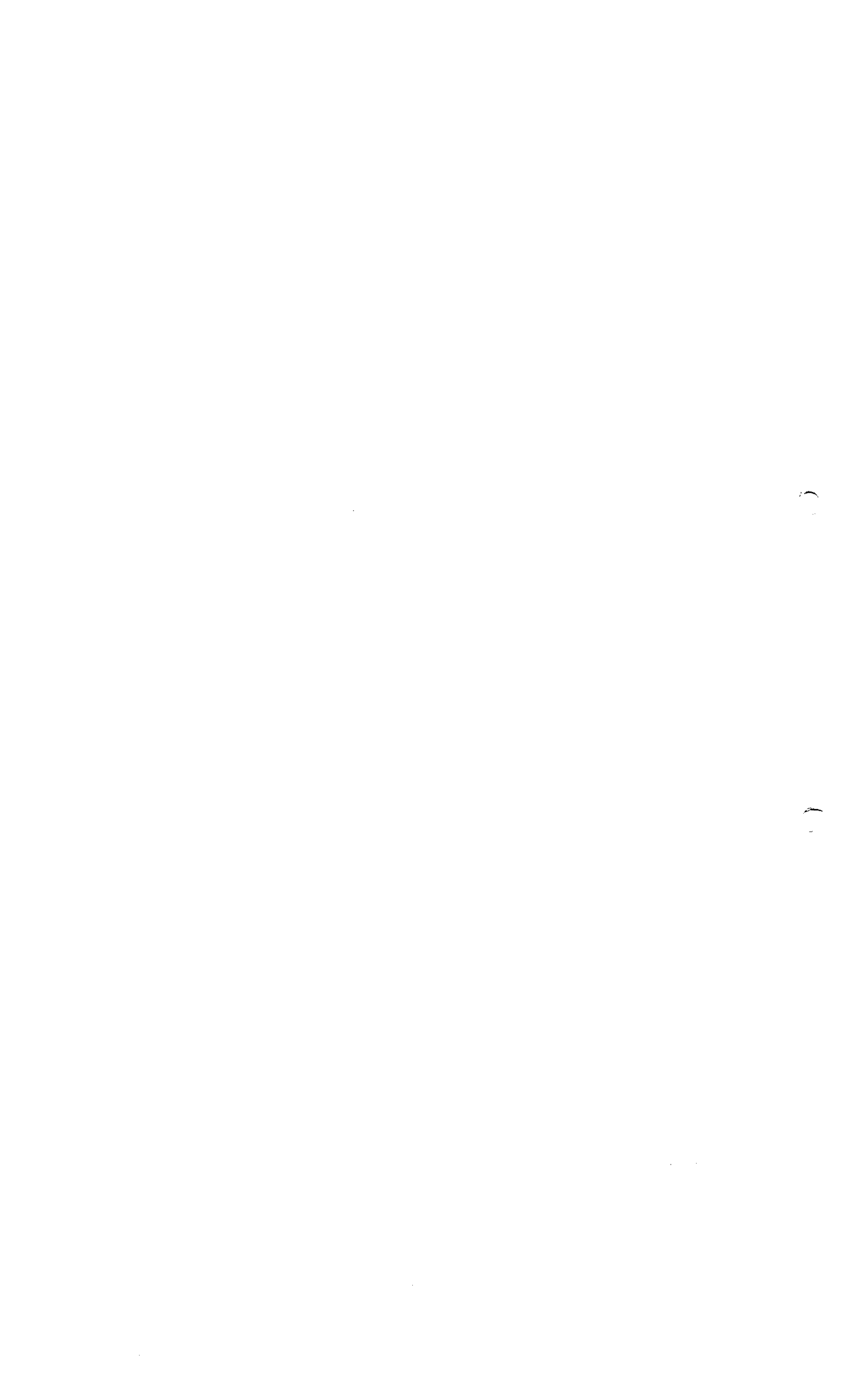




## Sección 3.2.P.2.4 - Sistema de cierre del envase

### Índice

Lista de tablas .....	2
<b>1 Desarrollo del sistema de cierre del envase.....</b>	<b>3</b>
1.1 Metodología .....	3
1.2 Resultados .....	3
1.3 Discusión.....	7
1.4 Conclusión .....	7
<b>2 Estudio de compatibilidad .....</b>	<b>7</b>
2.1 Presentación en jeringa .....	8
2.1.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea .....	8
2.1.2 Estudios de sustancias extraíbles.....	9
2.1.2.1 Análisis de los datos.....	9
2.1.2.2 Evaluación toxicológica y conclusión.....	10
2.2 Presentación en vial .....	10
2.2.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea .....	10
2.2.2 Estudios de sustancias extraíbles.....	12
2.2.2.1 Análisis de los datos.....	12
2.2.2.2 Evaluación toxicológica y conclusión.....	13
2.3 Estudio de estabilidad .....	13
2.4 Conclusión general.....	13





### Lista de tablas

Tabla 1: Resultados de estabilidad de la adsorción del HBsAg en los lotes experimentales de producto farmacéutico ..... 4

Tabla 2: Resultados de estabilidad del PRP no adsorbido en los lotes experimentales de producto farmacéutico ..... 5

Tabla 3: Resultados de estabilidad de la despolimerización del PRP en los lotes experimentales de producto medicinal ..... 6

Tabla 4: Resultados de las pruebas llevadas a cabo en el capuchón y en el tapón-émbolo de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9 ..... 8

Tabla 5: Concentraciones calculadas de compuestos detectados en el capuchón de clorobromobutilo ..... 9

Tabla 6: Concentraciones calculadas de compuestos detectados en el tapón-émbolo de bromobutilo (con un tratamiento de fluoropolímero)..... 9

Tabla 7: Resultados de las pruebas químicas llevadas a cabo en el tapón de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9 ..... 10

Tabla 8: Resultados de las pruebas funcionales llevadas a cabo en el tapón de conformidad con Ph. Eur. 3.2.9; lote 628001 ..... 12

Tabla 9: Concentraciones calculadas de elementos detectados en el tapón de bromobutilo (con un tratamiento de fluoropolímero)..... 12

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





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

## 1 Desarrollo del sistema de cierre del envase

La vacuna Hexaxim se presenta en viales y jeringas sin aguja, de vidrio, monodosis.

Con base en su experiencia en vacunas, sanofi pasteur seleccionó en un primer momento materiales de acondicionamiento primario utilizados de manera habitual en sus vacunas pediátricas combinadas:

- Envase de vidrio (viales y jeringas) de tipo I;
- Cierres elastoméricos: capuchón de clorobromobutilo y tapón-émbolo de clorobromobutilo o clorobutilo para las jeringas, y tapón de clorobutilo para los viales. Estos cierres elastoméricos estaban tratados con silicona.

Por consiguiente, estos componentes de acondicionamiento primario se utilizaron para acondicionar los lotes con la formulación inicial de Hexaxim.

Como se indica en la sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico, la formulación inicial ha sido mejorada. Durante el desarrollo de la formulación mejorada, se decidió probar un tapón-émbolo/tapón más inerte de elastómero de bromobutilo con un tratamiento (recubrimiento) de fluoropolímero. El tipo de vidrio es el mismo.

### 1.1 Metodología

Se evaluaron los beneficios de utilizar un tapón-émbolo/tapón de bromobutilo recubierto de fluoropolímero a lo largo del tiempo en comparación con un tapón de clorobutilo tratado con silicona.

Como se indica en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración, los datos de estabilidad generados por los lotes con la formulación inicial han demostrado que solo dos atributos de calidad evolucionan a lo largo del tiempo: el nivel de adsorción de hepatitis B y el PRP despolimerizado. Así pues, se estudió el impacto que el uso de un tapón-émbolo/tapón de bromobutilo tratado con fluoropolímero tendría sobre estos dos parámetros. También se integró en el estudio la adsorción de PRP.

Esta evaluación se llevó a cabo a escala reducida (555 mL) en lotes preparados con la formulación mejorada y llenados en viales. Estos lotes se describen en la sección 3.2.P.2.2 Producto farmacéutico. Los datos de estabilidad de los lotes con la formulación mejorada llenados en viales con tapones de bromobutilo tratado con fluoropolímero se compararon con los de un lote con la formulación mejorada llenado específicamente en viales con tapones de clorobutilo tratados con silicona.

### 1.2 Resultados

Los resultados obtenidos en los tres lotes experimentales con formulación mejorada se presentan en la tabla 1, en la tabla 2 y en la tabla 3.



Tabla 1: Resultados de estabilidad de la adsorción del HBsAg en los lotes experimentales de producto farmacéutico

Lote	Tapón de clorobutilo tratado con silicona										
	T0	A +5 °C					A +25 °C				
		7 días	14 días	1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	1 mes	2 meses	
Formulación mejorada n.º BBo 09-50	97 %	98 %	94 %	91 %	82 %	66 %	79 %	72 %	62 %	56 %	
Lote	Tapón de bromobutilo tratado con fluoropolimero										
	T0	A +5 °C					A +25 °C				
		7 días	14 días	1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	1 mes	2 meses	
Formulación mejorada n.º BBo 09-50	97 %	96 %	95 %	93 %	87 %	77 %	80 %	77 %	70 %	65 %	
Formulación mejorada n.º BBo 09-51	>98 %	96 %	96 %	94 %	89 %	76 %	84 %	81 %	69 %	70 %	
Formulación mejorada n.º BBo 09-52	98 %	96 %	96 %	96 %	90 %	80 %	85 %	82 %	79 %	73 %	

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303350

