



Lista de abreviaturas: consulte la sección 2.3 Resumen general de calidad. Introducción.

## 1 Introducción

A continuación se presenta la selección y optimización del proceso de elaboración del producto medicinal Hexaxim, para las etapas de producto final a granel (PFAG) y producto llenado (PL):

- Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del PFAG y del PL.
- Y similitud del PFAG y del PL de la formulación optimizada con los de la formulación inicial (establecida mediante un estudio de comparabilidad).

## 2 Desarrollo del proceso de elaboración para la preparación del producto final a granel y del producto llenado

### 2.1 Panorama del desarrollo

Para desarrollar una vacuna combinada hexavalente tan inmunógena y estable, se definió primero una formulación inicial de Hexaxim basándose en la experiencia obtenida durante décadas por sanofi pasteur con vacunas pediátricas. El proceso y la composición de la formulación se mejoraron a partir de la formulación inicial hasta la formulación optimizada (vea la sección 3.2.P.2.2 Producto medicinal).

En paralelo, el proceso de elaboración ha evolucionado por tanto con los siguientes cambios:

- El lugar de producción del PFAG ha sido internalizado de conformidad con el programa de desarrollo industrial.
- El lugar de producción del PL ha sido internalizado para permitir las presentaciones en jeringa y en vial.
- La escala de elaboración aumentó (de 50 L a 250 L) como ajuste a la escala industrial para garantizar la capacidad de producción.

Las mejoras o cambios del proceso de elaboración del PFAG y del PL desde la formulación inicial hasta la formulación optimizada a escala industrial se describen y justifican en la Tabla 1. Los datos de los cambios se detallan en el apartado 2.2.



Tabla 1: Cambios del proceso de elaboración del PFAG y del PL de Hexaxim desde la formulación inicial hasta la formulación optimizada

Cambios	Proceso de la formulación inicial			Proceso de la formulación optimizada		
	Escala de 4 L	Escala de 50 L	Escala de 250 L	Escala de 50 L	Escala de 250 L	
Planta de elaboración	<p>PFAG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MR Pharma *, Buenos Aires, Argentina</li> </ul> <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MR Pharma, Buenos Aires, Argentina (jeringas)</li> </ul>	<p>PFAG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicialmente MR Pharma, Buenos Aires, Argentina</li> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia desde octubre de 2005</li> </ul> <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicialmente MR Pharma, Buenos Aires, Argentina (jeringas)</li> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia (jeringas)</li> <li>- sanofi aventis, Anagni, Italia (viales)</li> </ul>	<p>PFAG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia</li> </ul> <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia (jeringas)</li> <li>- sanofi aventis, Anagni, Italia (viales)</li> </ul>	<p>PFAG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia</li> </ul> <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia (jeringas)</li> <li>- sanofi aventis, Anagni, Italia y sanofi pasteur, Val de Reuil, Francia (viales)</li> </ul>	<p>PFAG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia</li> </ul> <p>PL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sanofi pasteur, Marcy l'Étoile, Francia (jeringas)</li> <li>- sanofi aventis, Anagni, Italia y sanofi pasteur, Val de Reuil, Francia (viales)</li> </ul>	<p>Cambio realizado para garantizar un aumento de la capacidad de producción.</p> <p>250 litros</p>
Escala de elaboración (PFAG)	4 litros	50 litros	250 litros	50 litros	250 litros	
		<p>Cambios realizados de conformidad con el programa de desarrollo industrial.</p> <p>Cambio realizado como ajuste al programa de desarrollo industrial.</p>	<p>Cambio realizado para permitir la producción de ambas presentaciones farmacéuticas.</p> <p>Cambio realizado como ajuste al programa de desarrollo industrial en paralelo con el cambio de la planta de elaboración.</p>	<p>Cambio implantado para evaluar las mejoras del proceso y de la composición de la formulación.</p>	<p>Cambio realizado para garantizar un aumento de la capacidad de producción.</p>	

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

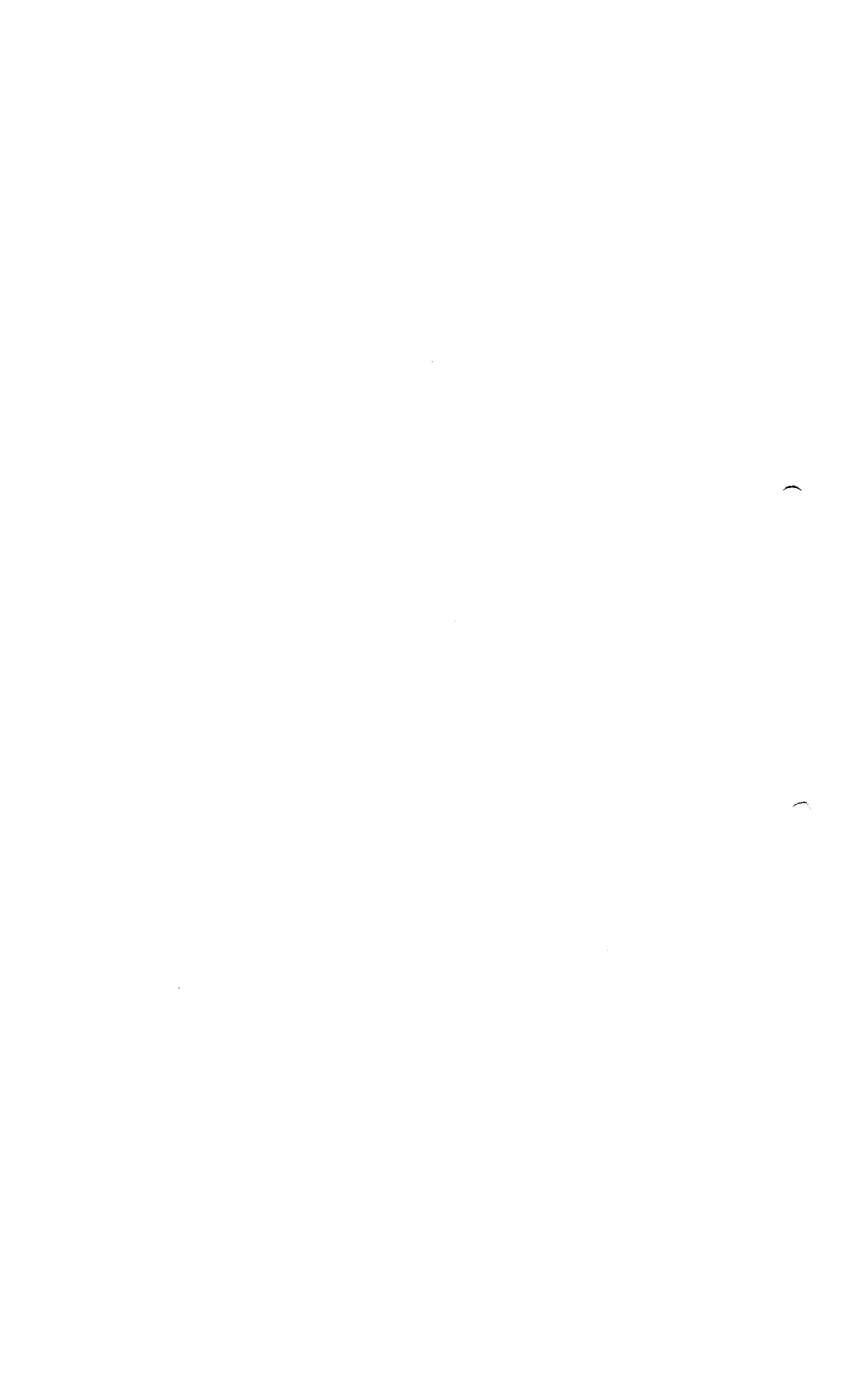
RA\_0303349

Información confidencial/propietaria  
Página 6 de 57









sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Cambios	Proceso de la formulación inicial			Proceso de la formulación optimizada	
	Escala de 4 L	Escala de 50 L	Escala de 250 L	Escala de 50 L	Escala de 250 L
Orden de la secuencia de los principios activos, duración de la mezcla de homogeneización y filtración	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Añadido en primer lugar.</li> <li>- Filtración antes de su adición.</li> </ul> <p>PDT, PTT, PTxd, FHA, IPV y PRP-T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiciones sucesivas.</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Añadido en primer lugar.</li> <li>- Filtración antes de su adición.</li> </ul> <p>PDT, PTT, PTxd, FHA, IPV y PRP-T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiciones sucesivas.</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Añadido en primer lugar.</li> <li>- Filtración antes de su adición.</li> </ul> <p>PDT, PTT, PTxd, FHA, IPV y PRP-T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiciones sucesivas.</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PreadSORCIÓN sobre AIOOH.</li> <li>- Filtración antes de su adición.</li> </ul> <p>PDT, PTT, PTxd, FHA, IPV y PRP-T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiciones sucesivas de PDT, PTT, PTxd, FHA sobre AIOOH, antes de su mezcla con el HBsAg preadsorbido, seguidas de adiciones de IPV y PRP-T.</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PreadSORCIÓN sobre AIOOH.</li> <li>- Filtración antes de su adición.</li> </ul> <p>PDT, PTT, PTxd, FHA, IPV y PRP-T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adiciones sucesivas de PDT, PTT, PTxd, FHA sobre AIOOH, antes de su mezcla con el HBsAg preadsorbido, seguidas de adiciones de IPV y PRP-T.</li> </ul>
	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtración de cada principio activo antes de su adición (excepto para PTxd y FHA que son componentes preadsorbidos).</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtración de cada principio activo antes de su adición (excepto para PTxd y FHA que son componentes preadsorbidos).</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtración de cada principio activo antes de su adición (excepto para PTxd y FHA que son componentes preadsorbidos).</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtración de cada principio activo antes de su adición (excepto para PTxd y FHA que son componentes preadsorbidos).</li> </ul>	<p>HBsAg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtración de cada principio activo antes de su adición (excepto para PTxd y FHA que son componentes preadsorbidos).</li> </ul>

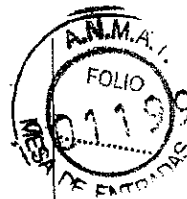
\* Tercerización realizada para sanofi pasteur.

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303349

Información confidencial/proprietaria  
Página 8 de 57



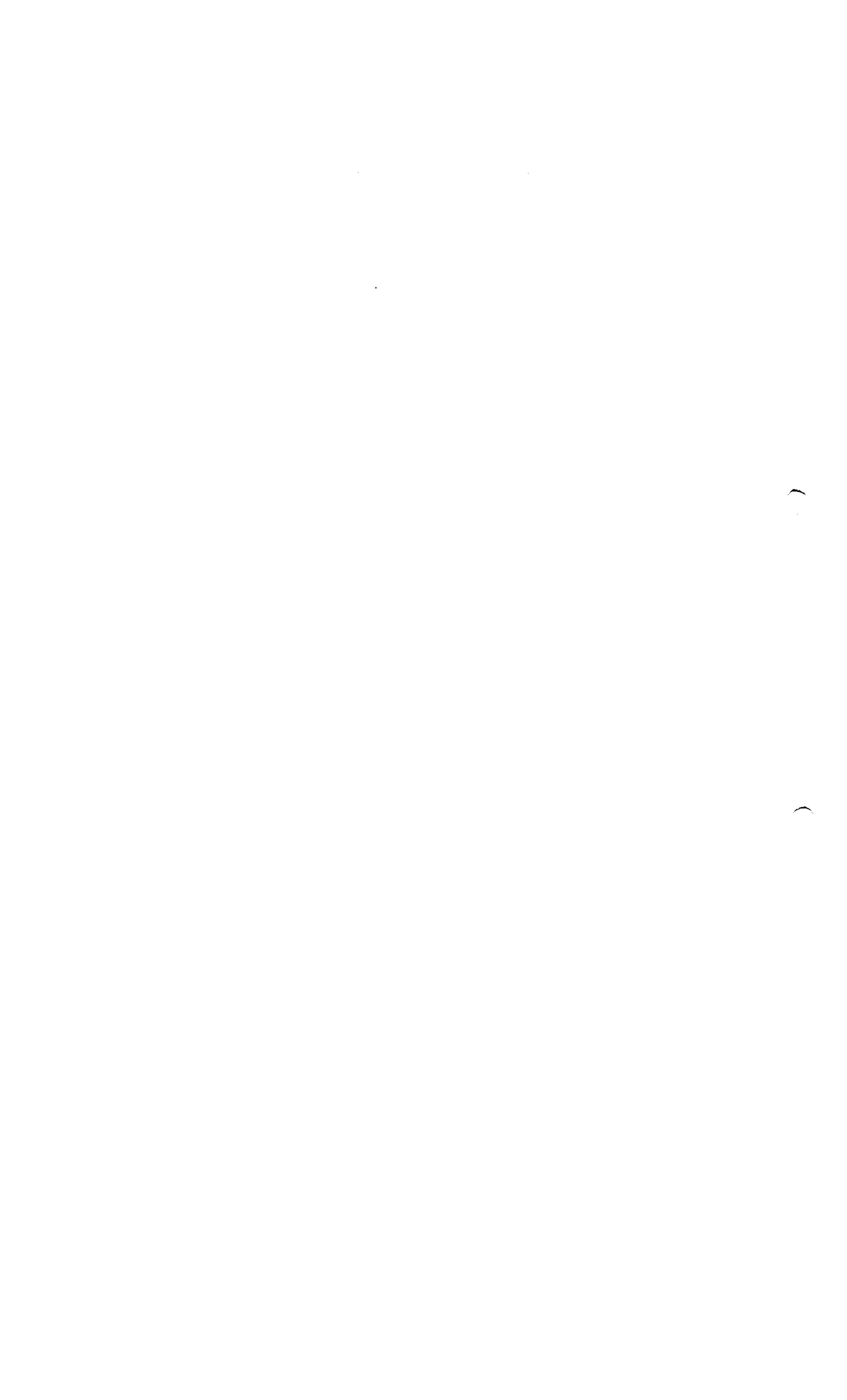




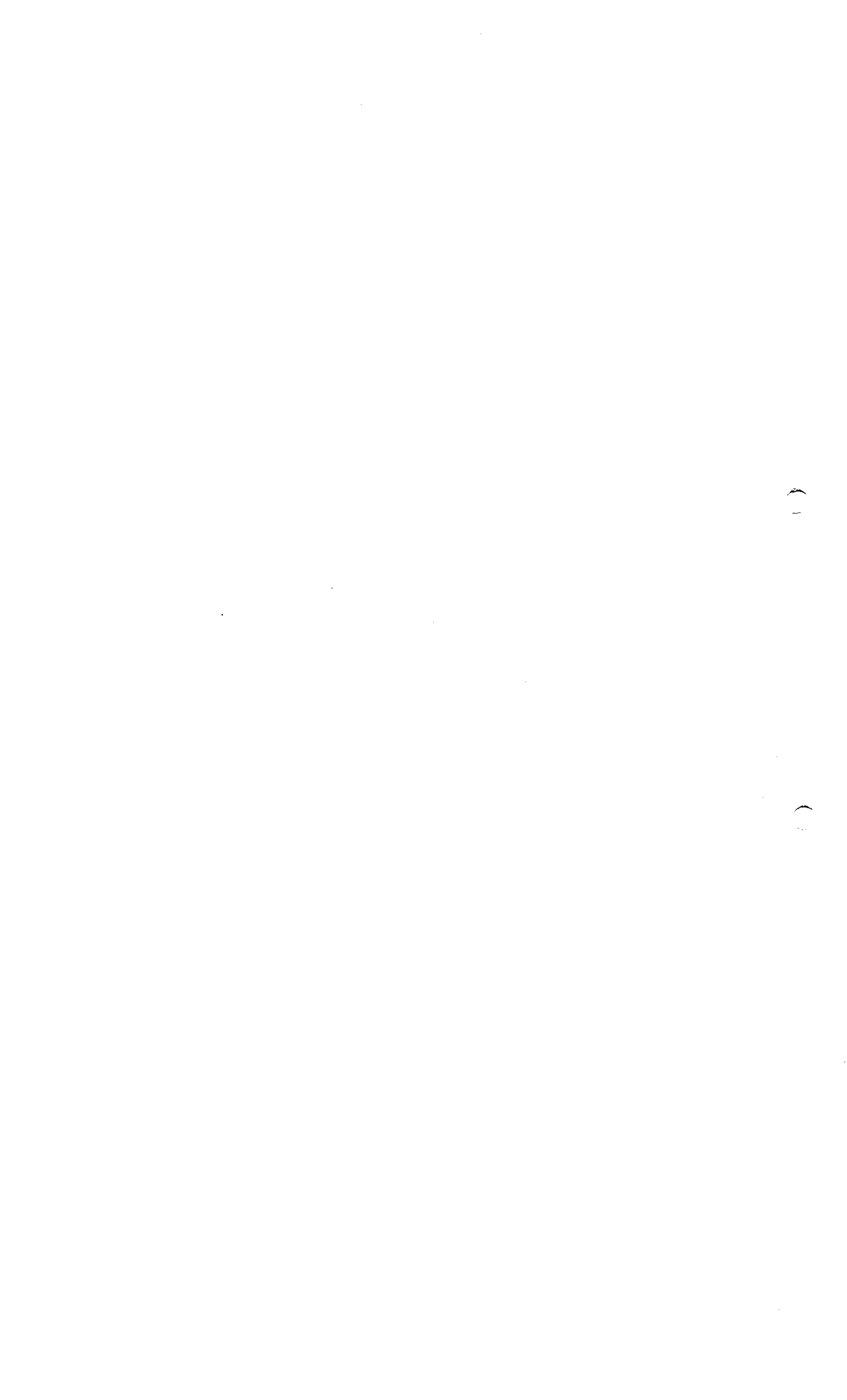
Las características principales de los procesos de elaboración del PFAG y del PL utilizados para los estudios de estabilidad, clínicos o no clínicos y las validaciones se detallan en la Tabla 2.

Advertencia:

- El número de lote del PFAG y del PL es una secuencia única y no descriptiva de caracteres asignada por un sistema informático.
- Según el sistema de numeración de lotes de la planta de Argentina, los lotes elaborados en Argentina se designan PFAGIxxx (donde x indica un dígito entre 0 y 9).
- Según el sistema de numeración de lotes de las plantas de Francia e Italia, los lotes elaborados en Francia e Italia se designan FDNCxxxx o INDxxxxx o FDVxxxxx para el PFAG y FDNCxxxx o Sxxxx para el PL (donde x indica un dígito entre 0 y 9).





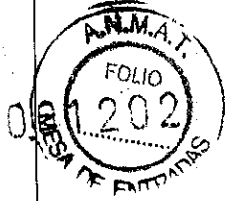


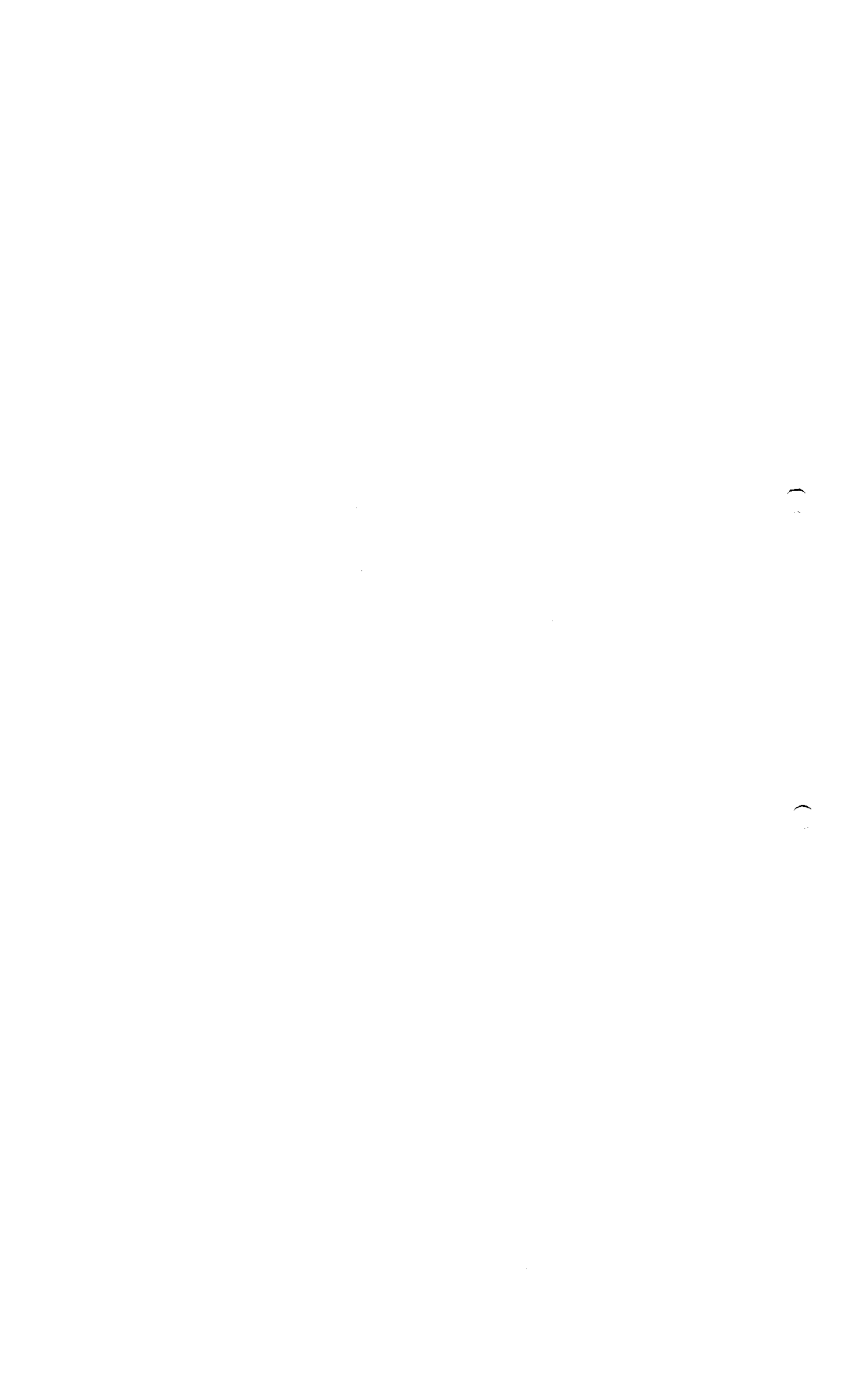
sanofi pasteur  
352 - Hexaxim

Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación inicial	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	50 L	PFAGI003	11 dic 2003	FA150934 (PDT)	-	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	PFAGI003-01	Jeringa *	22 dic 2003	Estabilidad (datos no suministrados)
					FA098326 (PTT)			FA147862 (PTxd)			
Formulación inicial	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	50 L	PFAGI006	18 nov 2004	FA160921 (PDT)	-	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	PFAGI006-01	Jeringa *	12 ene 2005	Clínico de fase III (A3L04) Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)
					FA114070 (PTT)			FA109873 (PTxd)			

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

RA\_0303349





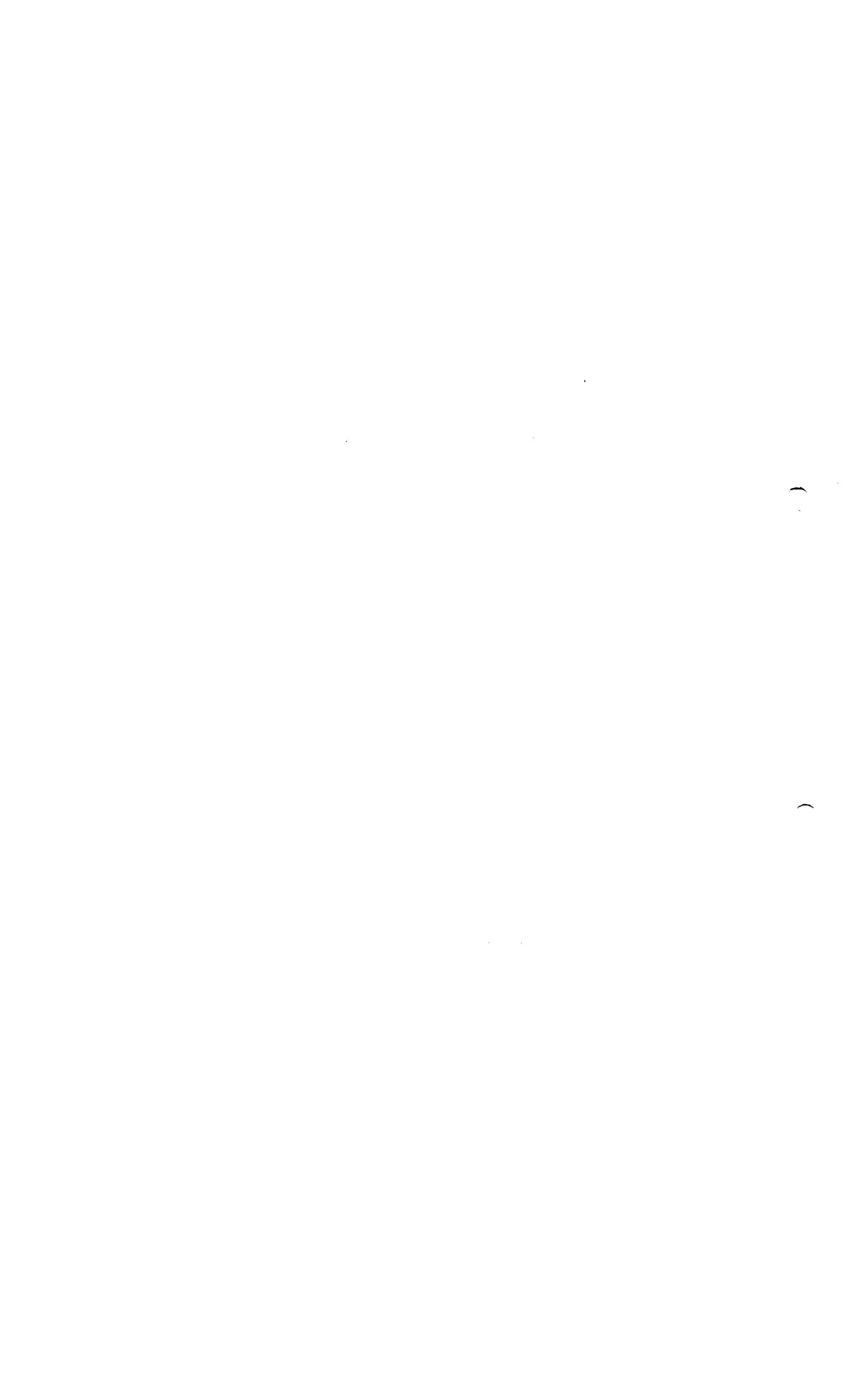
Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación inicial	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	50 L	PFAGI007	25 nov 2004	FAI1729 (PDT)	-	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	PFAGI007-01	Jeringa *	13 ene 2005	Clínico de fase III (A3L04, A3L10) No clínico Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)
					FAI18974 (PTT)						
					FAI09872 (PTxd)						
					FAI09887 (FHIA)		MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	PFAGI007-02	Jeringa *	18 ene 2005	
					FAI50302 (IPV)		MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)	PFAGI007-03	Jeringa *	03 mar 2005	
					L046 (HIBsAg)						
					FA156620 (PRP-T)						

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

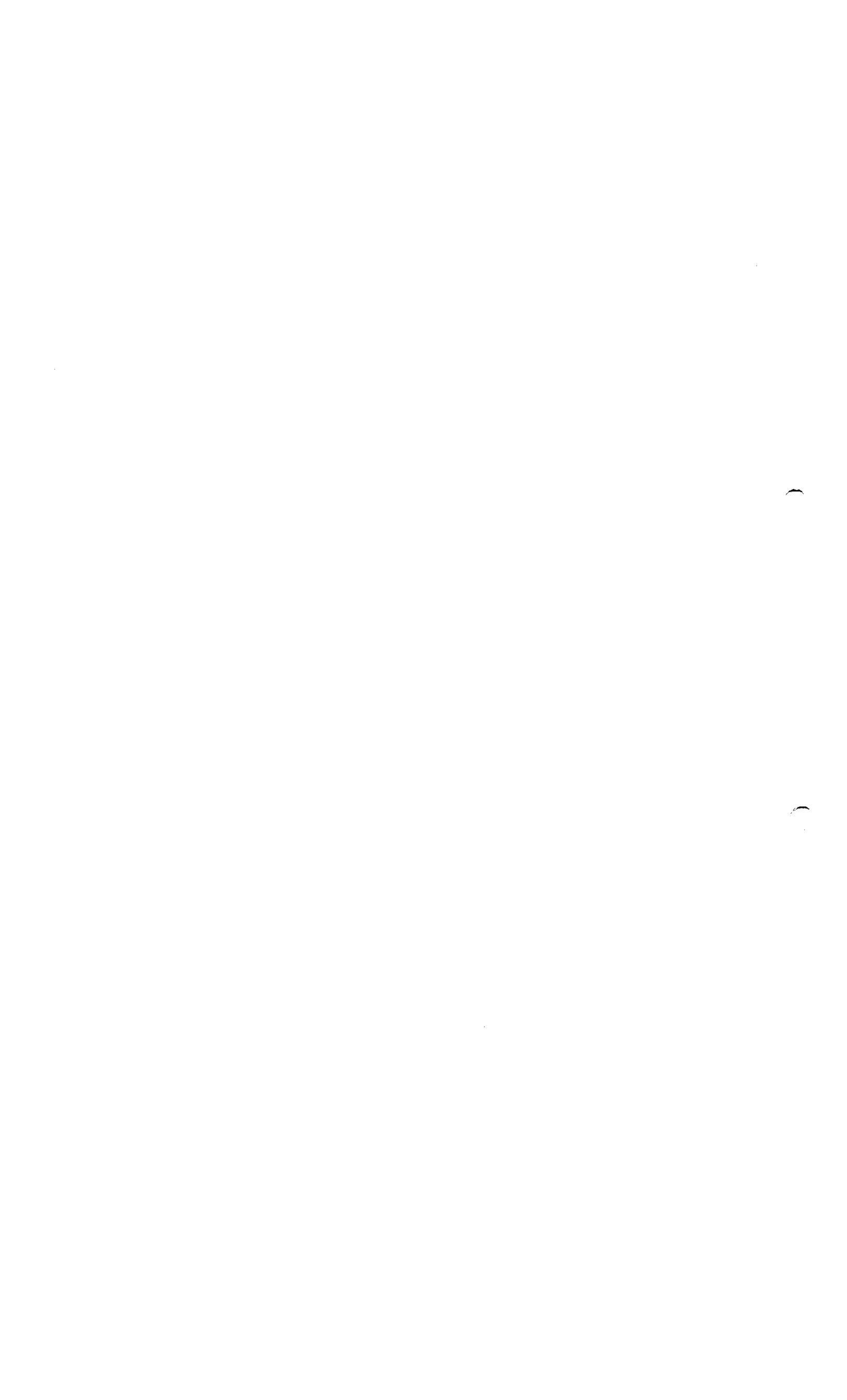
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303349





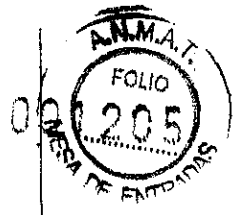






Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación inicial	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	50 L	FDNC0004	20 oct 2005	FA197158 (PDT)	-	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	S4008	Jeringa†	14 nov 2005	-
					FA136843 (PTT)						
					FA210657 (PTxd)						
					FA209385 (FHA)						
					FA207945 (IPV)						
					L055 (HBsAg)						
					FA186248 y						
					FA185579 (PRP-T)						
					FA197158 (PDT)	Estabilidad (para el estudio de comparabilidad)	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	S4009	Jeringa†	07 dic 2005	Clínico de fase III (A3L11, A3L17, A3L22) No clínico Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
					FA136843 (PTT)						
					FA210657 (PTxd)						
					FA209385 (FHA)						
					FA207945 (IPV)						
					AA001 y AA004 (HBsAg)						
					FA186248 y						
					FA185579 (PRP-T)						

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





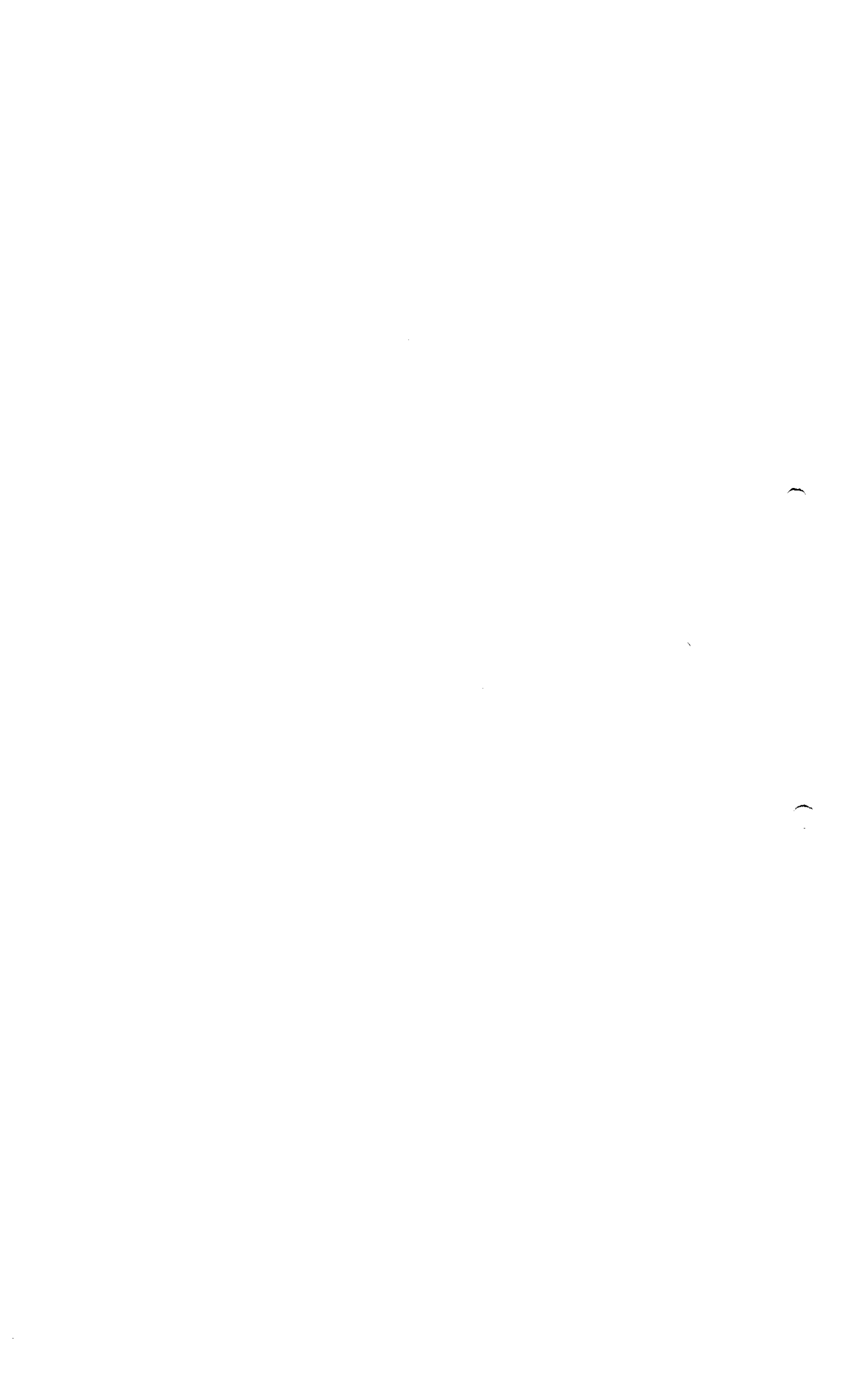
Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación inicial	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	250 L	FDNC0006	29 nov 2005	FA204992 (PDT) FA155687 (PTT) FA216683 (PTxd) FA210655 (FHA) FA211143 (IPV) AA002 y AA005 (HBsAg) FA186249 (PRP-T)	<u>Estabilidad</u> (para el estudio de comparabilidad)	Sanofi Pasteur (Anagni, Italia)	S4114	Vial†	20 mar 2006	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
							Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	S4106	Jeringat	24 ene 2006	<u>Clínico de fase III</u> (A3L11, A3L12, A3L15, A3L21) <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
							Sanofi Aventis (Anagni, Italia)	S4115	Vial†	21 mar 2006	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

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

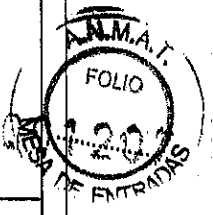
RA\_0303349

Información confidencial/propietaria  
Página 15 de 57

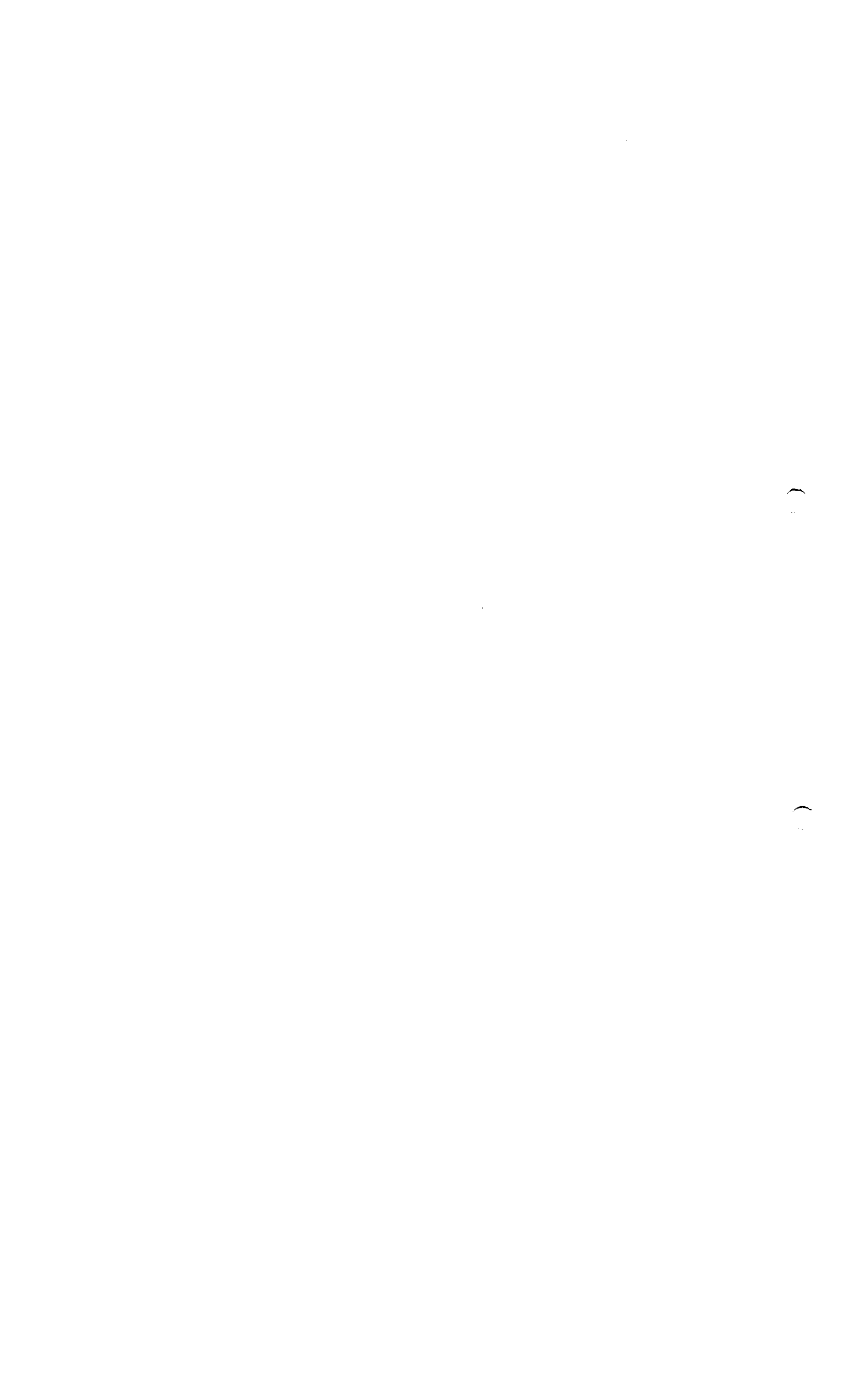




Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	250 L	FDNC0007	06 dic 2005	FA205568 (PDT) FA162570 (PTT) FA218558 (PTxd) FA213361 (FHA) FA212613 (IPV) AA003 y AA007 (HBSAg) FA186250 (PRP-T)	<u>Estabilidad</u> (para el estudio de comparabilidad)	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	S4107	Jeringat	30 ene 2006	<u>Clinico de fase III</u> (A3L11) <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
Formulación optimizada	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	50 L	IND09014	10 jun 2009	FA293607 (PDT) FA269112 (PTT) FA326714 (PTxd) FA308424 (FHA) FA327604 (IPV) AC002, AC007 y AC011 (HBSAg) FA316432 y FA327102 (PRP-T)	<u>Validación</u> <u>No clinico</u> <u>Estabilidad</u> (para el estudio de comparabilidad)	Sanofi Aventis (Anagni, Italia)	S4116	Vial 4	22 mar 2006	<u>Validación</u> <u>Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)



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

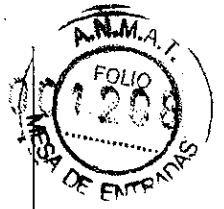


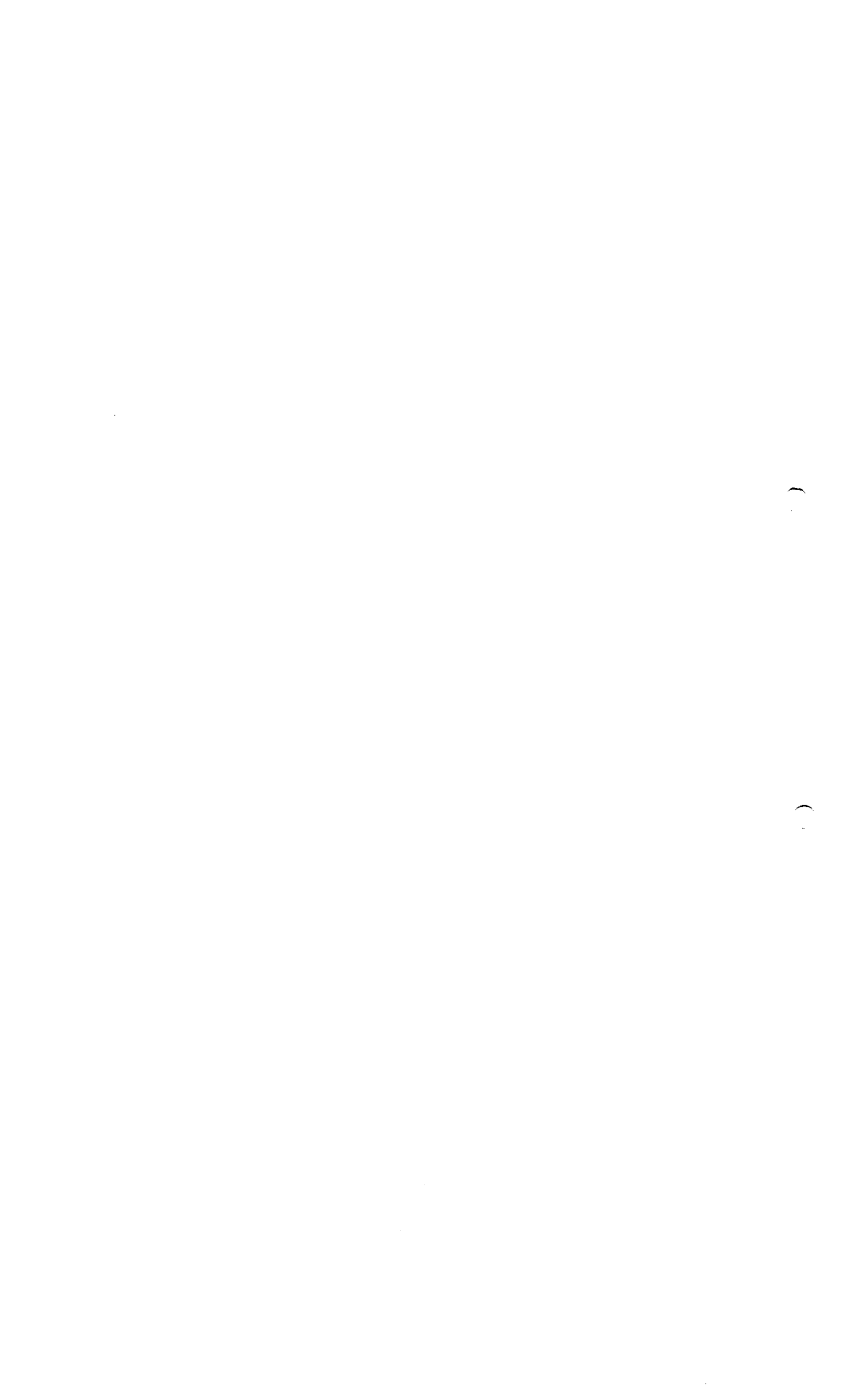
Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	50 L	IND09015	08 jul 2009	FA293607 (PDT) FA269112 (PTT) FA326714 (PTxd) FA320347 (FHA) FA327604 (IPV) AC002, AC007 y AC011 (HBsAg) FA316432 y FA327102 (PRP-T)	Validación	-	-	-	-	-
	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	50 L	IND09016	29 jul 2009	FA293607 (PDT) FA269112 (PTT) FA326714 (PTxd) FA320347 (FHA) FA327604 (IPV) AC002, AC007 y AC011 (HBsAg) FA316432 y FA327102 (PRP-T)	Validación	-	-	-	-	-

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

RA\_0303349





Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación optimizada	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	250 L	FDV01398	04 nov 2009	FA293607 (PDT) FA269112 (PTT) FA329595 (PTxd) FA308424 (FHA) FA327604 (IPV) AC002, AC007 y AC011 (HBsAg) FA316432 y FA327102 (PRP-T)	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8 .1 Resumen y conclusiones de estabilidad)	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	S4312	Vial\$	08 feb 2010	<u>Clinico de fase III</u> (A3L24) <u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)
							Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	FDNC0491	Jeringa**	21 abr 2010	<u>Validación Estabilidad</u> (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad)

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.

303349



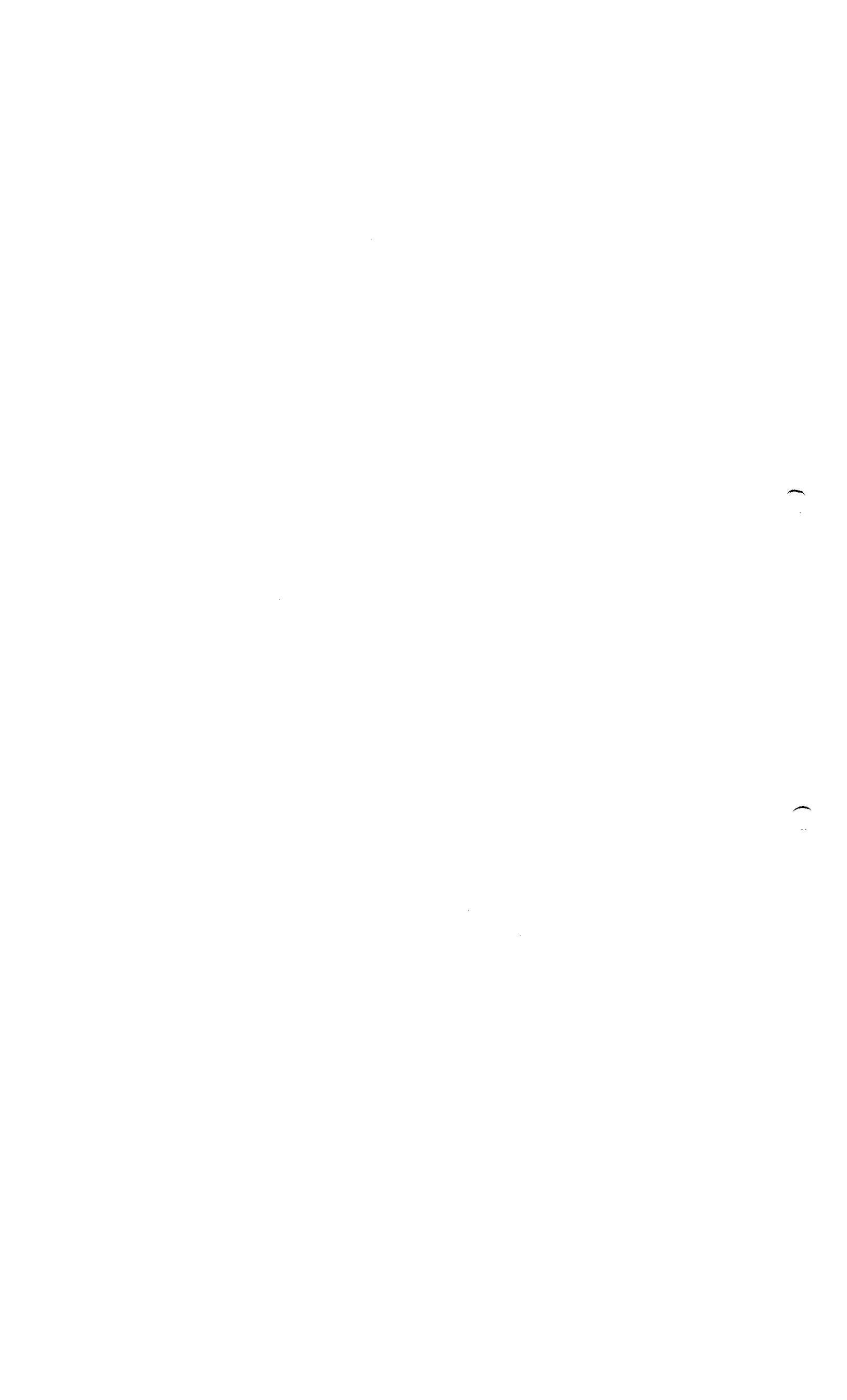


Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	250 L.	FDV01416	18 nov 2009	FA293606 (PDT) FA276217 (PTT) FA326717 (PTXd) FA344108 (FHA) FA328827 (IPV) AC004 y AC012 (HBsAg) FA328213 (PRP-T)	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1. Resumen y conclusiones de estabilidad)	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	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)
							Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	FDNC0504	Jeringa**	22 abr 2010	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1. Resumen y conclusiones de estabilidad)

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





Vacuna Hexaxim											
Elaboración del producto final a granel					Elaboración del producto llenado						
Formulación	Planta	Escala	Número de lote	Fecha	Número de lote del principio activo	Estudio	Planta	Número de lote	Presentación	Fecha	Estudio
Formulación optimizada	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	250 L	FDV01420	02 dic 2009	FA320479 (PDT) FA309471 (PTT) FA326714 (PTxd) FA360425 (FHIA) FA331636 (IPV) AC005 y AC013 (HBsAg) FA327148 y FA328210 (PRP-T)	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resúmenes y conclusiones de estabilidad)	Sanofi Pasteur (Val de Reuil, Francia)	S4314	Vial§	10 feb 2010	Clinico de fase III (A3L24) Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resúmenes y conclusiones de estabilidad)
							Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)	FDNC0505	Jeringa**	22 abr 2010	Validación Estabilidad (datos en la sección 3.2.P.8.1 Resúmenes y conclusiones de estabilidad)

- \* Tapones-émbolo de clorobutilo (tratado con silicona).
- + Tapones-émbolo de clorobromobutilo (tratado con silicona).
- + Tapones de clorobutilo (tratado con silicona).
- + Tapones de bromobutilo (fluorado).
- + Tapones-émbolo de bromobutilo (fluorado).

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.



