

Tabla 11: Resultados de estabilidad de la despolimerización del PRP para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL

Corrida	Despolimerización del PRP									
	T0	A +5 °C				A +25 °C				
		1 mes	3 meses	12 meses	7 días	14 días	1 mes	2 meses		
Formulación inicial envasada en viales*	4,1 %	4,4 %	8,9 %	24,1 %	8,4 %	11,6 %	16,3 %	32,1 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-S0 envasada en viales†	4,0 %	5,8 %	9,6 %	29,7 %	11,2 %	14,9 %	17,0 %	27,9 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-S1 envasada en viales†	3,8 %	5,3 %	9,9 %	29,4 %	9,0 %	15,2 %	18,0 %	25,8 %		
Formulación optimizada n.º BBo 09-S2 envasada en viales†	4,0 %	5,7 %	9,2 %	27,9 %	8,8 %	13,7 %	17,0 %	28,7 %		

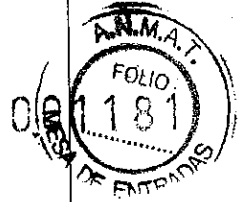
\* El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo tratado con silicona.

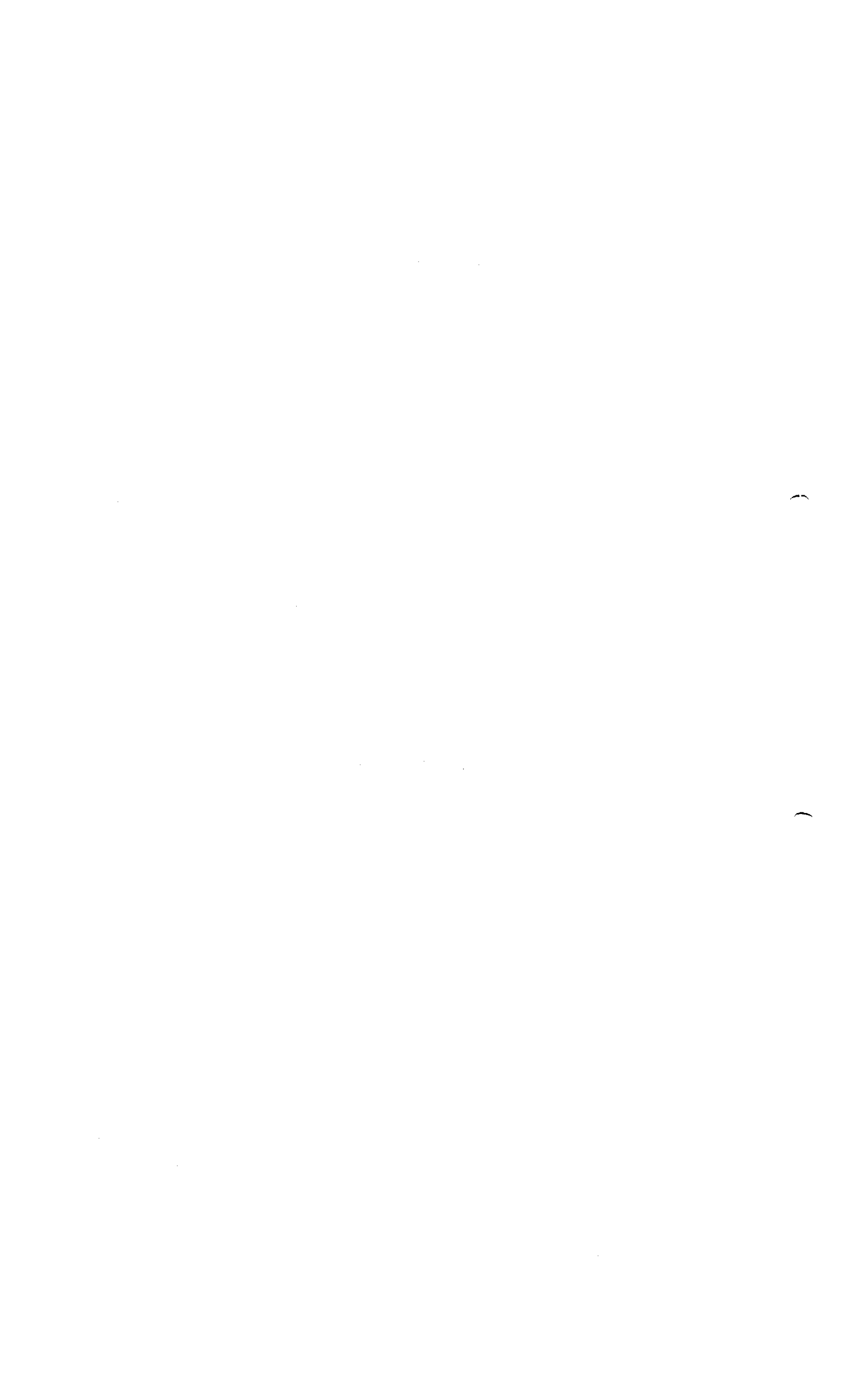
† El sistema de cierre del envase consiste en un vial de vidrio de tipo I con tapón de bromobutilo fluorado.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303348





**Tabla 12: Resultados de estabilidad de la adsorción del PDT para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL (envasados en viales)**

Corrida	Adsorción del PDT					
	T0	A +5 °C			A +25 °C	
		1 mes	3 meses	12 meses	14 días	2 meses
Formulación inicial envasada en viales*	31 %	37 %	38 %	41 %	38 %	49 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	38 %	43 %	52 %	56 %	51 %	67 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales †	43 %	48 %	48 %	61 %	52 %	64 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales †	55 %	58 %	58 %	70 %	62 %	71 %

\* 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.

LOXANA HUINTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303348





**Tabla 13: Resultados de estabilidad de la adsorción del PTT para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL (envasados en viales)**

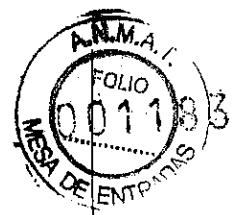
Corrida	Adsorción del PTT					
	T0	A +5 °C			A +25 °C	
		1 mes	3 meses	12 meses	14 días	2 meses
Formulación inicial envasada en viales*	30 %	21 %	16 %	22 %	32 %	32 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	35 %	28 %	29 %	35 %	39 %	42 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	40 %	35 %	38 %	43 %	40 %	49 %
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	33 %	20 %	35 %	38 %	27 %	45 %

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

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

\*  
†  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 14: Resultados de estabilidad de la adsorción del PTxd para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL (envasados en viales)**

Corrida	Adsorción del PTxd					
	T0	A +5 °C			A +25 °C	
		3 meses	12 meses	14 días	2 meses	
Formulación inicial envasada en viales*	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	

\* 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.

\*  
†  
LUXIANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 15: Resultados de estabilidad de la adsorción de la FHA para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL**

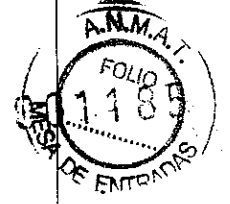
Corrida	Adsorción de la FHA					
	T0	A +5 °C			A +25 °C	
		3 meses	12 meses	14 días	2 meses	
Formulación inicial envasada en viales*	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.° BBo 09-50 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.° BBo 09-51 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	
Formulación optimizada n.° BBo 09-52 envasada en viales†	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	≥95 %	

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 DOMÍNGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

A\_0303348





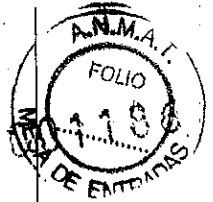
**Tabla 16: Resultados de estabilidad del IPV no adsorbido (contenido de antígeno D) para lotes experimentales de producto farmacéutico producidos a escala de 555 mL (envasados en viales)**

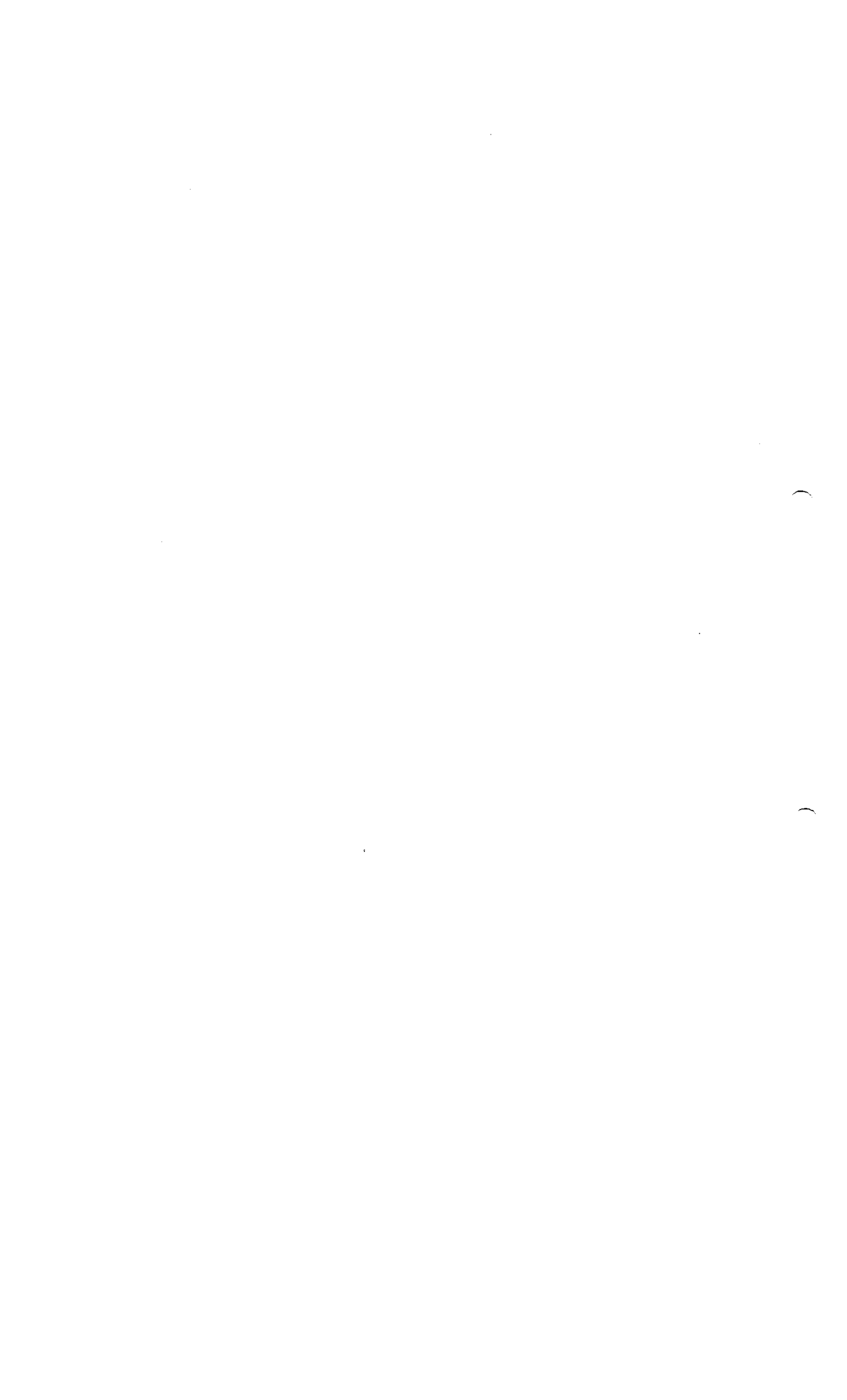
Corrida	IPV no adsorbido (contenido de antígeno D)					
	T0	A +5 °C			A +25 °C	
		1 mes	3 meses	12 meses	14 días	2 meses
Formulación inicial envasada en viales*	Tipo 1: 61,8 UD/mL Tipo 2: 12,2 UD/mL Tipo 3: 51,8 UD/mL	Tipo 1: 59,2 UD/mL Tipo 2: 11,7 UD/mL Tipo 3: 52,5 UD/mL	Tipo 1: 62,0 UD/mL Tipo 2: 12,5 UD/mL Tipo 3: 50,5 UD/mL	Tipo 1: 62,4 UD/mL Tipo 2: 12 UD/mL Tipo 3: 51,2 UD/mL	Tipo 1: 60,0 UD/mL Tipo 2: 12,3 UD/mL Tipo 3: 53,8 UD/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-50 envasada en viales†	Tipo 1: 59,2 UD/mL Tipo 2: 12,8 UD/mL Tipo 3: 48,6 UD/mL	Tipo 1: 54,9 UD/mL Tipo 2: 12,7 UD/mL Tipo 3: 51,6 UD/mL	Tipo 1: 58,3 UD/mL Tipo 2: 13,1 UD/mL Tipo 3: 50,9 UD/mL	Tipo 1: 59,7 UD/mL Tipo 2: 12,9 UD/mL Tipo 3: 51,4 UD/mL	Tipo 1: 57,5 UD/mL Tipo 2: 13,0 UD/mL Tipo 3: 57,7 UD/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-51 envasada en viales†	Tipo 1: 58,3 UD/mL Tipo 2: 14,0 UD/mL Tipo 3: 51,1 UD/mL	Tipo 1: 55,1 UD/mL Tipo 2: 12,6 UD/mL Tipo 3: 53,4 UD/mL	Tipo 1: 54,6 UD/mL Tipo 2: 12,8 UD/mL Tipo 3: 52,4 UD/mL	Tipo 1: 55 UD/mL Tipo 2: 13,6 UD/mL Tipo 3: 52,5 UD/mL	Tipo 1: 54 UD/mL Tipo 2: 12,9 UD/mL Tipo 3: 52,7 UD/mL	
Formulación optimizada n.º BBo 09-52 envasada en viales†	Tipo 1: 52,2 UD/mL Tipo 2: 13,0 UD/mL Tipo 3: 50,1 UD/mL	Tipo 1: 56,4 UD/mL Tipo 2: 14,8 UD/mL Tipo 3: 55,0 UD/mL	Tipo 1: 49,4 UD/mL Tipo 2: 12,7 UD/mL Tipo 3: 49,5 UD/mL	Tipo 1: 50 UD/mL Tipo 2: 14,1 UD/mL Tipo 3: 48,9 UD/mL	Tipo 1: 50,6 UD/mL Tipo 2: 11,2 UD/mL Tipo 3: 50,9 UD/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.







Los datos disponibles permitieron concluir que la formulación optimizada satisface nuestros criterios:

- Todos los resultados de la formulación optimizada eran reproducibles de un lote a otro tanto en el momento de la liberación (denominado T0) como durante los períodos de investigación del almacenamiento del PFAG y del PL a +5 °C (condición normal hasta 12 meses) y a +25 °C (condición acelerada hasta 2 meses).
- En T0, los resultados de la formulación optimizada eran similares a los observados en la formulación inicial. Tanto el PFAG como el PL cumplieron los criterios de aceptación deseados para los niveles de adsorción de los principios activos:
  - El PRP no adsorbido es siempre  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ .
  - El PRP libre es  $< 20 \%$  en el momento de la liberación.
  - El HBsAg está significativamente adsorbido.
  - El PTxd y la FHA están altamente adsorbidos ( $\geq 95 \%$ ).

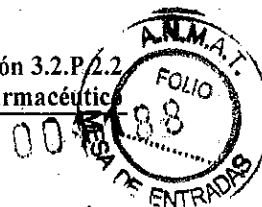
Además, estas formulaciones muestran un contenido estable de IPV, similar a la formulación inicial, y el PDT y el PTT están adsorbidos de modo similar en comparación con la formulación inicial.

- Considerando la estabilidad del producto, los datos de estabilidad generados con el PFAG presentaron perfiles de estabilidad similares tanto para la formulación optimizada como para la formulación inicial:
  - El contenido de PRP-T no adsorbido se mantiene alto durante todo el período de investigación cuando el PFAG y el PL se almacenan a +5 °C y a +25 °C (hasta 12 meses y hasta 2 meses respectivamente) y uniforme de un lote a otro, y similar a la formulación inicial.
  - El PRP libre aumenta con el tiempo en el PFAG y en el PL de la formulación optimizada (tanto a +5 °C como a +25 °C) como se observa para la formulación inicial.
  - El HBsAg se desorbe con el tiempo, con una tasa más elevada cuando el PFAG y el PL se almacenan a mayor temperatura. Este fenómeno de desorción, observado anteriormente en la formulación inicial, se continúa observando en la formulación optimizada. Su cinética es reproducible de un lote a otro de la formulación optimizada. Globalmente, el PL con la formulación optimizada presentó una adsorción de HBsAg de un 10 % a un 20 % superior a la de la formulación inicial.
  - El pH es estable con el tiempo (datos no presentados) y su ajuste ya no resulta una limitación industrial cuando se aplica el proceso de la formulación optimizada.

Los resultados de estos 3 lotes se ajustaron a nuestras especificaciones y fueron uniformes en T0. Por el momento, los datos de estabilidad disponibles son también satisfactorios. La formulación optimizada ofrece resultados reproducibles y uniformes. Estos resultados demuestran que la combinación de los parámetros seleccionados garantiza un producto reproducible.

Esta formulación optimizada se seleccionó para escalarla hasta 50 L y 250 L y corresponde a la utilizada para el producto comercializado.





El aumento de escala hasta la escala industrial y los análisis de comparabilidad se presentan en la sección 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de elaboración.

### 1.3.5 Resumen del proceso de la formulación optimizada

A partir de las investigaciones de desarrollo, la principal información sobre el proceso de la formulación optimizada de la vacuna Hexaxim, que permite una adsorción de HBsAg de un 10 % a un 20 % mayor que con la formulación inicial, es la siguiente:

- El orden secuencial determinado para los principios activos es el siguiente:
  - Se lleva a cabo un paso de preadsorción sobre gel de aluminio del HBsAg solo en un tanque.
  - En paralelo, se introducen sucesivamente PDT, PTT, PTxd y FHA en otro tanque.
  - A continuación, se mezclan las dos fracciones, antes de la adición del IPV, del PRP-T y de los excipientes.
- El uso del tampón de fosfato sin adición complementaria de tampón de carbonato. Luego, los excipientes consistían en hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio (como componentes del tampón de fosfato), aminoácidos esenciales, sacarosa y trometamol.

El proceso de elaboración, aplicado para la producción de lotes a escala industrial (50 L y 250 L), se detalla en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso.

## 2 Excedentes

No elaboraron excedentes.

## 3 Propiedades fisicoquímicas y biológicas

La vacuna Hexaxim es una suspensión inyectable que se administra por vía intramuscular. La esterilidad es una propiedad importante, relevante para la seguridad del producto farmacéutico. La esterilidad se analiza en el momento de la liberación y se garantiza mediante un proceso aséptico validado para la introducción del gel de aluminio y de FHA/PTxd durante la formulación, y por medio de filtraciones esterilizantes validadas para los demás componentes.

El aspecto de la vacuna es una suspensión blanquecina y turbia con un valor del pH de 6,8-7,5 y un valor de la osmolalidad comprendido entre 300 mOsmol/kg y 400 mOsmol/kg.

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas del producto farmacéutico se determinan mediante las pruebas de liberación (vea la sección 3.2.P.5.1 Especificaciones).

### 3.1 Los principios activos

La inmunogenicidad o antigenicidad de los seis principios activos son las principales propiedades biológicas del producto farmacéutico garantizadas por la presencia de los seis principios activos.





Los componentes se describen en la sección 3.2.P.2.1 Componentes del producto farmacéutico.

### 3.2 Los excipientes

Los excipientes son el adyuvante (hidróxido de aluminio), hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio (como componentes del tampón de fosfato), agua para inyectables, los aminoácidos esenciales, sacarosa y trometamol.

Los excipientes garantizan las propiedades fisicoquímicas del producto farmacéutico.

Los excipientes se describen en la sección 3.2.P.2.1 Componentes del producto farmacéutico.





## Lista de referencias

- 1 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine* 2010;28(20):3595-3601.
- 2 Mast E, Mahoney F, Kane M, Margolis H. Hepatitis B Vaccine. Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia: Saunders 2004:299-337.
- 3 André FE, Zuckerman AJ. Review: Protective Efficacy of Hepatitis B Vaccines in Neonates. *J Med Virol* 1994;44(2):144-151.
- 4 Rustgi VK, Schlepner CJ, Krause DS. Comparative study of the immunogenicity and safety of Engerix-B administered at 0, 1, 2 and 12 months and Recombivax HB administered at 0, 1, and 6 months in healthy adults. *Vaccine* 1995;13(17):1665-1668.
- 5 Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Massé R et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000;18(15):1467-1472.
- 6 Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2005;23(25):3272-3279.
- 7 Diez-Delgado J, Dal-Ré R, Llorente M, González A, López J. Hepatitis B component does not interfere with the immune response to diphtheria, tetanus, and whole-cell *Bordetella pertussis* components of a quadrivalent (DTPw-HB) vaccine: a controlled trial in healthy infants. *Vaccine* 1997;15(12-13):1418-1422.
- 8 West DJ, Hesley TM, Jonas LC, Feeley LK, Bird SR, Burke P et al. Safety and immunogenicity of a bivalent *Haemophilus influenzae* type b/hepatitis b vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):593-599.
- 9 Tleugabulova D, Falcon V, Penton E. Evidence for the denaturation of recombinant hepatitis B surface antigen on aluminium hydroxide gel. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1998 Dec 11;720(1-2):153-163.





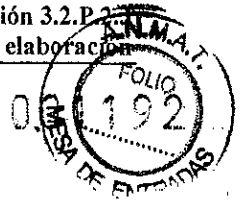
### 3.2.P.2.3

#### Desarrollo del Proceso de Elaboración

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

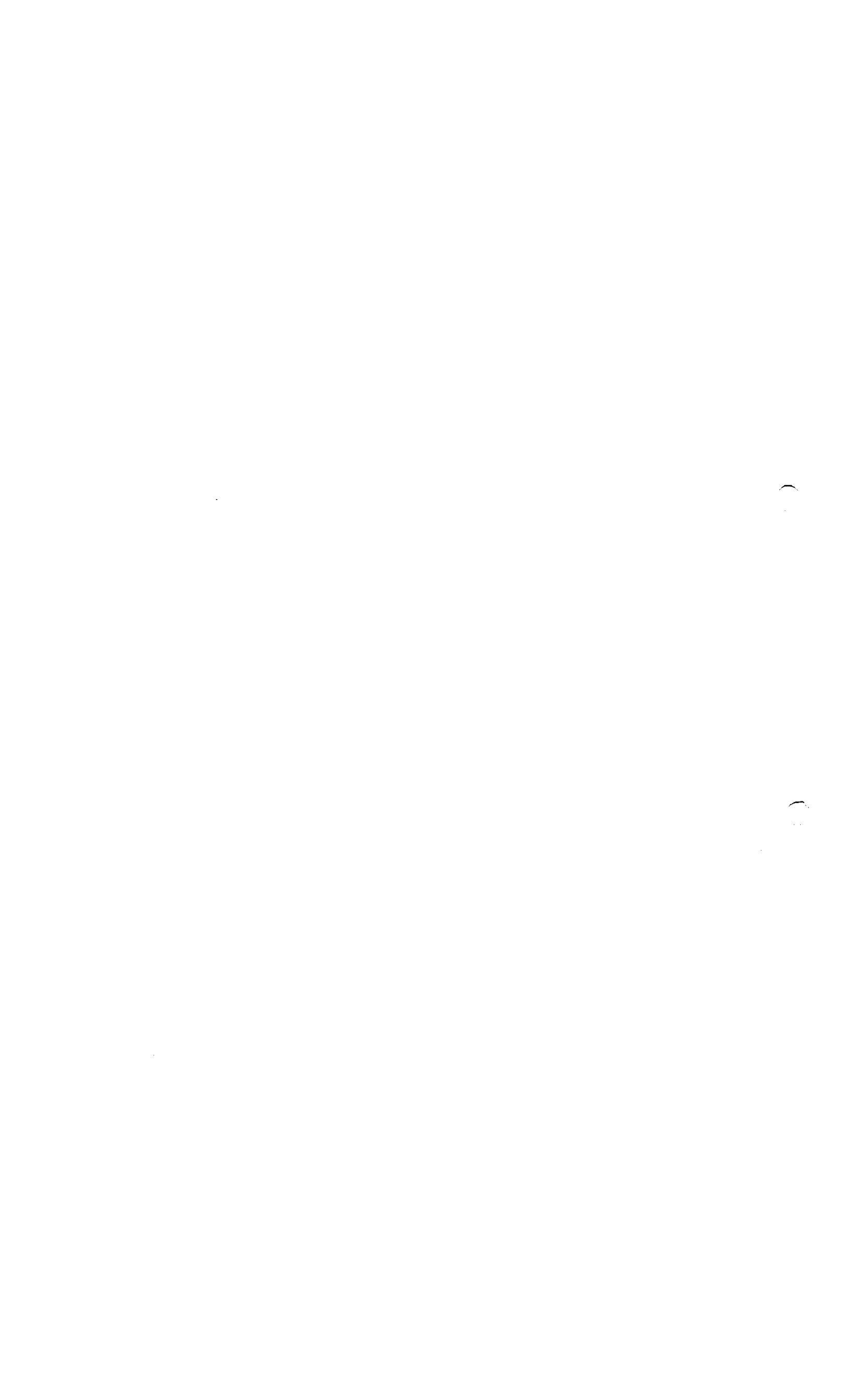




## Sección 3.2.P.2.3 - Desarrollo del proceso de elaboración

### Índice

Lista de tablas .....	3
Lista de figuras .....	4
<b>1</b> <b>Introducción</b> .....	<b>5</b>
<b>2</b> <b>Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado</b> .....	<b>5</b>
2.1     Panorama del desarrollo.....	5
2.2     Antecedentes del desarrollo del proceso de elaboración .....	21
2.2.1     Planta y escala de elaboración .....	21
2.2.2     Sistemas de cierre del envase .....	22
2.2.3     Duración de la homogeneización durante la mezcla y la filtración.....	22
2.3     Estudios del desarrollo del proceso de elaboración .....	23
2.3.1     Elaboración del producto final a granel.....	28
2.3.1.1     Esterilización de los componentes del producto final a granel .....	28
2.3.1.2     Introducción aséptica del PTxd y de la FHA .....	29
2.3.1.3     Proceso de mezcla .....	29
2.3.2     Llenado del producto final a granel.....	39
2.3.2.1     Velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión.....	40
2.3.2.2     Volumen llenado .....	42
2.3.2.3     Conclusiones .....	42
<b>3</b> <b>Estudio de comparabilidad</b> .....	<b>42</b>
3.1     Metodología .....	42
3.2     Lotes incluidos en el estudio de comparabilidad .....	43
3.2.1     Lotes para el análisis de los resultados de control de calidad .....	43
3.2.2     Lotes para el análisis de los resultados de estabilidad.....	44
3.3     Resultados del estudio de comparabilidad.....	47
3.3.1     Resultados del control de calidad .....	47
3.3.1.1     Resultados del control de calidad de liberación del PFAG.....	47
3.3.1.2     Resultados del control de calidad complementario.....	53





3.3.2 Resultados de estabilidad .....54  
3.4 Conclusiones .....57





## Lista de tablas

Tabla 1: Cambios del proceso de elaboración del PFAG y del PL de Hexaxim desde la formulación inicial hasta la formulación optimizada .....	6
Tabla 2: Lotes de PFAG y de PL utilizados durante el desarrollo de Hexaxim.....	10
Tabla 3: Plantas de elaboración industrial para la producción de Hexaxim.....	21
Tabla 4: Parámetros del proceso de los pasos críticos .....	28
Tabla 5: Características de los lotes de PFAG utilizados en el estudio de la tensión cortante del producto.....	30
Tabla 6: Análisis de los tres lotes de PFAG de Hexaxim.....	30
Tabla 7: Lotes de solución/suspensión simulada.....	34
Tabla 8: Resultados de densidad óptica para evaluar la homogeneidad de la mezcla (lotes IND09030, IND09031, IND09032: preadsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio.....	36
Tabla 9: Resultados de densidad óptica para evaluar la homogeneidad de la mezcla (lote IND09030: preparación del PFAG de Hexaxim).....	37
Tabla 10: Lotes de solución simulada .....	41
Tabla 11: Resultados de la densidad óptica para evaluar la homogeneidad tras la resuspensión y agitación del producto durante el paso de llenado.....	41
Tabla 12: Características de los lotes de PFAG utilizados en el estudio de comparabilidad (análisis de resultados de control de calidad) .....	43
Tabla 13: Características de los lotes de PFAG y de PL utilizados en el estudio de comparabilidad (análisis de resultados de estabilidad) .....	45
Tabla 14: Comparación de resultados de control de calidad para los lotes de la formulación inicial y de la formulación optimizada .....	48





### Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 1) .....24  
Figura 2: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 2) .....25  
Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja acoplada .....26  
Figura 4: Diagrama de flujo del llenado en viales.....27  
Figura 5: Resultados de la prueba de desafío intranasal.....54  
Figura 6: Evolución del porcentaje de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo.....55  
Figura 7: Evolución del porcentaje de PRP despolimerizado a lo largo del tiempo .....56

