

A partir de estas experiencias previas, sanofi pasteur ha fijado el contenido de aluminio en 0,6 mg por dosis, y ha encontrado una composición adecuada del excipiente capaz de mantener tanto un nivel bajo de adsorción del PRP-T como un nivel elevado de adsorción del HBsAg.

1.3.2 Concentraciones de los principios activos

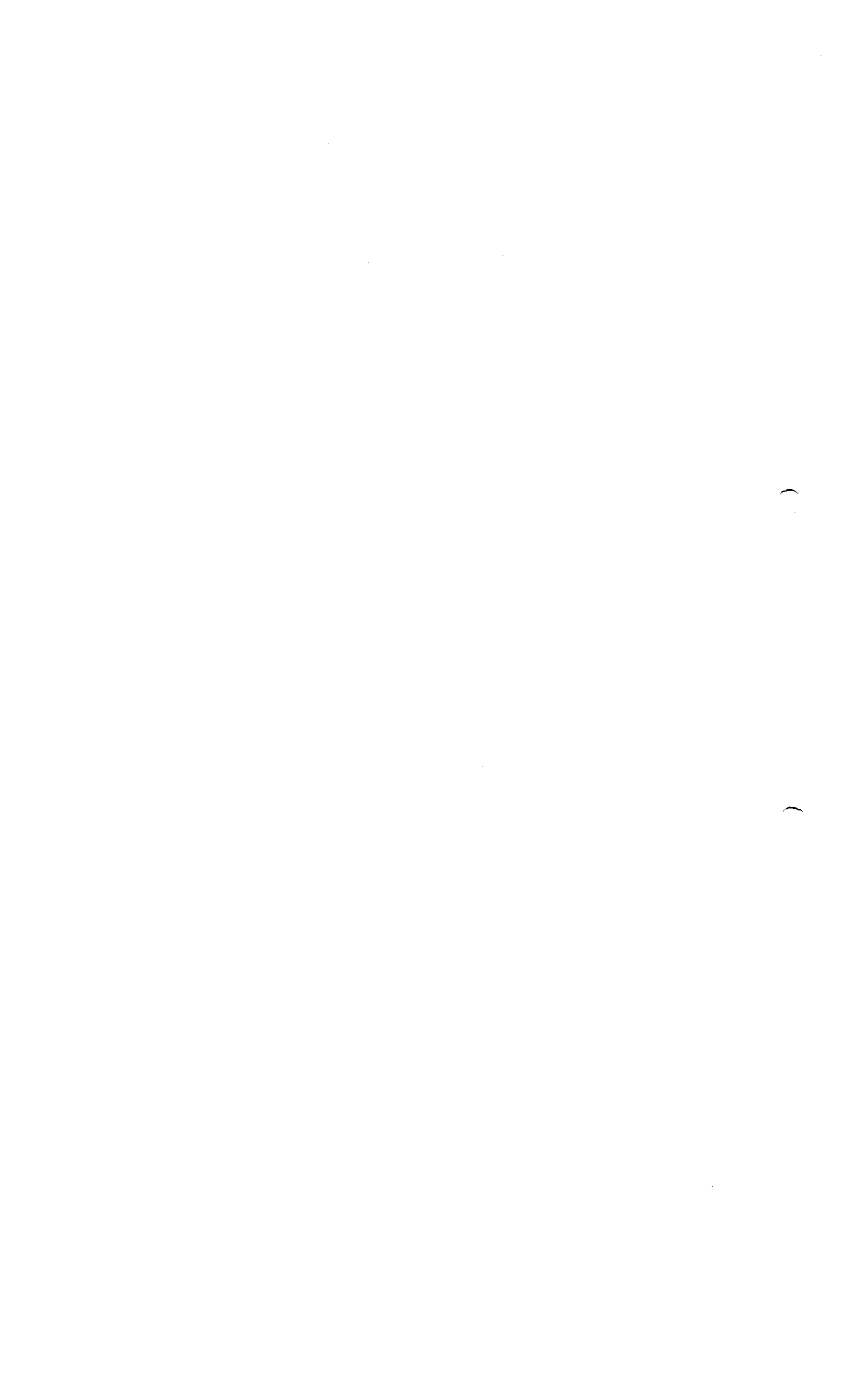
La definición de la formulación se centró también en la concentración de los principios activos implicados. La formulación se seleccionó especialmente basándose en la experiencia previa con el desarrollo de vacunas combinadas pediátricas:

- Especialmente la vacuna líquida Tetravac;
- Reconstituidas con vacuna Act-Hib liofilizada, como la vacuna Pentavac.

La formulación se desarrolló de ese modo para garantizar que el producto farmacéutico permita la inmunización activa de niños contra estas seis enfermedades.

Las concentraciones respectivas de los principios activos se definieron del siguiente modo:

- Las concentraciones de PDT y PTT (es decir, ≥ 30 Lf/dosis y ≥ 10 Lf/dosis, respectivamente) son idénticas a las utilizadas en las vacunas combinadas Tetravac y Pentavac, ya que los perfiles de seguridad y eficacia de estas vacunas, ampliamente comercializadas, han quedado demostrados desde hace muchos años.
- Al igual que las concentraciones de PDT y PTT, las concentraciones de PTxd y FHA (es decir, 25 μg /dosis) también siguieron siendo idénticas a las utilizadas en las vacunas Tetravac y Pentavac.
- El IPV está contenido en vacunas monovalentes no adyuvadas (Imovax Polio) o combinadas adyuvadas (Tetravac, Pentavac, por ejemplo) para las cuales la seguridad y la eficacia también ha sido demostradas durante décadas. Por lo tanto, se decidió mantener la misma concentración para los 3 antígenos de IPV (es decir, 20,0-43,0 UD/dosis, 5,0-9,0 UD/dosis y 17,0-36,0 UD/dosis, respectivamente, para el tipo 1, 2 y 3) en la formulación de Hexaxim.
- La concentración de PRP-T se definió según la formulación de la vacuna Act-Hib no adyuvada, para la cual se confirmó una concentración de 10 μg /dosis (especificación ≥ 8 μg /dosis de PRP-T [monografía 1219 de la Ph. Eur.]) para garantizar una protección eficiente. La concentración de PRP-T en la formulación de Hexaxim se fijó en 12 μg /dosis para compensar la posible cantidad de PRP-T adsorbida al hidróxido de aluminio, que se espera que sea menos inmunógena que la no adsorbida, y para garantizar de forma similar al menos 8 μg /dosis de PRP-T no adsorbido. De hecho, la razón para no adsorber el PRP-T al aluminio se basó en los datos obtenidos en experimentos de estudios clínicos en animales y en seres humanos: los datos obtenidos en estudios de fase I sugerían que el PRP-T adsorbido en hidróxido de aluminio era menos inmunógeno que el PRP-T no adsorbido o que el simple PRP en adultos sanos. La adsorción del PRP-T conjugado en el hidróxido de aluminio ocasionó una disminución de las respuestas de anticuerpos al PRP. Tanto los datos internos como los indicados en la bibliografía publicada justifican, por ende, las razones para evitar la adsorción del PRP-T en la formulación.





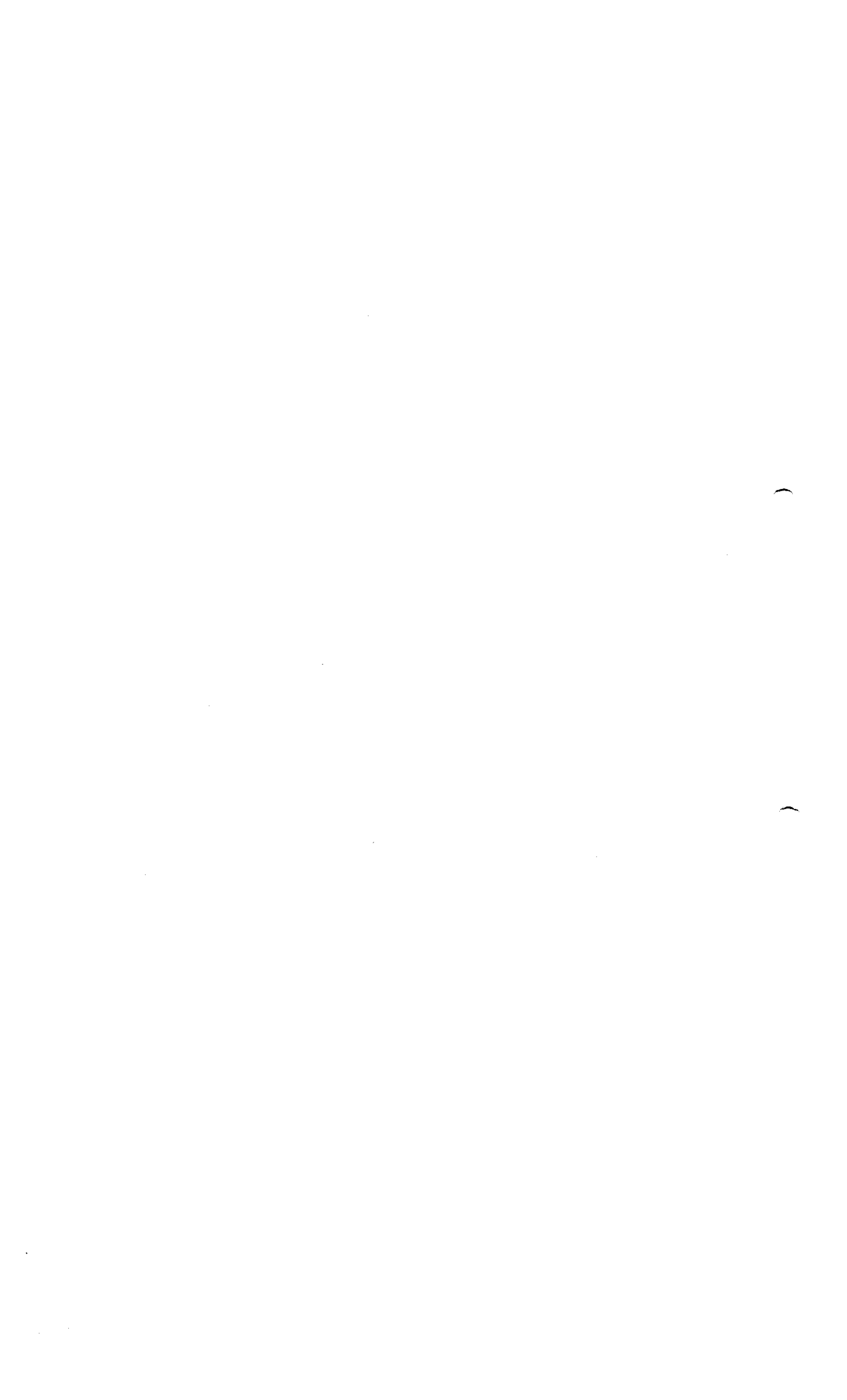
- La concentración de HBsAg se basó en experiencias anteriores internas y externas: hay vacunas seguras e inmunógenas contra la hepatitis B disponibles comercialmente desde hace varias décadas. Se han formulado vacunas que contienen el antígeno de la hepatitis B con un contenido desde 3 µg hasta 40 µg de proteína HBsAg por mililitro (mL). Para las vacunas indicadas para lactantes/niños pequeños, el contenido de hepatitis B varía entre 1,5 µg/dosis y 10 µg/dosis (2). Los estudios de respuesta a la dosis (3) y los estudios aleatorizados comparativos entre dos vacunas con HBsAg recombinante derivado de levaduras (4) (5) (6) han mostrado repetidamente que una dosis de 10 µg de HBsAg recombinante es el contenido antigénico óptimo para utilizar en la inmunización de lactantes/niños pequeños. Para todas las vacunas combinadas que contenían el antígeno de la hepatitis B evaluadas en seres humanos, el HBsAg, cuando se utiliza con el mismo contenido que las vacunas independientes contra la hepatitis B, sigue siendo lo suficientemente inmunógeno como para inducir niveles protectores de anti-HBs (7) (8). Además, los dos estudios clínicos de fase III (vea la sección 1.3.1) realizados utilizando el antígeno de la hepatitis B de sanofi pasteur demostraron su buen comportamiento de inmunogenicidad en adolescentes con un contenido de 10 µg/dosis. Por lo tanto, esta concentración de HBsAg de 10 µg/dosis se ha elegido en vista de los datos disponibles, y en consecuencia no se llevaron a cabo estudios de respuesta a la dosis en animales ni en seres humanos.

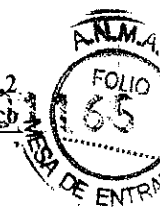
1.3.2.1 Nivel de adsorción de los principios activos sobre aluminio

Se también investigó cuidadosamente el nivel de adsorción de los principios activos implicados, para definir la composición de la formulación y del proceso de mezcla.

Con base en los datos clínicos acumulados, principalmente sobre productos comercializados de sanofi pasteur (p. ej., las vacunas Tetravac, Pentavac, Pediacel), se seleccionó el siguiente nivel de adsorción de los principios activos:

- Como los principios activos PTxd y FHA tienen una elevada preadsorción en el gel de aluminio (al menos el 95 %) y con el fin de garantizar su estabilidad a lo largo del período de validez, se consideró que los principios activos PTxd y FHA tienen que estar también totalmente adsorbidos (al menos el 95 %) en la formulación de Hexaxim.
- No se definió ningún objetivo específico de adsorción para cada uno de los tres tipos de IPV, ya que la eficacia de las vacunas basadas en IPV está demostrada desde hace muchos años independientemente del nivel de adsorción de los poliovirus en el hidróxido de aluminio. En Imovax Polio, los tres tipos de IPV están libres en solución. En contraste, los tres tipos de IPV están totalmente adsorbidos en vacunas combinadas como Tetravac, que ha demostrado una excelente protección contra las infecciones de poliomielitis. Por lo tanto, el nivel de adsorción del IPV no se consideró un criterio fundamental para definir la formulación de Hexaxim.
- Durante el desarrollo de la vacuna Act-Hib se evaluó la necesidad de utilizar o no un adyuvante. Se destacó la adsorción del PRP-T como perjudicial para su estabilidad y para su inmunogenicidad. Los datos obtenidos en estudios clínicos sugerían que el PRP-T adsorbido en hidróxido de aluminio era menos inmunógeno que el PRP-T no adsorbido en adultos sanos. La adsorción del PRP-T conjugado en hidróxido de aluminio ocasionó una disminución drástica de las respuestas de anticuerpos al PRP.





Por lo tanto, los datos internos y los hallazgos de la bibliografía publicada justifican los fundamentos de mantener una fracción de PRP-T no adsorbido en la formulación de Hexaxim a un nivel relativamente bajo y bien controlado, que corresponde a la garantía mínima de concentración de PRP-T no unido en la formulación de Act-Hib; es decir, $\geq 8 \mu\text{g}/\text{dosis}$.

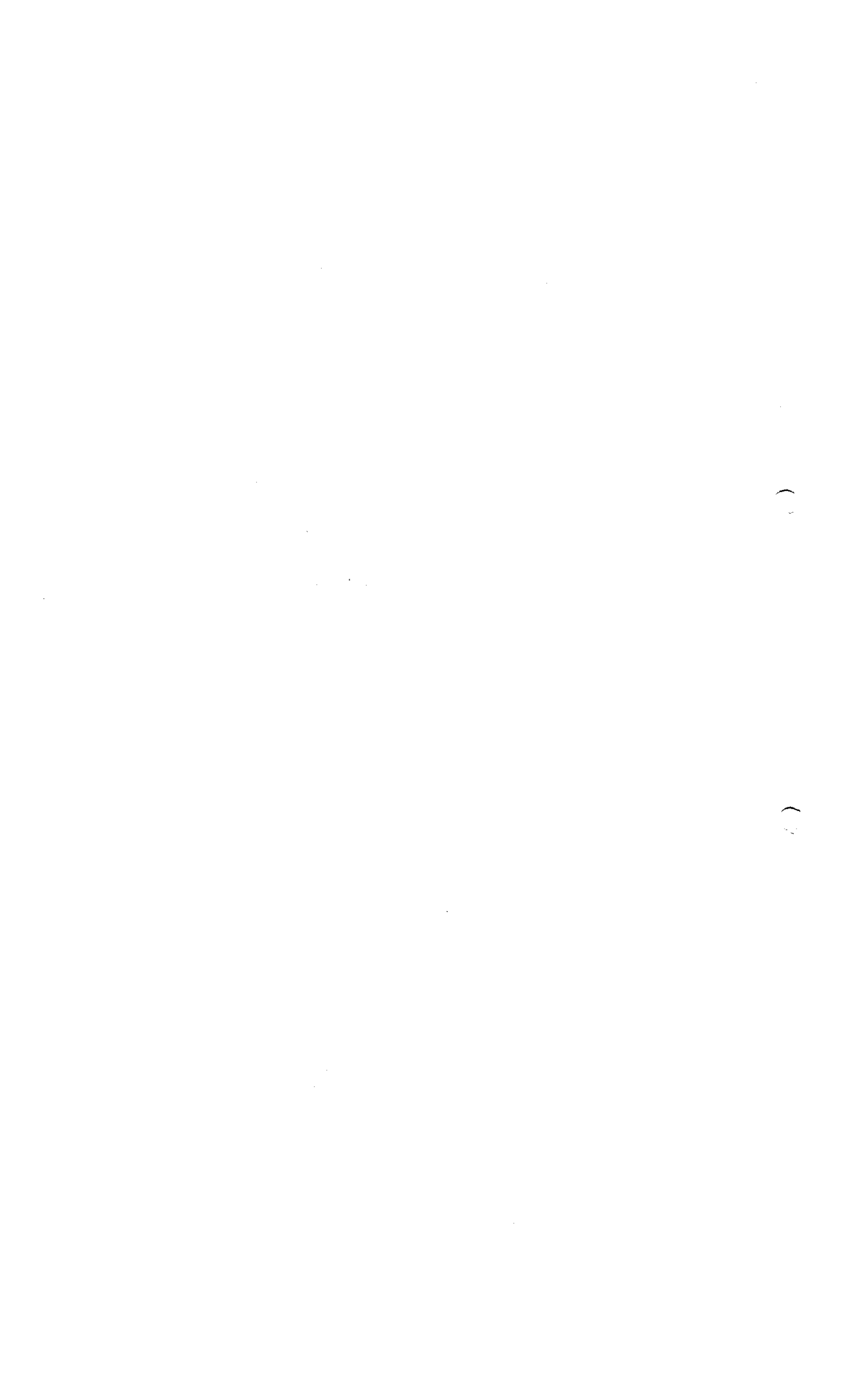
- A falta de información sobre la posible relación entre el nivel de adsorción del HBsAg y su inmunogenicidad en el ser humano en el momento de iniciar el desarrollo de Hexaxim, se consideró como objetivo provisional alcanzar un nivel de adsorción similar al observado en nuestra vacuna candidata de HBsAg monovalente en desarrollo (vea la sección 1.3.1) y al evaluado en otras vacunas comercializadas. Durante el desarrollo de la formulación, parece imposible alcanzar simultáneamente una adsorción baja del PRP-T y una adsorción completa del HBsAg, ya que los mecanismos que producen la interacción entre estos dos principios activos y el adyuvante eran, de hecho, los mismos. Como era imposible desconectar por completo ambas tendencias, el principal parámetro objetivo fue el nivel de adsorción del PRP-T. Más adelante, durante las investigaciones clínicas de Hexaxim se acumularon datos clínicos y de estabilidad, y se demostró clínicamente (en especial en los estudios A3L11 y A3L17) que la inmunogenicidad de la hepatitis B era satisfactoria y no inferior a las vacunas comerciales basadas en HBsAg para un índice de adsorción en el rango del 28 % al 100 %. Basándose en estos resultados, se desarrolló la formulación optimizada para satisfacer todos los atributos de calidad determinados previamente y para garantizar una adsorción mínima de HBsAg del 28 % al final del período de validez objetivo (3 años).
- Sanofi Pasteur consideró que los niveles de adsorción del PDT y del PTT no tienen ningún impacto ni relación con su perfil de inmunogenicidad en el ser humano. Para el PDT y el PTT este parámetro no se mantuvo, por tanto, como factor principal para la definición del proceso de formulación. Se demostró clínicamente durante el desarrollo de Hexaxim que la inmunogenicidad del PDT y del PTT era satisfactoria.

1.3.3 El ambiente iónico: composición de excipientes y del tampón

Para controlar la variación del pH durante la vida útil del producto, la vacuna se debe tamponar. Basándonos en nuestra experiencia y por consideraciones de seguridad, el pH objetivo se debe encontrar en un rango de 6,0 a 8,0. Como la inmunogenicidad del Hib en el ser humano podría verse afectada negativamente por el nivel de adsorción del PRP-T en el hidróxido de aluminio, el desarrollo de esta vacuna hexavalente se centró principalmente en los parámetros del proceso operativo que podrían afectar su grado de adsorción.

En una mezcla podrían actuar diferentes mecanismos de adsorción de un principio activo en la superficie de las partículas de aluminio:

- Electrostáticos: interacción entre las respectivas especies iónicas (p. ej., proteínas, iones). Esta clase de interacción es reversible y la pueden modular el ambiente iónico (tipo y concentración de electrólitos presentes) y el pH.
- Interacción hidrofóbica entre grupos hidrofóbicos (p. ej., lípidos) de cada componente. Esta clase de interacción también es reversible y la pueden modular, por ejemplo, la fuerza iónica, la temperatura, el uso de detergente.





- Interacción de ligandos: se refiere al intercambio potencial entre los grupos fosfato (p. ej., fosfolípidos, PRP, iones fosfato en solución o en la superficie de las partículas) y el grupo hidróxido del hidróxido de aluminio. Esta clase de interacción no es reversible como corresponde a un enlace covalente.

Para una combinación hexavalente, las fuerzas electrostáticas de atracción y el intercambio de ligandos contribuyen a la adsorción de antígenos al gel de aluminio y pueden tener lugar muchas interacciones independientes entre principios activos, iones y adyuvante.

El hidróxido de aluminio utilizado para esta vacuna combinada presenta un punto isoeléctrico aproximado de 9-10 pH. Dentro de un pH de la formulación de aproximadamente 7 como el deseado para Hexaxim, su superficie tiene una carga global positiva, lo que permite una elevada capacidad de adsorción de cada uno de los principios activos (PDT, PTT, IPV, PRP-T y HBsAg) que globalmente tienen carga negativa (sus puntos isoeléctricos se sitúan en torno a 5).

Además, para Hexaxim, el principal equilibrio delicado que se debe definir consiste en un compromiso entre las adsorciones correspondientes de PRP-T y HBsAg, ya que ambos antígenos contienen grupos fosfato en la superficie y presentan una interacción similar con el hidróxido de aluminio.

En este contexto, durante el proceso de desarrollo de la formulación se seleccionaron inicialmente los iones fosfato y carbonato para modular la adsorción de los antígenos:

- Se ha descrito que los iones fosfato previenen la desnaturalización del antígeno HBsAg en el hidróxido de aluminio (9).
- Los tampones de carbonato se han considerado eficaces para reducir los niveles de adsorción del PRP-T dentro del proceso de formulación del Hib líquido.

1.3.3.1 Formulación inicial

Los lotes del producto final a granel y del producto farmacéutico utilizados para los estudios clínicos y no clínicos empleando esta formulación inicial se detallan en la tabla 2: los lotes se elaboraron a una escala de 4 L y a escala industrial (50 L y 250 L). Todos los lotes cumplieron las especificaciones y fueron estables a lo largo del período de validez declarado. En los estudios clínicos, todos los lotes utilizados también fueron bien tolerados y proporcionaron una respuesta inmunitaria satisfactoria.



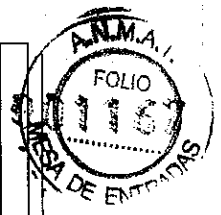
Tabla 2: Lotes de producto final a granel y lotes relacionados del producto llenado con la formulación inicial utilizados para los estudios clínicos y no clínicos

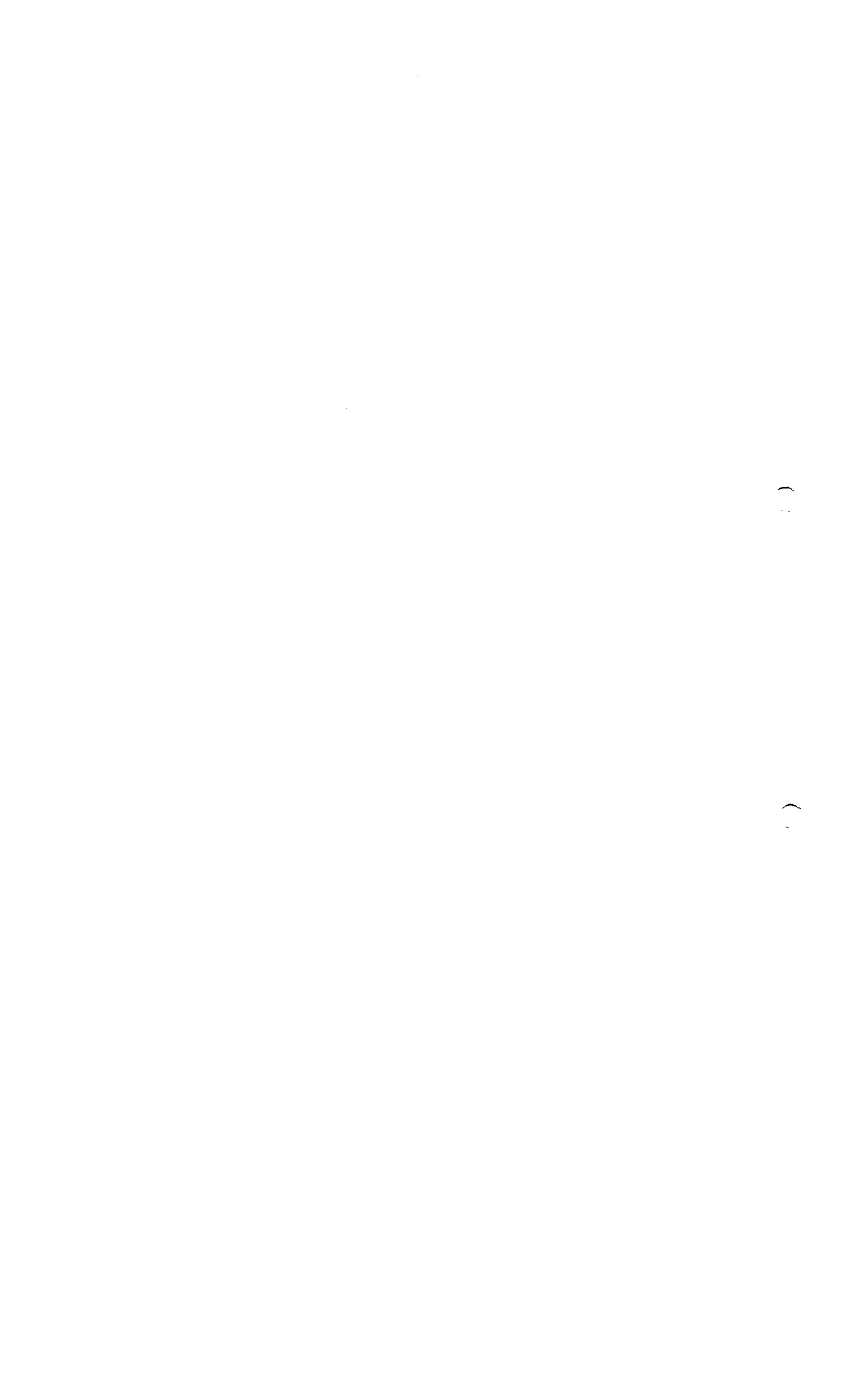
Elaboración del producto final a granel		Vacuna Hexaxim				Elaboración del producto llenado	
Número de lote	Fecha	Estudio	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio	
PFAGI001	12 feb 2003	-	PFAGI001-01	Jeringa*	25 abr 2003	No clínico Estabilidad (datos no suministrados)	
PFAGI002	14 feb 2003	-	PFAGI001-02	Jeringa*	23 oct 2003	-	
			PFAGI002-01	Jeringa*	28 abr 2003	Estabilidad (datos no suministrados)	
			PFAGI002-02	Jeringa*	31 oct 2003	Clínico de fase I (A3L01) Estabilidad (datos no suministrados)	
PFAGI003	11 dic 2003	-	PFAGI003-01	Jeringa*	22 dic 2003	Estabilidad (datos no suministrados)	
			PFAGI003-02	Jeringa*	23 jun 2004	Clínico de fase II (A3L02) Estabilidad (datos no suministrados)	
			PFAGI003-03	Jeringa*	24 jun 2004	Clínico de fase II (A3L02) No clínico Estabilidad (datos no suministrados)	
PFAGI006	18 nov 2004	-	PFAGI006-01	Jeringa*	12 ene 2005	Clínico de fase III (A3L04) Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	
			PFAGI006-02	Jeringa*	17 ene 2005	-	

RA_0303348

ROXANA MONTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.2.2
Producto farmacéutico

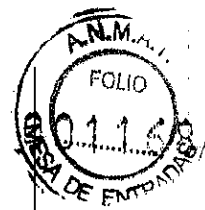
Elaboración del producto final a granel		Vacuna Hexaxim				Elaboración del producto llenado	
Número de lote	Fecha	Estudio	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio	
PFAGI007	25 nov 2004	-	PFAGI006-03	Jeringa*	02 may 2005	-	
			PFAGI007-01	Jeringa*	13 ene 2005	Clinico de fase III (A3L04, A3L10) No clinico Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	
			PFAGI007-02	Jeringa*	18 ene 2005	-	
PFAGI008	02 dic 2004	-	PFAGI007-03	Jeringa*	03 mar 2005	-	
			PFAGI008-01	Jeringa*	14 ene 2005	Clinico de fase III (A3L04) Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	
			PFAGI008-02	Jeringa*	19 ene 2005	-	
PFAGI009	16 dic 2004	-	PFAGI008-03	Jeringa*	04 may 2005	-	
			PFAGI009-01	Jeringa*	10 mar 2005	-	
			FDNC0004	Jeringa†	14 nov 2005	-	
FDNC0005	15 oct 2005	Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	S4008	Jeringa†	07 dic 2005	Clinico de fase III (A3L11, A3L17, A3L22) No clinico Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
			S4009	Jeringa†	20 mar 2006	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
			S4114	Vial†			

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303348

Información confidencial/propietaria
Página 12 de 34





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.2.2
Producto farmacéutico

Elaboración del producto final a granel		Elaboración del producto llenado				
Número de lote	Fecha	Estudio	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
FDNC0006	29 nov 2005	<u>Estabilidad</u> (para el estudio de comparabilidad)	S4106	Jeringaf	24 ene 2006	<u>C</u> línico de fase III (A3L11, A3L12, A3L15, A3L21) <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
FDNC0007	06 dic 2005	<u>Estabilidad</u> (para el estudio de comparabilidad)	S4115	Vial†	21 mar 2006	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
			S4107	Jeringaf	30 ene 2006	<u>C</u> línico de fase III (A3L11) <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
			S4116	Vial†	22 mar 2006	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

Tapones-émbolo de clorobutilo (tratado con silicona).

Tapones-émbolo de clorobromobutilo (tratado con silicona).

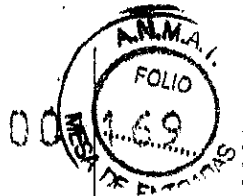
Tapones de clorobutilo (tratado con silicona).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303348

Información confidencial/proprietaria
Página 13 de 34







1.3.3.2 Formulación optimizada

Al aplicar el proceso de formulación inicial, se observó que era difícil realizar el ajuste del pH a escala industrial. Los iones carbonato que reaccionan con los protones para producir CO₂ volátil parecen inducir cierta variación del pH que trastornaba el ajuste del pH durante el proceso de formulación.

Para facilitar el ajuste del pH durante la producción rutinaria se tomó la decisión de eliminar los iones carbonato de la composición del excipiente. No obstante, el tampón de carbonato se añadía anteriormente para limitar la adsorción del PRP-T. En consecuencia, para compensar la eliminación de los iones carbonato, se consideró agregar otros compuestos iónicos que actúan sobre las interacciones electrostáticas. Se identificaron los aminoácidos esenciales, ya que se utilizan comúnmente para modular las interacciones electrostáticas (p. ej., en cromatografía) y como excipientes (para fines de estabilización, como en algunas vacunas de sanofi pasteur).

Las concentraciones de sacarosa y trometamol siguieron siendo las mismas que en la formulación inicial (vea 3.2.P.2.1 Componentes del producto farmacéutico).

Los lotes del producto final a granel y del producto farmacéutico utilizados para los estudios clínicos y no clínicos empleando la formulación optimizada se detallan en la tabla 3. Todos estos lotes cumplían las especificaciones en el momento de su liberación y han sido estables hasta ahora (los estudios de estabilidad todavía están en curso).

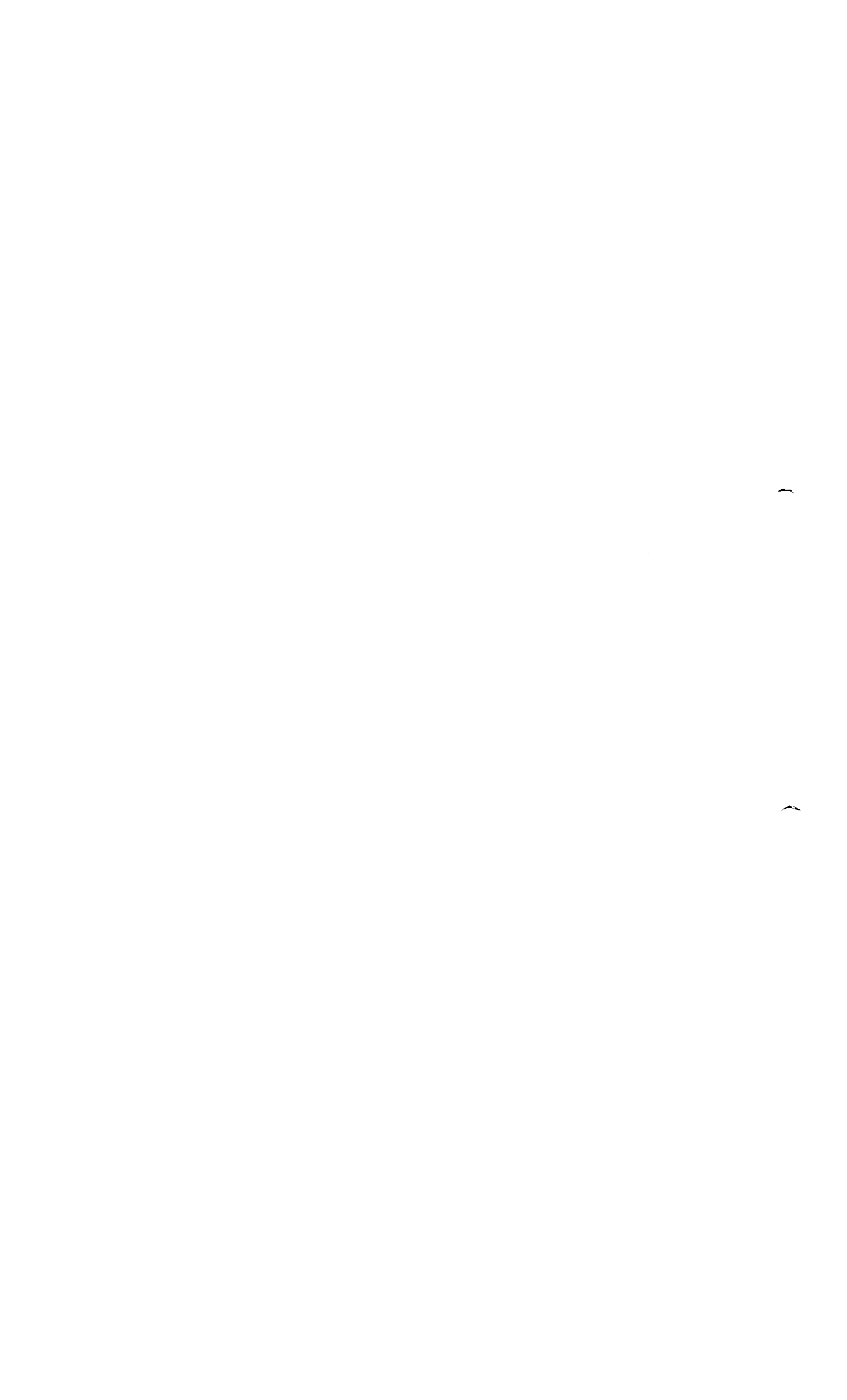
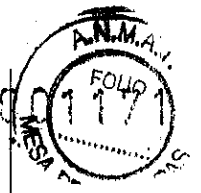


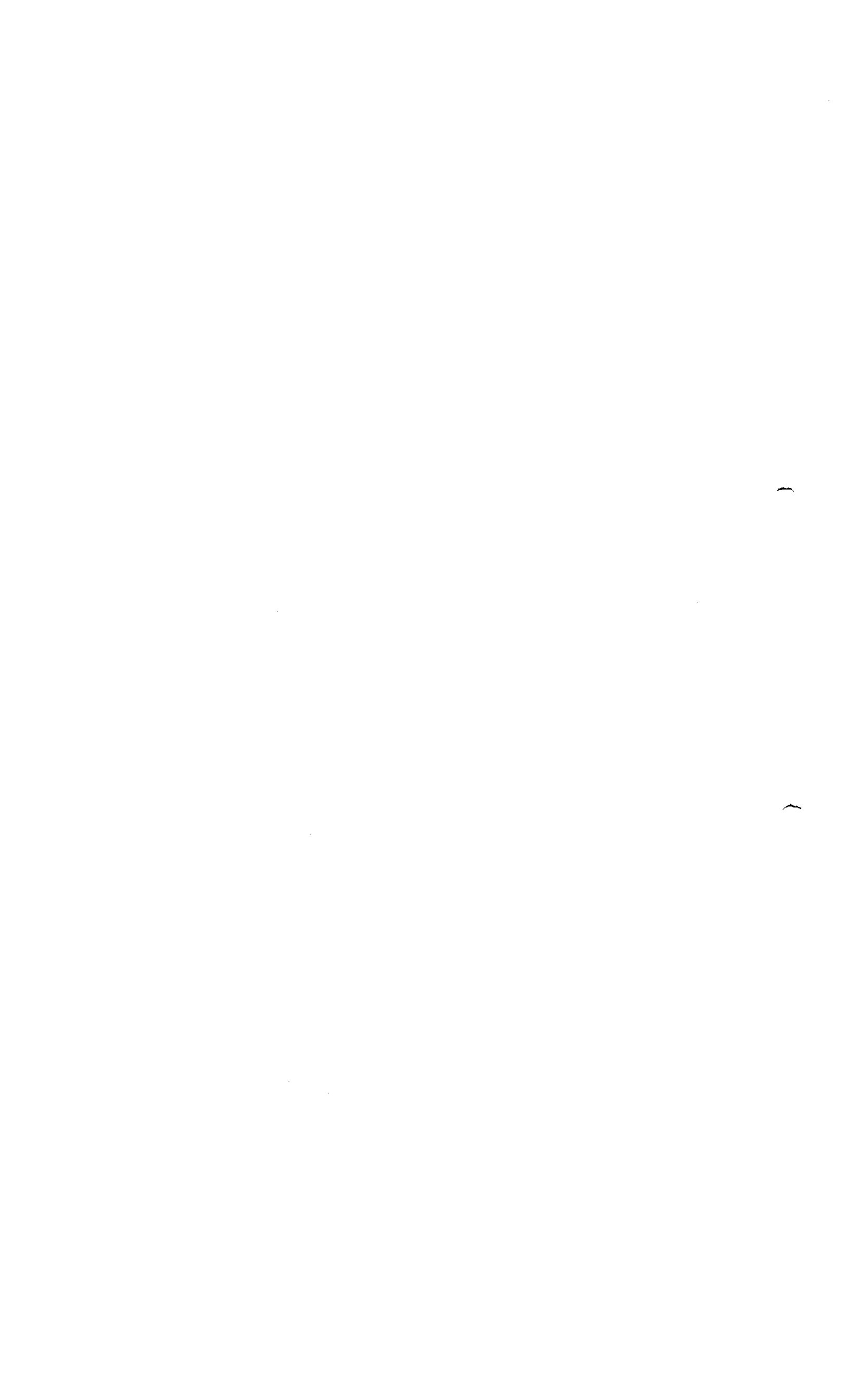
Tabla 3: Lotes de producto final a granel y lotes relacionados de producto llenado con la formulación optimizada utilizados para los estudios clínicos y no clínicos

Elaboración del producto final a granel		Vacuna Hexaxim				Elaboración del producto llenado	
Número de lote	Fecha	Estudio	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio	
IND09014	10 jun 2009	Validación No clínico Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	-	-	-	-	
IND09015	08 jul 2009	Validación	-	-	-	-	
IND09016	29 jul 2009	Validación	-	-	-	-	
FDV01398	04 nov 2009	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4312	Vial*	08 feb 2010	Clinico de fase III (A3L24) Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
			FDNC0491	Jeringa†	21 abr 2010	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
FDV01416	18 nov 2009	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4313	Vial*	09 feb 2010	Clinico de fase III (A3L24) Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	
			FDNC0504	Jeringa†	22 abr 2010	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	

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

RA_0303348





sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Sección 3.2.P.2.2
Producto farmacéutico

Elaboración del producto final a granel		Elaboración del producto llenado				
Número de lote	Fecha	Estudio	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
FDV01420	02 dic 2009	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	S4314	Vial*	10 feb 2010	<u>Clinico de fase III (A3L24)</u> <u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
			FDNC0505	Jeringaf	22 abr 2010	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

* Tapones de bromobutilo (fluorado; vea el párrafo 1.3.4.2).

† Tapones-émbolo de bromobutilo (fluorado; vea el párrafo 1.3.4.2).

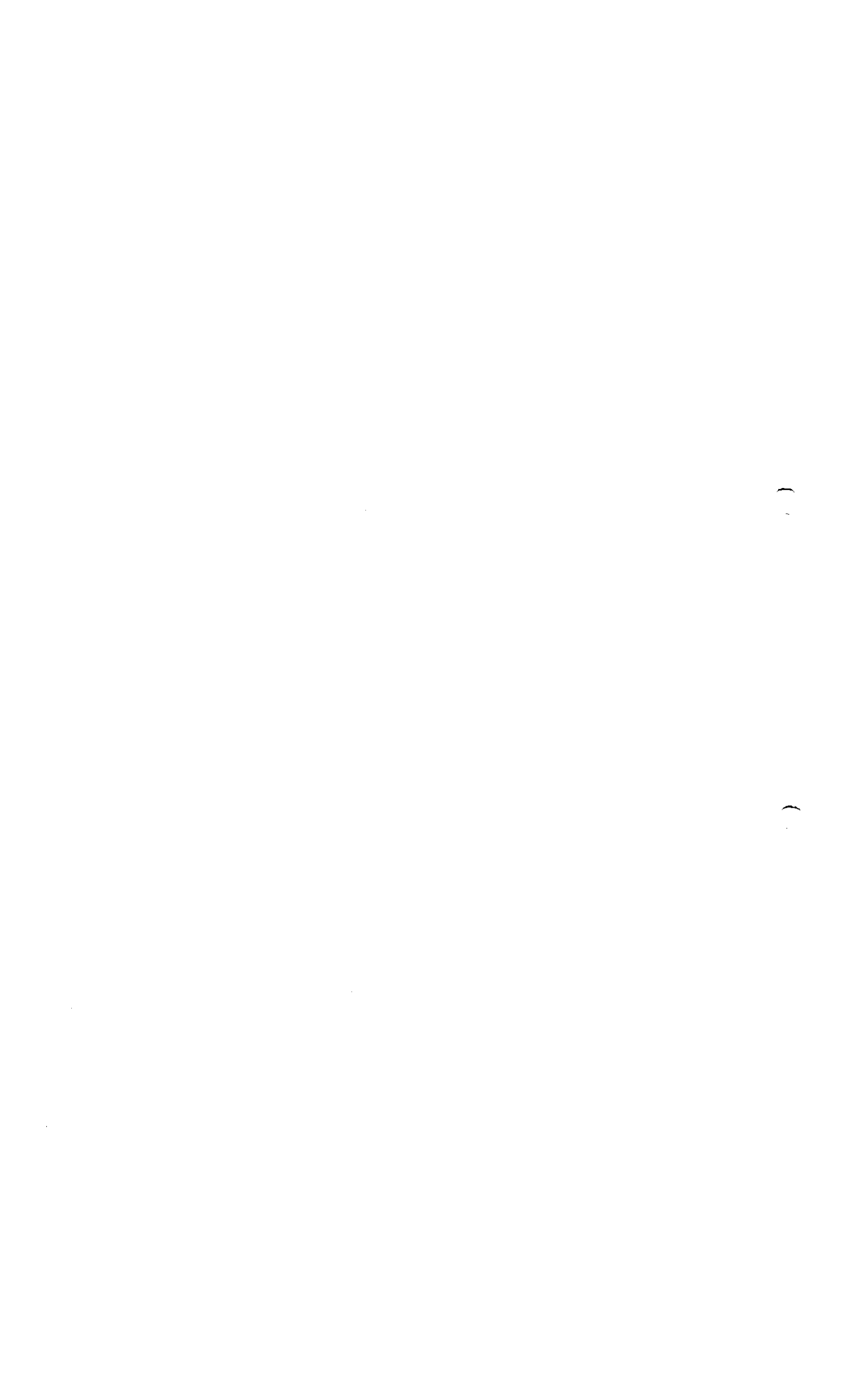

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303348

Información confidencial/proprietaria
Página 16 de 34







1.3.4 Proceso de formulación de la mezcla

1.3.4.1 Orden secuencial de los principios activos, adición de excipientes y preadsorción del HBsAg

Desde la definición del proceso inicial de formulación, el orden de adición de los seis principios activos y de los excipientes se consideró un aspecto fundamental que se debía considerar para limitar el nivel de adsorción del PRP-T, sin dejar de favorecer la adsorción del HBsAg.

Se considera que los antígenos que han de estar adsorbidos en la formulación final deben combinarse primero con el adyuvante: esto permite que este principio activo tenga acceso al mayor número de lugares disponibles en la superficie del adyuvante, mientras reduce el número de lugares disponibles para el antígeno que tiene que permanecer sin adsorber.

Para Hexaxim, el HBsAg, el PTxd y la FHA son los antígenos a adsorber, en contraste con el PRP-T. Se definió entonces que el HBsAg sería el primer antígeno que se combinaría con el hidróxido de aluminio.

En cuanto a los demás antígenos, se decidió continuar con un proceso de mezcla similar al utilizado con Tetravac: el PDT y el PTT se seleccionaron para ser los siguientes antígenos introducidos en la formulación; después el PTxd y la FHA (que ya están preadsorbidos en hidróxido de aluminio) y el IPV.

Una vez que se han añadido a la formulación estos antígenos, el tampón de fosfato y los aminoácidos esenciales y después de un paso de equilibrado con el adyuvante, se puede introducir el PRP-T, solo cuando quedan disponibles unos cuantos lugares de adsorción.

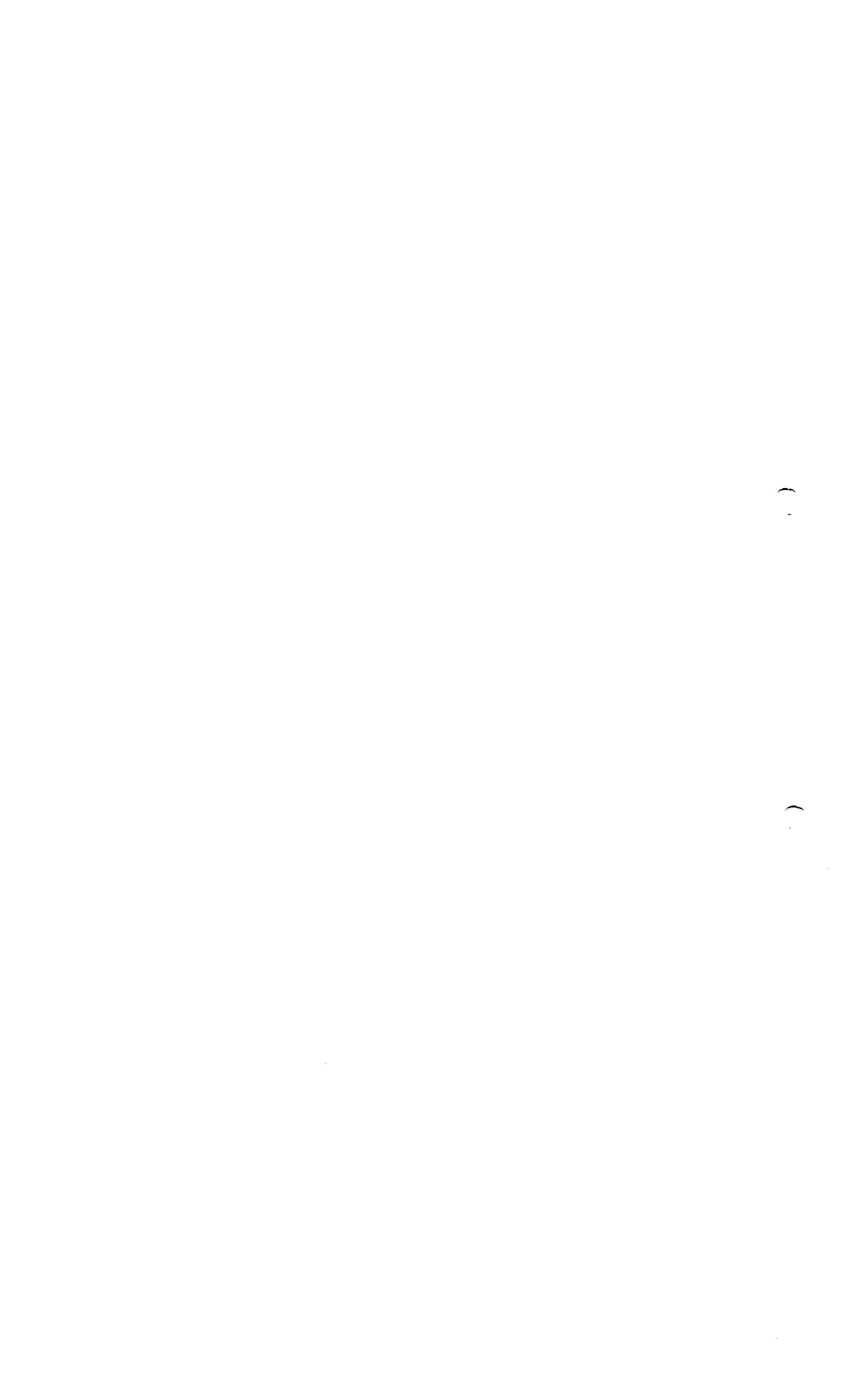
Como se estableció durante el desarrollo de la formulación inicial y con el fin de cumplir sus respectivos criterios de adsorción, la adición del HBsAg ha de tener lugar lo antes posible durante el proceso de formulación, mientras que la adición del PRP-T ha de tener lugar al final del proceso de formulación.

Por lo tanto, durante el desarrollo de la formulación optimizada, se aprovechó la oportunidad para garantizar la adsorción del HBsAg hasta un nivel mínimo del 28 % tras de la fecha de caducidad deseada (es decir, 36 meses, vea 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad) añadiendo un paso de preadsorción del HBsAg en el gel de aluminio.

1.3.4.2 Resultados de la formulación optimizada a 555 mL

Se evaluó la uniformidad del proceso de la formulación optimizada a escala de laboratorio (tamaño de escala reducida de 555 mL imitando los parámetros del proceso industrial): se compararon tres formulaciones, que contenían lotes diferentes de principios activos, en cuanto a su nivel de adsorción de antígenos en el momento de la liberación. El sistema de cierre de los envases consistía en un vial de vidrio del tipo I, con tapón de bromobutilo fluorado, como en los lotes industriales (vea la sección 3.2.P.4 Sistema de cierre del envase).

Además, estas formulaciones optimizadas se compararon con una formulación preparada específicamente con el proceso de mezcla inicial (es decir, la formulación inicial) utilizando los mismos principios activos y el sistema anterior de cierre del envase (es decir, vial de vidrio de tipo





I, con tapones de clorobutilo tratados con silicona), para garantizar que los atributos de calidad de Hexaxim permanecen sin cambios.

Los resultados del análisis de los lotes de escala de 555 mL (producto final a granel y producto farmacéutico, respectivamente) se presentan en la tabla 4 y en la tabla 5.

De la tabla 6 a la tabla 8 se presentan los resultados observados para la estabilidad +5 °C y a +25 °C de los niveles de adsorción de HBsAg y PRP-T y para la despolimerización del PRP en la etapa de PFAG; en la tabla 9 a la tabla 11, los de la etapa de producto farmacéutico. Los resultados de estabilidad para PDT, PTT, PTxd, FHA e IPV en la etapa de producto farmacéutico se presentan de la tabla 12 a la tabla 16.

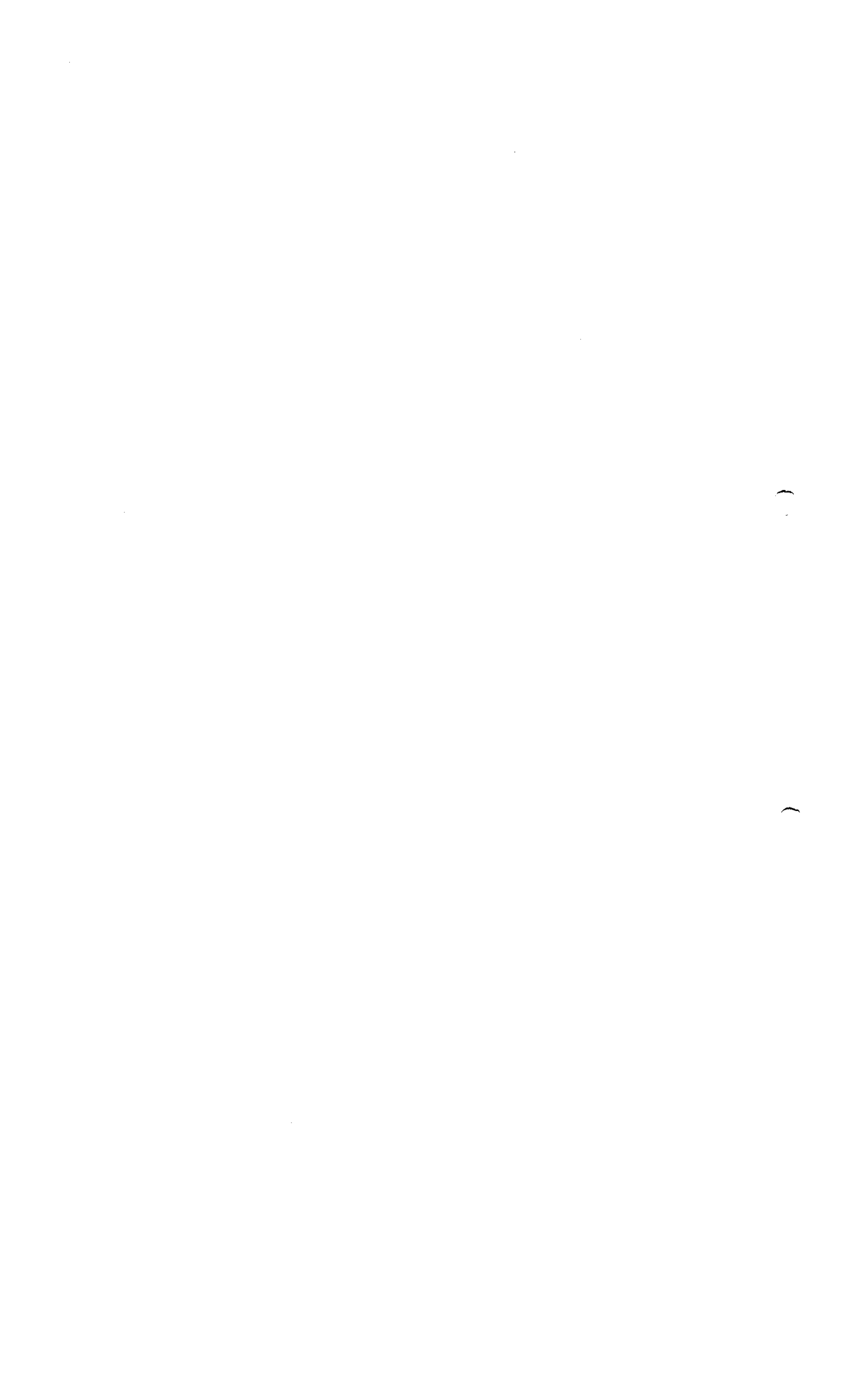


Tabla 4: Análisis de lotes experimentales del producto final a granel producidos a escala de 555 mL

Corrida	pH	Osmolalidad	Niveles de adsorción*				IPV no adsorbido (contenido de antígeno D)	PRP despolimerizado
			HBsAg adsorbido	PRP no adsorbido	PDT	PTT		
Formulación inicial	6,8	353 mOsmol/kg	94 %	23,4 µg/mL	38 %	35 %	Tipo 1: 60,4 UD/mL Tipo 2: 12,0 UD/mL Tipo 3: 49,0 UD/mL	2,7 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-50	7,1	337 mOsmol/kg	>98 %	23,6 µg/mL	35 %	39 %	Tipo 1: 59,6 UD/mL Tipo 2: 13,4 UD/mL Tipo 3: 52,6 UD/mL	4,1 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-51	7,1	338 mOsmol/kg	>98 %	22,4 µg/mL	42 %	32 %	Tipo 1: 58,4 UD/mL Tipo 2: 13,0 UD/mL Tipo 3: 52,6 UD/mL	4,1 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-52	7,1	337 mOsmol/kg	>98 %	22,1 µg/mL	58 %	33 %	Tipo 1: 54,8 UD/mL Tipo 2: 12,4 UD/mL Tipo 3: 48,6 UD/mL	4,1 %

* Medición de los niveles de adsorción de PTxd y FHIA no realizada.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA 0303348



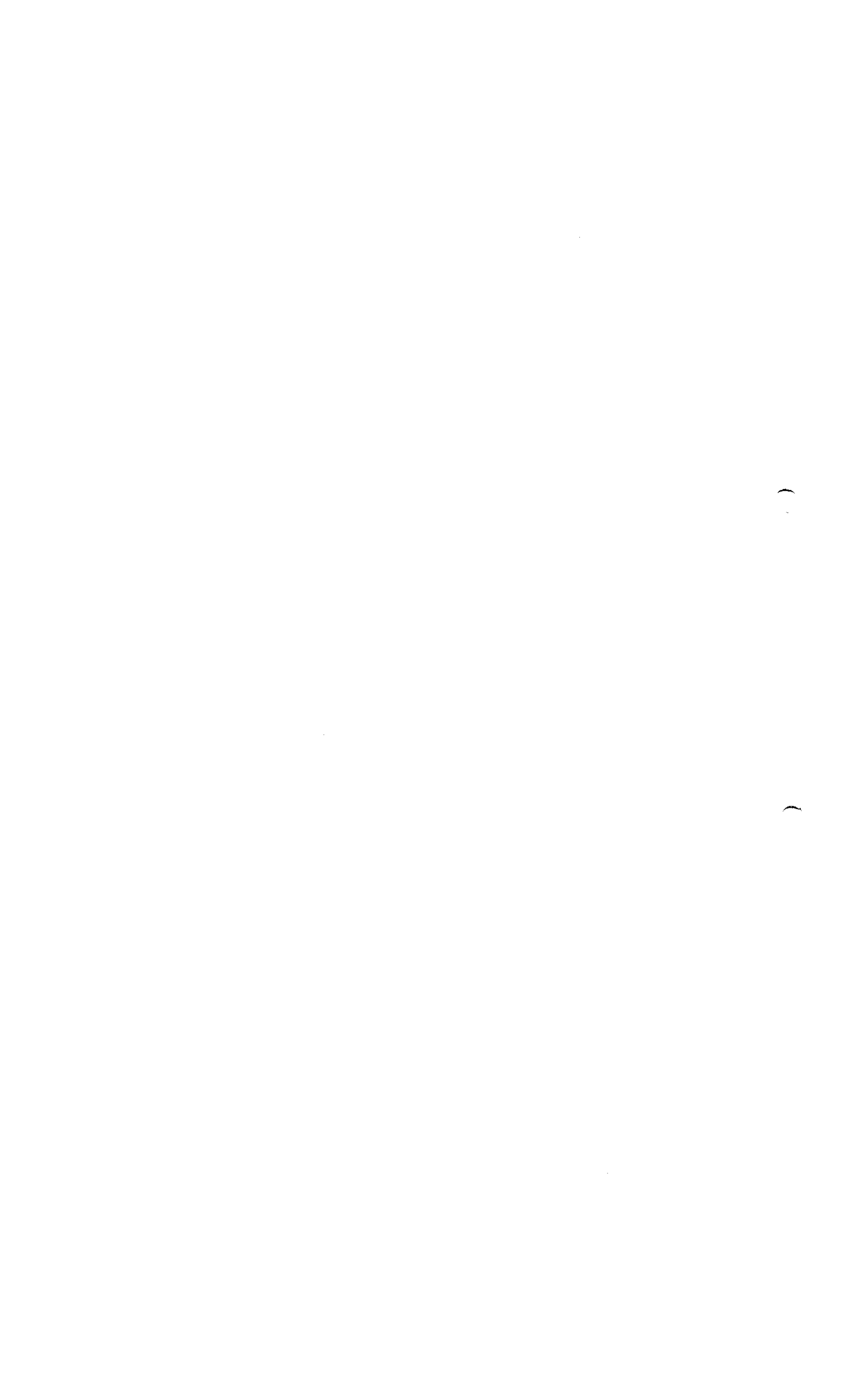


Tabla 5: Análisis de lotes experimentales del producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL (envasados en viales)

Corrida	pH	Niveles de adsorción						PRP despolimerizado	
		HBsAg adsorbido	PRP no adsorbido	PDT	PTT	PTxd	FHA		
Formulación inicial envasada en viales*	7,0	93 %	22,7 µg/mL	31 %	30 %	≥95 %	≥95 %	Tipo 1: 59,7 UD/mL Tipo 2: 13,0 UD/mL Tipo 3: 50,0 UD/mL	4,1 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	7,1	97 %	22,8 µg/mL	38 %	35 %	≥95 %	≥95 %	Tipo 1: 59,5 UD/mL Tipo 2: 12,0 UD/mL Tipo 3: 55,3 UD/mL	4,0 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	7,1	>98 %	21,8 µg/mL	43 %	40 %	≥95 %	≥95 %	Tipo 1: 59,3 UD/mL Tipo 2: 13,3 UD/mL Tipo 3: 53,4 UD/mL	3,8 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	7,1	98 %	20,2 µg/mL	55 %	33 %	≥95 %	≥95 %	Tipo 1: 54,8 UD/mL Tipo 2: 11,6 UD/mL Tipo 3: 47,0 UD/mL	4,0 %

* El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo tratado con silicona.

† El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de bromobutilo fluorado.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

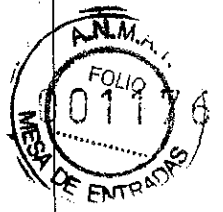




Tabla 6: Resultados de estabilidad de la adsorción del HBsAg para lotes experimentales de producto final a granel producidos a escala de 555 mL

Corrida	Adsorción del HBsAg												
	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 inicial	94 %	90 %	89 %	81 %	76 %	76 %	76 %	75 %	70 %				
Formulación optimizada n.º BBo 09-50	>98 %	98 %	97 %	89 %	80 %	85 %	87 %	80 %	79 %				
Formulación optimizada n.º BBo 09-51	>98 %	>98 %	97 %	91 %	83 %	90 %	85 %	83 %	79 %				
Formulación optimizada n.º BBo 09-52	>98 %	>98 %	96 %	93 %	86 %	91 %	88 %	84 %	83 %				

Tabla 7: Resultados de estabilidad del PRP no adsorbido para lotes experimentales de producto final a granel producidos a escala de 555 mL

Corrida	PRP no adsorbido										
	T0	A +5 °C					A +25 °C				
		1 mes	3 meses	12 meses	14 días	1 mes	2 meses				
Formulación inicial	23,4 µg/mL	21,5 µg/mL	23,4 µg/mL	26,1 µg/mL	24,1 µg/mL	21,5 µg/mL	23,7 µg/mL				
Formulación optimizada n.º BBo 09-50	23,6 µg/mL	21,4 µg/mL	24,0 µg/mL	26,6 µg/mL	25,1 µg/mL	23,6 µg/mL	24,1 µg/mL				
Formulación optimizada n.º BBo 09-51	22,4 µg/mL	21,4 µg/mL	23,5 µg/mL	25,2 µg/mL	21,7 µg/mL	21,5 µg/mL	22,5 µg/mL				
Formulación optimizada n.º BBo 09-52	22,1 µg/mL	21,2 µg/mL	20,6 µg/mL	22,3 µg/mL	21,2 µg/mL	22,0 µg/mL	23,1 µg/mL				

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



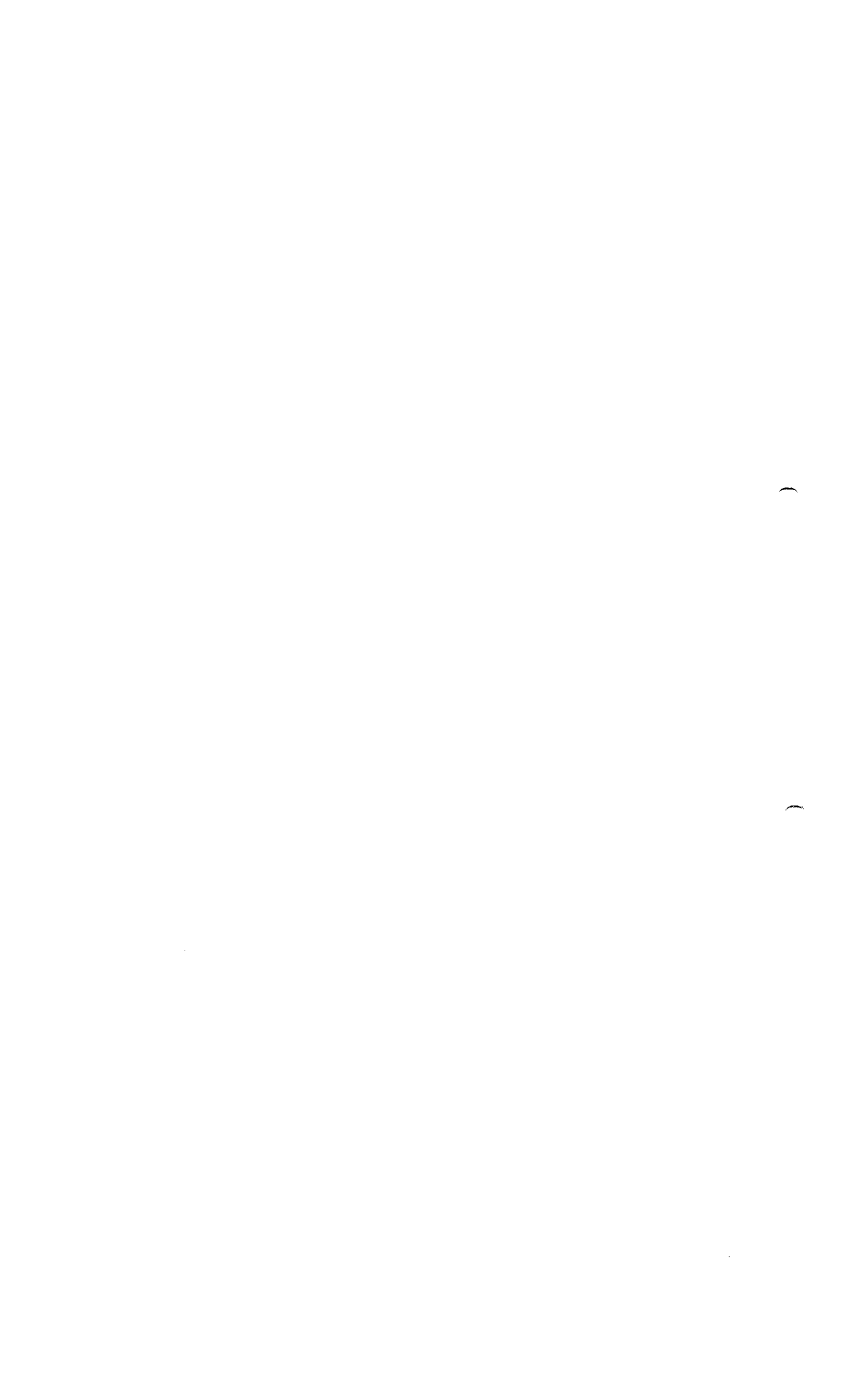


Tabla 8: Resultados de estabilidad del PRP despolimerizado para lotes experimentales de producto final a granel producidos a escala de 555 mL.

Corrida	PRP despolimerizado							
	T0	A +5 °C			A +25 °C			2 meses
		1 mes	3 meses	12 meses	14 días	1 mes		
Formulación inicial	2,7 %	4,4 %	7,2 %	20,9	12,1 %	12,7 %	19,1 %	
Formulación optimizada n.º BBo 09-50	4,1 %	6,1 %	8,6 %	25,9 %	12,3 %	15,7 %	27,0 %	
Formulación optimizada n.º BBo 09-51	4,1 %	5,2 %	9,2 %	26,1 %	11,6 %	16,6 %	*	
Formulación optimizada n.º BBo 09-52	4,1 %	5,2 %	9,2 %	24,4 %	12,6 %	15,9 %	30,9 %	

* Prueba no válida.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303348

Información confidencial/proprietaria
Página 22 de 34



Tabla 9: Resultados de estabilidad de la adsorción del HBsAg para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL

Corrida	Adsorción del HBsAg										
	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 inicial envasada en viales*	93 %	85 %	81 %	77 %	76 %	56 %	64 %	56 %	43 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	97 %	96 %	95 %	93 %	87 %	77 %	80 %	70 %	65 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	>98 %	96 %	96 %	94 %	89 %	76 %	84 %	69 %	70 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	98 %	96 %	96 %	96 %	90 %	80 %	85 %	79 %	73 %		

El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo tratado con silicona.

El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de bromobutilo fluorado.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Tabla 10: Resultados de estabilidad del PRP no adsorbido para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL

Corrida	PRP no adsorbido									
	T0	A +5 °C			A +25 °C				1 mes	2 meses
		1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	23,2 µg/mL			
Formulación inicial envasada en viales*	22,7 µg/mL	21,4 µg/mL	23,1 µg/mL	24,4 µg/mL	23,7 µg/mL	23,4 µg/mL	23,2 µg/mL	24,0 µg/mL	24,0 µg/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	22,8 µg/mL	21,1 µg/mL	22,6 µg/mL	22,7 µg/mL	23,4 µg/mL	23,1 µg/mL	22,9 µg/mL	24,0 µg/mL	24,0 µg/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	21,8 µg/mL	20,0 µg/mL	22,4 µg/mL	22,1 µg/mL	21,8 µg/mL	20,8 µg/mL	21,7 µg/mL	24,6 µg/mL	24,6 µg/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	20,2 µg/mL	18,9 µg/mL	20,2 µg/mL	21,7 µg/mL	21,0 µg/mL	20,5 µg/mL	20,8 µg/mL	22,5 µg/mL	22,5 µg/mL	

* El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo tratado con silicona.

† El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de bromobutilo fluorado.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303348

Información confidencial/proprietaria
Página 24 de 34

