

Prueba	Ph. Eur. / Métodos	Etapa	Prueba de liberación o caracterización
tos ferina	Desafío bacteriano en ratones		caracterización
Inmunogenicidad contra la poliomielitis	Ph. Eur. 2.7.20 Prueba de inmunogenicidad en ratas	Producto final a granel	Prueba de caracterización
Inmunogenicidad contra <i>Haemophilus</i>	Método interno Prueba de inmunogenicidad en ratones	Producto final a granel	Prueba de caracterización
Potencia de hepatitis B	Ph. Eur. 2.7.15 Prueba de inmunogenicidad en ratones	Producto final a granel	Prueba de caracterización

Una de las limitaciones para el desarrollo de nuevas vacunas combinadas es el posible problema de las interferencias antigénicas que podrían producirse cuando se mezclan diferentes antígenos en la misma formulación. Estas competencias antigénicas se deben controlar y limitar para garantizar que todos los componentes activos de las vacunas combinadas inducen una respuesta inmunitaria protectora satisfactoria.

Se dispuso un modelo murino preclínico para analizar la interferencia antigénica entre el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica (PRP-T) cuando se administraban solos, combinados o incluidos en la vacuna combinada Hexaxim. Se seleccionaron HBsAg y PRP-T porque la vacuna Hexaxim contiene una fuente nueva de HBsAg y porque se había informado que ambos antígenos eran más sensibles a las interferencias antigénicas (1) (2) (3) (4) (5).

Los objetivos de este estudio preclínico eran evaluar:

- el efecto del hidróxido de aluminio sobre las respuestas inmunitarias de HBsAg y PRP-T,
- una posible competencia antigénica entre los antígenos HBsAg y PRP-T,
- la polarización y persistencia de las respuestas inmunitarias inducidas por ambos antígenos.

Para llevar a cabo este estudio, se prepararon lotes experimentales a escala de laboratorio con la formulación inicial de la vacuna. La descripción de los lotes está disponible en el informe del estudio F.IM.TAN002.Ms.

2 Farmacodinamia primaria

Los métodos utilizados para evaluar la potencia de los diferentes antígenos se describen a continuación. Se probó la potencia de los seis antígenos en cuatro lotes de la formulación para comercialización de Hexaxim: tres lotes de consistencia de 250 L utilizados en un estudio clínico y un lote de 50 L utilizado en un estudio toxicológico como se describe en la tabla 2.

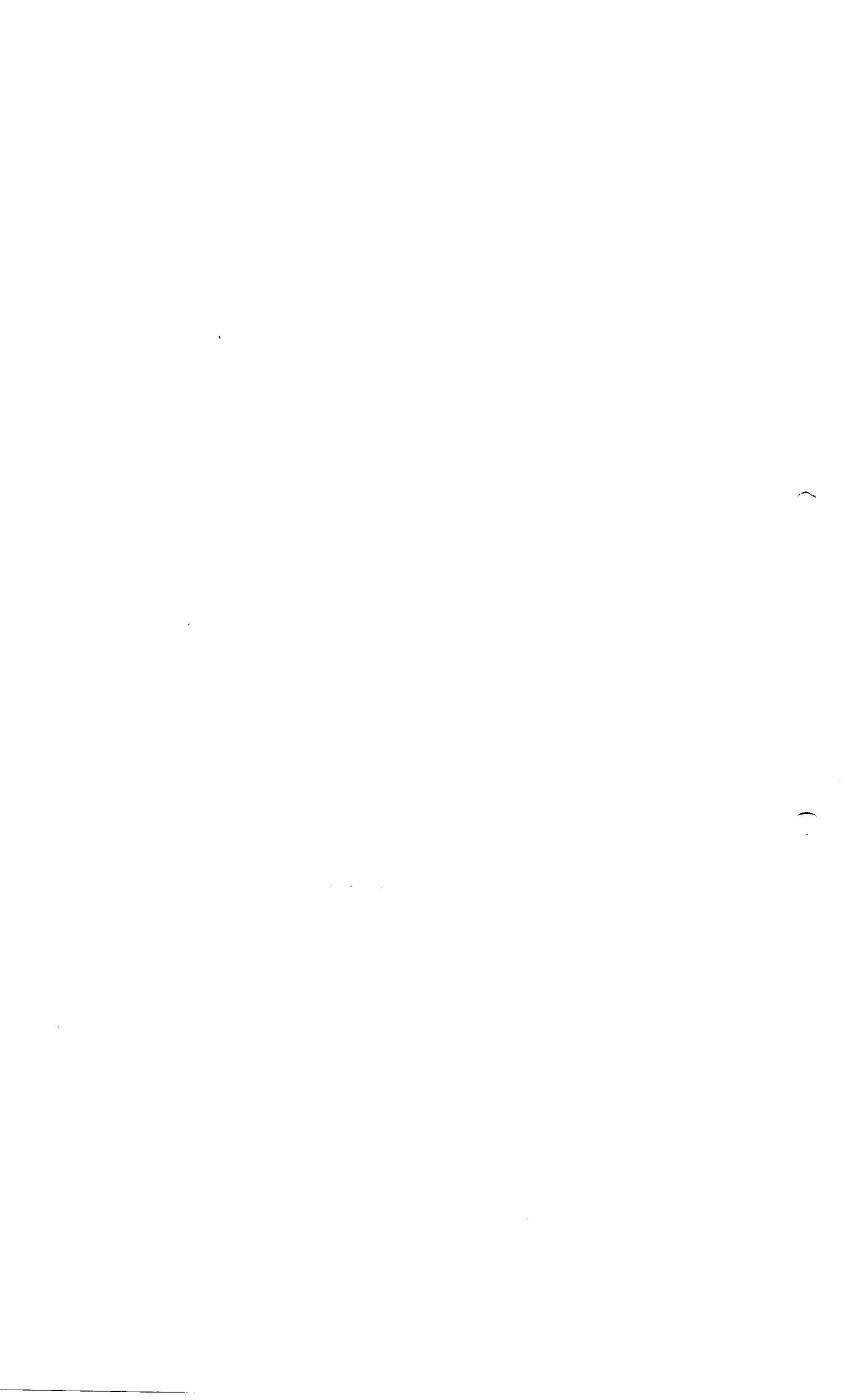




Tabla 2: Descripción de los lotes de Hexaxim utilizados para la evaluación de inmunogenicidad de los antígenos

Elaboración del producto final a granel		Elaboración del producto llenado			
Número de lote	Fecha	Número de lote	Envase	Fecha	Estudio
IND09014 (50 litros)	10 de junio de 2009	-	-	-	Estudio intramuscular de dosis repetidas en conejos HXI.RDRb09/03
FDV01398 (250 litros)	04 de noviembre de 2009	S4312	Vial	08 de febrero de 2010	Estudio de consistencia de fase III A3L24
FDV01416 (250 litros)	18 de noviembre de 2009	S4313	Vial	09 de febrero de 2010	Estudio de consistencia de fase III A3L24
FDV01420 (250 litros)	02 de diciembre de 2009	S4314	Vial	10 de febrero de 2010	Estudio de consistencia de fase III A3L24

Todas las pruebas se resumen la sección 2.6.3. Resumen tabulado de farmacología.

2.1 Potencia diftérica en cobayos

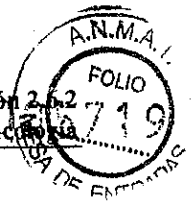
El método descrito en esta sección cumple con lo establecido por la Ph. Eur. en su monografía 2.7.6 según la Ph. Eur. 2067.

Los diferentes lotes de Hexaxim se someten a prueba mediante un análisis de desafío intradérmico para determinar la potencia del toxoide diftérico en comparación con la vacuna de referencia. Este método de ensayo se utiliza para las pruebas de control de rutina de los lotes y pretende evaluar la protección que proporciona la vacuna contra la actividad dermonecrotica de la toxina diftérica inyectada por vía intradérmica en el cobayo.

Se inmuniza por vía subcutánea a grupos de ocho cobayos (Dunkin-Hartley) con 1,0 mL de la dilución asignada de la vacuna analizada o de la vacuna de referencia. La vacuna de referencia es una referencia internacional, una vacuna de toxoide diftérico adsorbido de la EDQM. Se selecciona un grupo de cinco cobayos como controles no inmunizados. En el día 0, los cobayos recibieron la dilución de las vacunas con una dilución doble que variaba entre 6 UI/mL y 0,75 UI/mL. En el día 28, todos los animales son sometidos a una prueba de desafío con al menos 0,0512 Lf /0,2 mL de toxina diftérica y cada uno de los animales del grupo de control recibe una de las cinco diferentes dosis de la toxina de desafío. Se observan los lugares de la inyección 48 horas después del desafío y se registra la aparición de eritema o necrosis. Su aparición se registra como positiva e indicaba que los animales no estaban protegidos, mientras que su ausencia reflejaba la protección de los animales. Se utilizan métodos estadísticos adecuados para calcular la potencia de la vacuna de prueba en comparación con la vacuna de referencia.

El criterio de aceptación basado en la evaluación estadística de la respuesta inmunitaria es que la actividad no debe ser inferior a 30 UI por cada dosis humana única de 0,5 mL y que el límite





inferior de confianza ($p = 0,95$) no debe ser inferior a 20 UI de toxoide diftérico por dosis, en comparación con el estándar de referencia de la difteria.

Se determinaron los resultados del ensayo de potencia contra la difteria en cobayos de 42 (34-52) UI, 57 (43-82) UI, 76 (57-113) UI y 41 (28-58) UI respectivamente para los lotes de PFAG FDV01398, FDV01416, FDV01420 e IND09014.

2.2 Potencia tetánica en ratones

El método descrito en esta sección cumple con lo establecido por la Ph. Eur. en su monografía 2.7.8 según la Ph. Eur. 2067.

Se evalúa la potencia de la vacuna tetánica mediante determinación de la dosis que protegía a la mitad de los animales (ED_{50}) después de un desafío con una dosis paralizante de toxina tetánica administrada por vía subcutánea. Esta vacuna de prueba se compara con una vacuna de referencia internacional (vacuna de toxoide tetánico adsorbido) para conseguir la misma protección y fue estandarizada en UI.

En el día 0, grupos de 16 ratones hembra Swiss OF1 son inmunizados por vía subcutánea con una dosis de la vacuna de referencia con una dilución doble que varía entre 10 UI/mL y 1,25 IU/mL y se realizan dos diluciones de la vacuna de prueba para obtener una titulación de 10 UI/mL (menos de 0,5 mL). Se selecciona un grupo de cinco ratones como ratones no inmunizados. Veintiocho días después de la vacunación, todos los ratones son sometidos a una prueba de desafío con la toxina tetánica con 50 dosis paralizantes 50 (50PD50) por inyección subcutánea. El grupo de 5 ratones no inmunizados recibe una dilución de la solución de toxina para determinar la actividad de la toxina por inyección subcutánea. Luego, los ratones se observan durante los cuatro días siguientes para puntuar los síntomas que aparecen debido al desafío. Los síntomas se clasifican en cinco categorías desde los menos graves (T1) hasta los más graves (T5). La potencia de la vacuna de prueba se expresa en UI/dosis y se calcula con relación al estándar de referencia del tétanos (vacuna tetánica adsorbida de la EDQM).

El criterio de aceptación basado en la evaluación estadística de la respuesta inmunitaria es que el límite inferior de confianza ($p = 0,95$) no debe ser inferior a 40 UI de toxina tetánica por dosis, en comparación con el estándar de referencia del tétanos. Este criterio de aceptación está definido por la monografía 2067.

Se determinaron los resultados del ensayo de potencia del tétanos en ratones de 556 (280-853) UI, 584 (413-795) UI y 705 (485-1017) UI respectivamente para los lotes de PFAG FDV01398, FDV01416, FDV01420. La potencia del tétanos del lote IND09014 se determinó con el método de letalidad anterior que fue sustituido por la Ph. Eur. y da resultados comparables, esto es, 893 (584-1243).



2.3 Inmunogenicidad contra tos ferina en ratones

2.3.1 Inmunogenicidad contra tos ferina en ratones

Se evaluó la inmunogenicidad de ambos componentes de *B. pertussis* acelular (esto es, el toxoide pertúsico PTxd y la hemaglutinina filamentosa FHA) en ratones de conformidad con Ph. Eur. en su monografía 2.7.16 según Ph. Eur. 2067.

El objetivo de este ensayo es verificar la capacidad de la vacuna para inducir la formación de anticuerpos específicos en comparación con una vacuna de referencia (lote de Hexaxim) examinada en paralelo.

Se inmuniza a grupos de diez ratones Swiss hembra el día 0 con la vacuna de prueba, la vacuna de referencia o PBS como control negativo. Los ratones reciben 5 µg/0,5 mL de PTxd y FHA (1/5 de la dosis humana) por vía intraperitoneal y son sangrados el día 28 para medir por ELISA los anticuerpos séricos contra PTxd y FHA. Los títulos se expresan en unidades ELISA/mL (UE/mL).

El criterio de aceptación es que los títulos de anticuerpos anti-PTxd y anti-FHA inducidos por la vacuna de prueba no sean significativamente diferentes ($p = 0,95$) de los de la vacuna de referencia.

Todos los resultados para el toxoide pertúsico (PTxd) y para la hemaglutinina filamentosa (FHA) en ratones cumplían para los lotes FDV01398, FDV01416, FDV01420 e IND09014.

2.3.2 Actividad de la vacuna contra la tos ferina sobre el desafío bacteriano

La capacidad de la vacuna contra la tos ferina para proteger contra una infección pulmonar por *Bordetella pertussis* se evaluó tras un desafío intranasal en ratones y reflejaba la actividad de la vacuna. El estudio en animales se llevó a cabo para caracterizar este antígeno en Hexaxim.

Se inmunizó a 20 ratones Balb/c hembra por vía subcutánea 22 días antes (D-22) y 14 días después se les administró una dosis de refuerzo (D-8) antes del desafío (D0) con la vacuna de prueba o la vacuna de referencia como control positivo. Recibieron ¼ de la dosis humana bajo 125 µL. Un grupo de 20 ratones inyectados solamente con diluyente representó el control negativo.

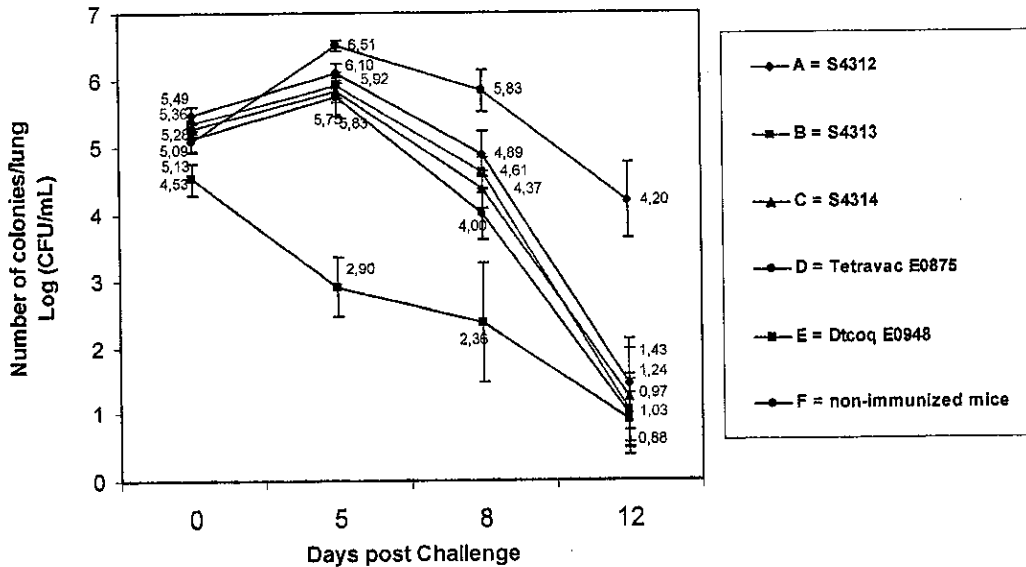
El D0, los ratones fueron sometidos a una prueba de desafío con 50 µL de suspensión bacteriana en fase virulenta por goteo en las fosas nasales. Se lleva a cabo una cinética de muestreo para extraer los pulmones el D0 + 2 h después del desafío, D5, D8 y D12. En cada momento de muestreo, se sacrificaron 5 ratones de cada grupo. Se llevaron a cabo recuentos bacterianos en los pulmones para estimar la protección conferida por la vacuna de prueba de Hexaxim en comparación con la vacuna de referencia (Tetravac/Tetraxim). Para validar la prueba se añadió un control interno al estudio en animales (DTcoq 0948).

Se compararon tres lotes de Hexaxim (S4312, S4313 y S4314) con Tetravac (lote n.º E0875) en los ratones. Como se muestra en figura 1, los recuentos de UFC (unidades formadoras de colonias) en los pulmones han mostrado que entre D0 y D5 después del desafío, la colonización se redujo ligeramente en los animales vacunados en comparación con los ratones no inmunizados. Las UFC en los pulmones disminuyeron aún más entre D5 y D8 y se habían reducido



drásticamente en casi cuatro veces entre D8 y D12. Este estudio en animales ha mostrado que los tres lotes de Hexaxim eran concordantes entre sí. Además, no hubo diferencias significativas entre las vacunas de prueba y la vacuna de referencia. Todos los grupos presentaron recuentos de UFC inferiores que los ratones no inmunizados, mostrando los efectos protectores de las vacunas en este modelo de desafío.

Figura 1: Recuentos bacterianos en los pulmones de ratones desafiados con *Bordetella pertussis* en el D0 después de dos vacunaciones en el D22 y en el D8 con las vacunas de prueba y la vacuna de referencia. Los análisis se llevaron a cabo en D0 + 2 horas, D5, D8 y D12



2.4 Inmunogenicidad contra la poliomiелitis en ratas

Según la Ph. Eur. 2.7.20, la potencia de las vacunas antipoliomiелíticas fue evaluada en el modelo animal de rata para el virus inactivado de la poliomiелitis (tipo 1, 2 y 3). Se midieron los niveles de anticuerpos en suero de ratas inmunizadas con la vacuna de referencia (Pediace) o con la vacuna combinada de prueba que contenía componentes de poliovirus inactivado.

Se inyectó por vía intramuscular a grupos de diez ratas Wistar hembra el día 0 con vacunas sin diluir o con tres diluciones de las vacunas, y se incluyeron cinco ratas en el grupo de control (animales no inyectados). Las ratas recibieron 1 mL (un grupo a 2 dosis humanas) o 0,5 mL de las diluciones de la vacuna de prueba que variaban entre una dosis humana y 1/16 de la dosis humana con una dilución doble. Fueron sangradas el D21 para evaluar la actividad neutralizadora de los anticuerpos séricos inducidos *in vitro*. Se determinaron las titulaciones séricas neutralizadoras por la protección que conferían a una línea celular hepática (Hep2) sensible al efecto citopático de un virus de desafío (virus Sabin) que provoca muerte celular. La monocapa celular superviviente fue teñida para realizar una lectura visual. Se calculó la potencia comparando el número de respondedores para la vacuna de prueba con el número de respondedores para la vacuna de

referencia. No se consideró que la potencia de la IPV de los cuatro lotes en unidades de protección/dosis fuera significativamente inferior que la de la vacuna de referencia. Los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de la potencia del poliovirus inactivado de cuatro lotes de Hexaxim en ratas

	FDV01398	FDV01416	FDV01420	IND09014
Potencia del poliovirus inactivado en ratas	Tipo 1: 0,7 Tipo 2: 0,6	Tipo 1: 0,5 Tipo 2: 0,5	Tipo 1: 0,6 Tipo 2: 1,2	Tipo 1: 1,3 Tipo 2: 0,9
Potencia relativa	Tipo 3: 1,9	Tipo 3: 1,6	Tipo 3: 3,1	Tipo 3: 1,2

2.5 Inmunogenicidad contra *Haemophilus* en ratones

Según la Ph. Eur., monografía 2067, la inmunogenicidad del PRP-T durante los estudios de desarrollo debe realizarse en animales y fue evaluada efectivamente en el modelo de ratón OF1 para fines de caracterización durante el desarrollo de la vacuna. La consistencia de los lotes de Hexaxim se demostró en este modelo animal. Según lo establecido en la Ph. Eur., esta prueba no se realizará de forma rutinaria.

Grupos de ocho ratones OF1 hembra fueron inyectados por vía subcutánea, en el D0 y en el D14, con 1/4 de la dosis humana por ratón de la vacuna de prueba y de la vacuna de referencia positiva (vacuna de *Haemophilus* conjugada Act HiB, sanofi pasteur). Un grupo de ocho ratones permaneció sin inmunizar como control negativo. Los ratones se sangran el D21 y las IgG antipolisacárido de *Haemophilu tipo b* se titulan por el método ELISA en el suero.

El criterio de aceptación es que no menos de la mitad de los ratones vacunados presenten una titulación no inferior a cuatro veces la del suero de control agrupado. Para cumplir, los lotes deben inducir una respuesta humoral en más de la mitad de los ratones.

Todos los ratones inmunizados con los diferentes lotes presentaron respuesta. Los lotes cumplieron el criterio de aceptación y se consideró que cumplían.

2.6 Potencia de hepatitis B en ratones

Se evaluó la inmunogenicidad del antígeno de superficie de la hepatitis B en ratones Balb/c midiendo la inducción de una respuesta humoral específica contra el HBsAg como prueba de caracterización. Este método sigue los lineamientos de Ph. Eur. 2.7.15 para el método *in vivo*.

Grupos de doce ratones recibieron una sola inyección por vía intraperitoneal de 1 mL de la vacuna diluida que iba de 1/40 HD (0,5 µg/mL) a 1/1280 HD (0,015625 µg/mL) con una dilución doble. Para cada animal, se midieron las respuestas de anticuerpos IgG anti-HBsAg producidas por ELISA en muestras de sangre extraídas el D42. El objetivo era determinar la dosis efectiva expresada en microgramos que permite la seroconversión del 50 % de los animales 42 días después de la inmunización (ED50). La potencia relativa se expresó en función de una vacuna de referencia (lote de Hexaxim).





Una vacuna de prueba era satisfactoria si el límite superior de confianza ($p = 0,95$) no era inferior a 1,0.

Los resultados de todos los lotes con ambas pruebas se presentan en la tabla 4. Los cuatro lotes de Hexaxim cumplían este criterio.

Tabla 4: Potencia de hepatitis B de cuatro lotes de Hexaxim en ratones

	Criterio de aceptación	Números de lote de Hexaxim			
		FDV01398	FDV01416	FDV01420	IND09014
Potencia de Hep B en ratones balb/c	≥ 1	1,210 (0,628 - 2,561)	1,164 (0,658 - 2,041)	1,171 (0,644 - 2,268)	1,461 (0,723 - 3,390)



2.7 Evaluación de la interferencia antigénica entre HBsAg y PRP-T

El objetivo de este estudio era investigar la posible interferencia antigénica de HBsAg y PRP-T mediante el seguimiento de la magnitud de la respuesta humoral producida contra cada antígeno.

Se inmunizó tres veces a diez grupos de diez ratones NMRI a intervalos de tres semanas por vía intramuscular con HBsAg solo, PRP-T solo o una mezcla de HBsAg y PRP-T. Se compararon las respuestas inmunitarias producidas por estos antígenos en presencia o ausencia de adyuvante de hidróxido de aluminio y en combinación o no con los demás antígenos de la vacuna (D, T, aP, IPV). Para este estudio se prepararon lotes técnicos con la formulación inicial. Las formulaciones de las vacunas aplicadas a todos los animales inmunizados fueron idénticas a la de la vacuna hexavalente, salvo para dos de los grupos a los que se les inyectó PRP-T o HBsAg por separado de todos los demás antígenos que contenían dos veces más hidróxido de aluminio (una dosis para cada lugar de la inyección). Se monitoreó la cinética de las repuestas de anticuerpos específicos IgG anti-HBsAg y anti-PRP-T a lo largo de un período de 16 semanas.

Como se ilustra en la figura 2 y en la figura 3, los resultados observados fueron los siguientes:

- El adyuvante de hidróxido de aluminio (AlOOH) incrementó significativamente las respuestas de IgG anti-HBsAg y no alteró las respuestas de IgG anti-PRP.
- En la combinación hexavalente, tanto el HBsAg como el PRP-T tuvieron un efecto positivo sobre la inmunogenicidad recíproca. La adición de HBsAg a la combinación pentavalente D, T, acP, IPV, PRP-T incrementó las respuestas humorales anti-PRP-T.
- Cuando se considera la persistencia de los anticuerpos, los niveles de IgM anti-HBsAg tuvieron una duración breve, como se esperaba, mientras que la IgG anti-HBsAg alcanzó una meseta en la semana 8 (datos no presentados). A pesar de una lenta disminución durante las semanas siguientes, los títulos de IgG anti-HBsAg observados en la semana 16 siguieron siendo elevados, lo cual indica que hubo una inducción de una potente respuesta de memoria anti-HBsAg en presencia o ausencia de otros antígenos.
- Las respuestas de la IgG anti-PRP-T aumentaron durante las primeras seis semanas, disminuyeron ligeramente entre la semana 6 y la semana 12 y después permanecieron estables hasta el final del estudio (semana 16). Curiosamente, las respuestas de la IgG específica de PRP-T disminuyeron más despacio cuando este antígeno estaba mezclado con los demás componentes activos que cuando fue inyectado solo, lo cual abunda en el beneficio de combinar los antígenos.

Estos datos indican que no hubo interferencias negativas significativas de la inmunogenicidad entre HBsAg y PRP-T, formulados con o sin los demás antígenos de la combinación hexavalente, en presencia o en ausencia de sales de aluminio. Por el contrario, se observaron algunos beneficios de la mezcla de estos antígenos para las respuestas inmunitarias específicas tanto del PRP-T como del HBsAg.



Figura 2: Titulaciones de IgG anti-HBsAg medidas por ELISA en una cinética desde la semana 0 hasta la semana 16 en ratones NMRI inmunizados en los días D0, D21 y D24 con diferentes asociaciones de los antígenos vacunales

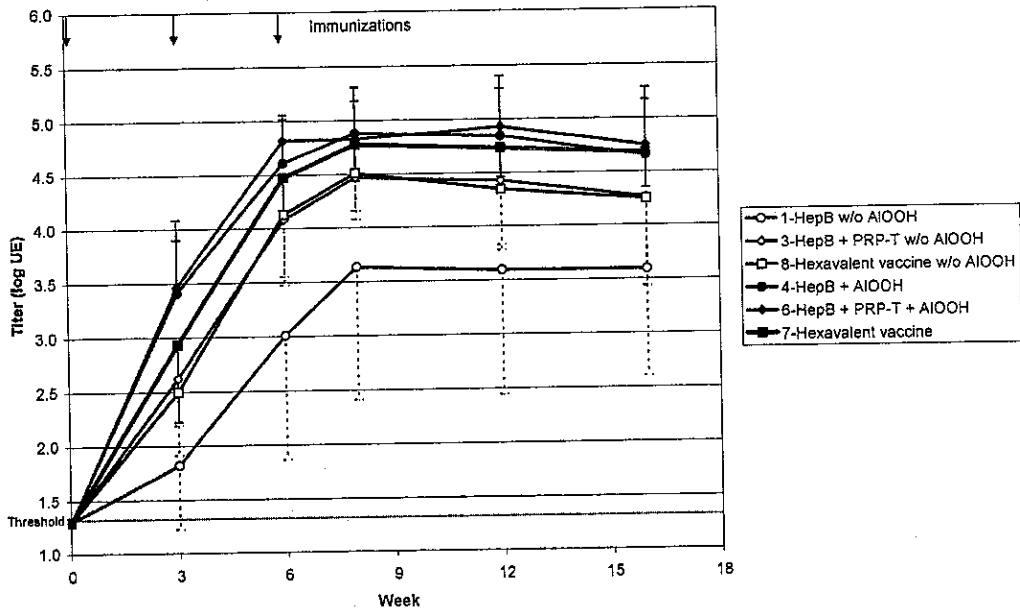
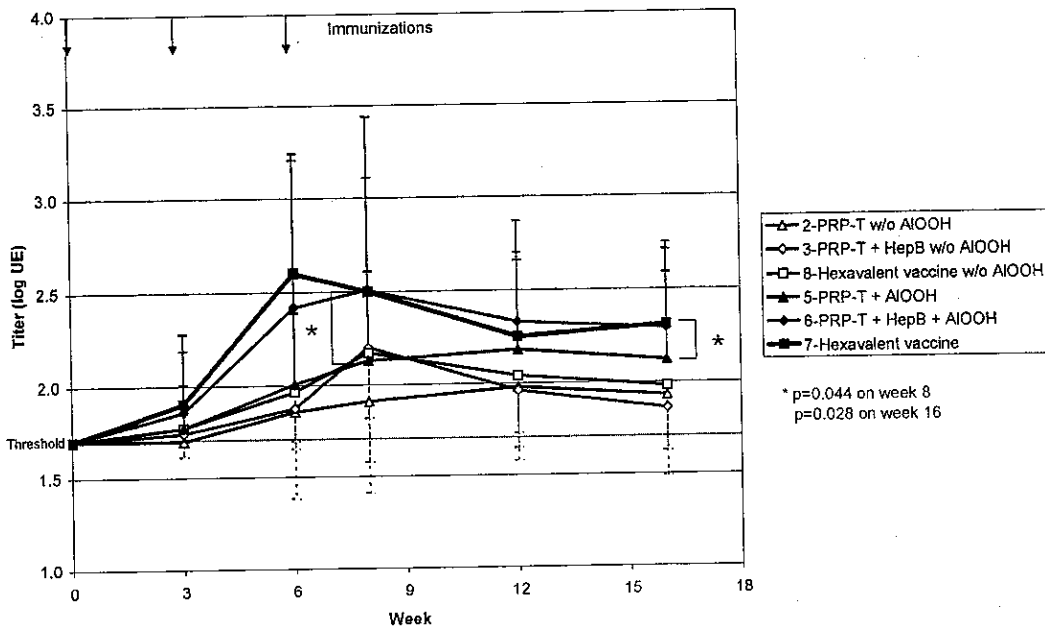


Figura 3: Titulaciones de IgG anti-PRP-T medidas por ELISA en una cinética desde la semana 0 hasta la semana 16 en ratones NMRI inmunizados en los días D0, D21 y D24 con diferentes asociaciones de los antígenos vacunales



3 Farmacodinamia secundaria

No se llevaron a cabo estudios de farmacodinamia secundaria ya que no se identificaron riesgos específicos con la vacuna candidata ("Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA [CPMP/SWP/465/95]).

4 Farmacología toxicológica

No se llevaron a cabo estudios de farmacología toxicológica ya que no se identificaron riesgos cardiotoxicos, respiratorios ni neurotóxicos ("Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA [CPMP/SWP/465/95]).

5 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

No se ha investigado información alguna sobre interacciones del fármaco en animales ("Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA [CPMP/SWP/465/95]).

6 Discusión y conclusiones

Los estudios farmacológicos de Hexaxim constan de pruebas de inmunogenicidad y de potencia en diferentes modelos animales para evaluar la capacidad de la vacuna para inducir anticuerpos contra todos los antígenos componentes.

Todas las pruebas se realizaron con los lotes de formulación para comercialización de Hexaxim. Todas las pruebas demostraron que los animales presentaban una respuesta inmunitaria satisfactoria a los antígenos inyectados. En todos los casos los resultados cumplieron los criterios de aceptación predeterminados o, cuando no existían tales criterios, no mostraron diferencias de respuesta en comparación con una vacuna estándar de referencia.

Se dispuso un modelo preclínico de ratón para analizar la posible interferencia antigénica entre los antígenos HBsAg y PRP-T. Para ello, se monitorearon las respuestas humorales anti-HBsAg y anti-PRP-T tras tres inmunizaciones de dichos antígenos inyectados solos, juntos o en combinación con todos los demás antígenos de la vacuna hexavalente: D, T, aP e IPV. No se observaron interferencias negativas entre HBsAg y PRP-T que pudieran disminuir la protección cuando se inyectaron de forma concomitante con o sin los demás antígenos de la combinación hexavalente.



Lista de referencias

- 1 Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, et al. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1119-40.
- 2 Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:1378-84.
- 3 Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 2001;19:2280-85.
- 4 Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwesi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J. Pediatr* 2000;137:304-12.
- 5 Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, Schuind A, Knuf M, Habermehl P, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life: plain Haemophilus influenzae type b -PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTPa-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997;156:18-24.





Sección 2.6.3 Resumen de farmacología en tablas

Índice

Lista de tablas	2
1 Farmacología: Panorama de farmacodinamia primaria (inmunogenicidad)	3
2 Farmacodinamia primaria	4
3 Farmacodinamia secundaria	14
4 Farmacología de seguridad	14
5 Interacciones medicamentosas farmacodinámicas	14



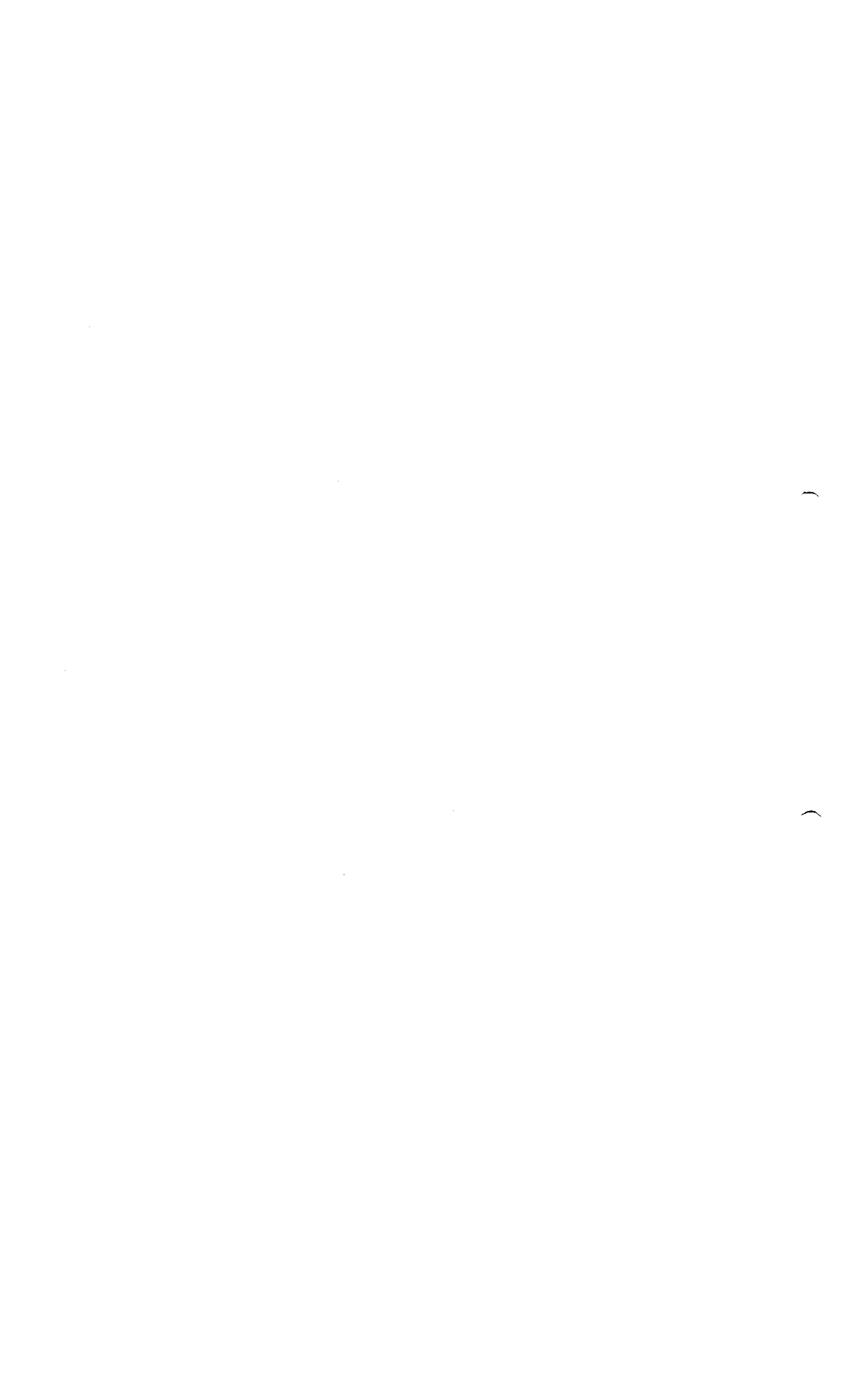


Lista de tablas

Tabla 1: Potencia diftérica en cobayos.....4
Tabla 2: Potencia tetánica en ratones6
Tabla 3: Inmunogenicidad contra tos ferina en ratones.....7
Tabla 4: Actividad de la vacuna contra tos ferina sobre el desafío bacteriano en ratones8
Tabla 5: Inmunogenicidad contra poliomielitis en ratas9
Tabla 6: Inmunogenicidad contra *Haemophilus* en ratones10
Tabla 7: Potencia de hepatitis B en ratones.....11
Tabla 8: Estudio de interferencia antigénica entre HBsAg y PRP-T12


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

1 Farmacología: Panorama de farmacodinamia primaria (inmunogenicidad)

Artículo de prueba: Hexaxim (D, T, aP, IPV, Hepatitis B y Hib)

Tipo de Estudio	Especies y cepas	Método de administración	Institución de prueba	N.º de estudio	Ubicación	
					Sección	
Potencia diftérica	Cobayos Dunkin Hartley	Subcutáneo/a	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Potencia tetánica	Ratones Swiss OF1	Subcutáneo/a	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Inmunogenicidad contra <i>B. pertussis</i>	Ratones Swiss	Intraperitoneal	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
Actividad de la vacuna contra tos ferina (desafío bacteriano)	Ratones Balb/c	Subcutáneo/a	sanofi pasteur Francia	N/A		N/A*
Inmunogenicidad contra la poliomiicitis	Ratas Wistar	Intramuscular	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Inmunogenicidad contra <i>Haemophilus</i>	Ratones OF1	Subcutáneo/a	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Potencia de la hepatitis B	Ratones Balb/c	Intraperitoneal	sanofi pasteur Francia	N/A		3.2.P.8.3 Datos de estabilidad
Estudio de interferencia antigénica entre HBsAg y PRP-T	Ratones NMRI	Intramuscular	sanofi pasteur Francia	F.IM.TAN002.Ms		4.2.1.1 Farmacodinamia primaria

* Únicamente para fines de caracterización

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

