

- **Datos de validación de la agitación durante la mezcla**

Para evaluar la homogeneidad del producto durante el paso de mezcla, se midió la densidad óptica (a 650 nm) en diferentes momentos de la etapa de elaboración de los 3 lotes.

Los resultados se resumen en la Tabla 8 y en la Tabla 9. Se comparan con el intervalo de variabilidad común calculado; los datos que no se hallan dentro de este intervalo se presentan en negrita.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

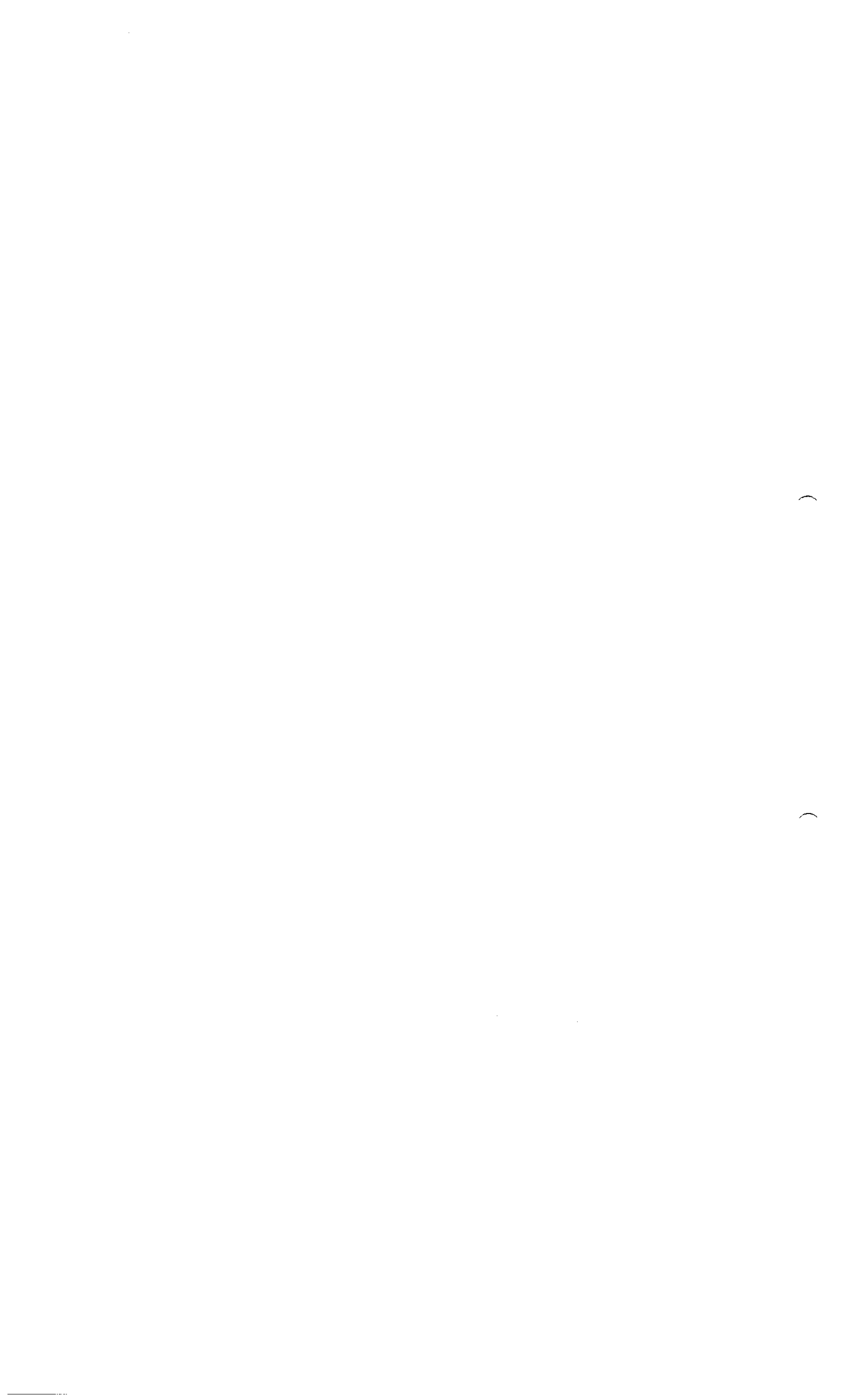


Tabla 8: Resultados de densidad óptica para evaluar la homogeneidad de la mezcla (lotes IND09030, IND09031, IND09032: preadsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio

Etapas de elaboración simuladas*	Lotes	Muestras										Intervalo de variabilidad común calculado †
		0 minutos		T0 + 10 minutos		T0 + 20 minutos		T0 + 30 minutos		T		
		B ‡	T ‡	B	T	B	T	B	T			
Etapa 3: tras la introducción de la hepatitis B y el WFI	IND09030	0,0917	0,6481	0,5662	0,5556	0,5494	0,5420	0,5506	0,5499	[0,5316-0,5610]		
	IND09031	0,1240	0,3298	0,5508	0,5413	0,5444	0,5370	0,5454	0,5481	[0,5318-0,5560]		
	IND09032	0,1531	0,7926	0,5676	0,5691	0,5672	0,5679	0,5650	0,5654	[0,5501-0,5840]		

* Durante este estudio se sustituyeron los principios activos de la vacuna Hexaxim por soluciones simuladas.

† El intervalo de variabilidad común depende de la variabilidad del método.

‡ B: fondo de la mezcla T: parte superior de la mezcla.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

CA_0303349



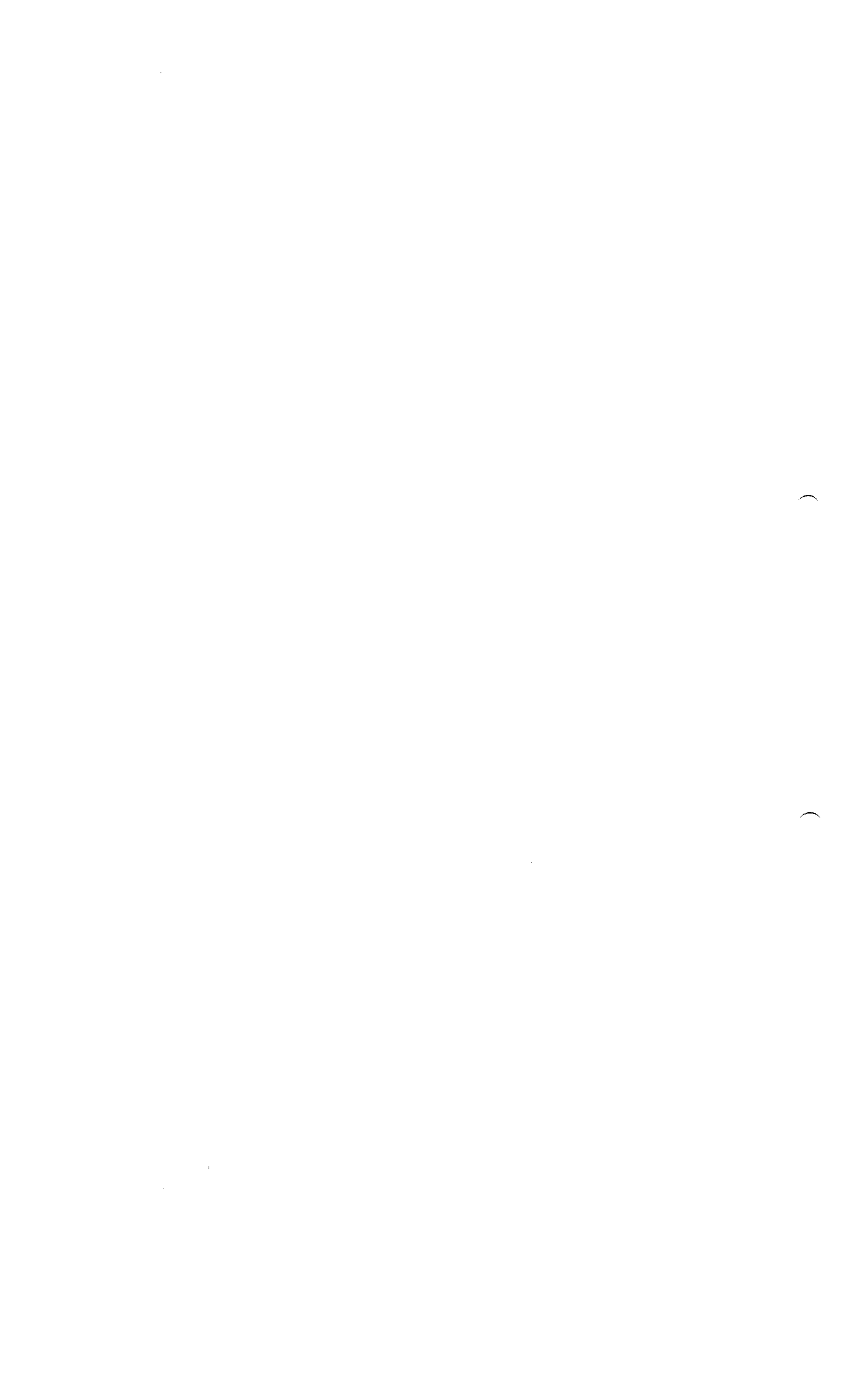


Tabla 9: Resultados de densidad óptica para evaluar la homogeneidad de la mezcla (lote IND09030: preparación del PFAG de Hexaxim)

Etapas de elaboración simuladas*	Muestras																								Intervalo de variabilidad común calculado†	
	0 minutos			T0 + 1 minuto			T0 + 4 minutos			T0 + 7 minutos			T0 + 10 minutos			T0 + 15 minutos										
	B‡	M‡	T‡	B	M	T	B	M	T	B	M	T	B	M	T	B	M	T								
Etapas 6: tras la introducción del PDT y el WFI	0,3478	NR§	0,7300	0,7025	NR	0,6860	0,6913	NR	0,6835	0,6923	NR	0,6963	0,6996	NR	0,6967	0,6909	NR	0,6891								[0,6835-0,7025]
Etapas 8: tras la introducción del PTT y el WFI	0,4670	NR	0,6245	0,6584	NR	0,6614	0,6667	NR	0,6567	0,6687	NR	0,6643	0,6674	NR	0,6624	0,6646	NR	0,6681								[0,6497-0,6757]
Etapas 9: tras la introducción del PTxd	0,6609	NR	0,2877	0,4478	NR	0,4604	0,4624	NR	0,4589	0,4619	NR	0,4553	0,4587	NR	0,4581	0,4639	NR	0,4653								[0,4463-0,4668]
Etapas 10: tras la introducción de la PHA	0,4452	NR	0,3393	0,3707	NR	0,3713	0,3706	NR	0,3711	0,3696	NR	0,3726	0,3655	NR	0,3697	0,3708	NR	0,3678								[0,3536-0,3845]
Etapas 12: tras la introducción de solución tamponada (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) y WFI	0,3072	NR	0,3618	0,3487	NR	0,3491	0,3519	NR	0,3507	0,3500	NR	0,3492	0,3482	NR	0,3513	0,3553	NR	0,3475								[0,3363-0,3665]
Etapas 13: tras la introducción del HBsAg	0,785	NR	0,563	0,7621	NR	0,6930	0,7512	NR	0,7497	0,7480	NR	0,7497	0,7450	NR	0,7446	0,7498	NR	0,7444								[0,7322-0,7634]
Etapas 15: tras la introducción de solución tamponada (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) y WFI	0,5858	NR	0,7318	0,6432	NR	0,6377	0,6354	NR	0,6422	0,6340	NR	0,6390	0,6381	NR	0,6383	0,6437	NR	0,6451								[0,6261-0,6530]

TOXANA ANTEMILONE DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.
CHRISTIAN DOMÍNGUEZ APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





Etapas de elaboración simuladas*	Muestras																		Intervalo de variabilidad común calculado†
	0 minutos			T0 + 1 minuto			T0 + 4 minutos			T0 + 7 minutos			T0 + 10 minutos			T0 + 15 minutos			
	B‡	M‡	T‡	B	M	T	B	M	T	B	M	T	B	M	T	B	M	T	
Antes de la etapa 18: tras la introducción de la solución de aminoácidos esenciales y del WFI y el ajuste del pH	0,4765	0,5264	0,5593	0,5131	0,5168	0,5143	0,5267	0,5215	0,5267	0,5210	0,5248	0,5238	0,5289	0,5283	0,5245	0,5266	0,5295	0,5312	[0,5122-0,5321]
Etapas 19: tras la introducción del IPV y el WFI	0,9937	0,9724	0,2540	0,8374	0,8399	0,8302	0,8439	0,8406	0,8379	0,8420	0,8432	0,8432	0,8377	0,8364	0,8375	0,8484	0,8450	0,8449	[0,8294-0,8492]
Etapas 24: tras la introducción de PRP-T con solución tamponada (trometamol y sacarosa)	0,7311	0,7037	0,7243	0,7175	0,7061	0,7147	0,7156	0,7142	0,7154	0,7174	0,7150	0,7150	0,7195	0,7150	0,7160	0,7205	0,7164	0,7121	[0,7015-0,7251]
Etapas final (PFAG)	0,7252	0,7090	0,2562	0,6282	0,6307	0,6236	0,6336	0,6365	0,6360	0,6330	0,6300	0,6300	0,6363	0,6283	0,6316	0,6348	0,6337	0,6323	[0,6175-0,6426]

* Durante este estudio se sustituyeron los principios activos por soluciones simuladas.

El intervalo de variabilidad común depende de la variabilidad del método.

B: fondo de la mezcla M: centro de la mezcla T: parte superior de la mezcla.

No realizada.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

RA_0303349

Información confidencial/propietaria
Página 38 de 57







PreadSORCIÓN del antígeno de superficie de la hepatitis B en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio

Los resultados de densidad óptica presentados en la Tabla 8 se hallan dentro del intervalo de variabilidad común calculado a partir de los 10 minutos de agitación para los lotes IND09031 e IND09032, y de los 20 minutos de agitación para el lote IND09030.

Estos resultados confirman la homogeneidad del producto en las condiciones más desfavorables.

Preparación del PFAG de Hexaxim

Los resultados de densidad óptica presentados en la Tabla 9 se hallan dentro del intervalo de variabilidad común calculado a partir de los 7 minutos de agitación para la etapa de elaboración 6, de los 4 minutos de agitación para la etapa de elaboración 13 (tras la introducción del HBsAg) y de 1 minuto de agitación para todas las demás etapas de elaboración.

Estos resultados confirman la homogeneidad del producto en las condiciones más desfavorables.

• Conclusión

Los resultados de la validación demuestran que el producto es homogéneo a lo largo de todo el paso de mezcla, en las condiciones más desfavorables.

2.3.1.3.3 Caudal para la introducción de los componentes

Se evaluó el efecto del caudal de introducción de los componentes sobre los atributos de calidad del producto durante el paso de mezcla, con el fin de definir los intervalos operativos de rutina.

Este parámetro se investigó también durante el estudio de la velocidad y duración de la agitación, en lotes de 50 L, para evaluar la degradación del producto (vea el apartado 2.3.1.3.2.1).

Los resultados presentados en la Tabla 6 demuestran que los 3 lotes tienen la misma calidad.

2.3.1.3.4 Conclusiones

Todos los datos presentados más arriba demuestran que los parámetros del proceso (tiempo/temperatura, caudal de filtración, ajustes del pH, velocidad y duración de la agitación, caudal de introducción de los componentes) están controlados y que sus variaciones dentro de los intervalos validados carecen de efecto sobre los atributos de calidad del producto.

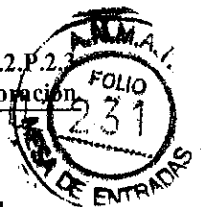
2.3.2 Llenado del producto final a granel

El llenado del producto final a granel se lleva a cabo en condiciones asépticas cuyos parámetros son el control medioambiental y las prácticas operativas asépticas. Todos cumplen con los requisitos de las BPM actuales.

Los demás parámetros del proceso del paso de llenado son:

- Velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión.
- Volumen llenado.





Estos parámetros son importantes para obtener un producto final con los atributos de calidad necesarios.

Así, se llevaron a cabo estudios para demostrar que estos parámetros están controlados durante el paso de llenado.

2.3.2.1 Velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión

La velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión del PFAG pueden afectar a la homogeneidad del producto durante el llenado. Se evaluó el efecto de estos parámetros sobre la homogeneidad del producto para definir los intervalos operativos de rutina.

Así, estos parámetros se estudiaron con un proceso simulado en tres soluciones.

Se utilizaron soluciones/suspensiones simuladas para este estudio realizado en las condiciones más desfavorables para la homogeneidad del producto.

Al igual que en el estudio a escala de 250 L para evaluar la homogeneidad de la mezcla (vea el apartado 2.3.1.3.2.2), las soluciones/suspensiones simuladas están compuestas por una suspensión de gel de hidróxido de aluminio (a diferentes concentraciones) o por una solución de sacarosa (a diferentes concentraciones) que son representativas de los principios activos y excipientes, en cuanto a sus características fisicoquímicas (viscosidad y concentración de hidróxido de aluminio).

La homogeneidad del producto en el tanque durante el paso de llenado se estudió midiendo la densidad óptica a 650 nm de un elemento marcador (suspensión de gel de hidróxido de aluminio) en varias muestras tomadas, durante el paso de llenado, en varios lugares del tanque. Se llevó a cabo una comparación de los resultados de densidad óptica con un intervalo de variabilidad común calculado teniendo en cuenta la variabilidad del método.

Si los resultados de la densidad óptica se hallan dentro del intervalo de variabilidad común calculado después de la agitación, se demuestra que las soluciones son homogéneas.

La resuspensión se analizó en diferentes momentos del paso de llenado:

- Después de la conservación de las soluciones simuladas durante una semana a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y antes del llenado, las soluciones simuladas se agitaron y se analizaron muestras.
 - El llenado simulado se llevó a cabo en 3 días consecutivos con conservación entre cada día, al menos de una noche a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, representativa de una parada durante el paso de llenado. Después de la conservación durante al menos una noche a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$, las soluciones simuladas se agitaron y se analizaron muestras.
- **Lotes empleados para el estudio**

Se elaboraron tres lotes con soluciones simuladas para este estudio de validación (vea la Tabla 10).





Tabla 10: Lotes de solución simulada

Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Conservación durante una semana: primera resuspensión	Conservación durante una noche: segunda resuspensión	Conservación durante al menos una noche: tercera resuspensión	Conservación durante al menos una noche: última resuspensión
IND05025	250 L	23 jun 2005	30 jun 2005	01 jul 2005	04 jul 2005	05 jul 2005
IND05026	250 L	21 jul 2005	28 jul 2005	29 jul 2005	01 ago 2005	03 ago 2005
IND05027	250 L	11 ago 2005	18 ago 2005	19 ago 2005	22 ago 2005	23 ago 2005

• **Datos de validación de la velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión**

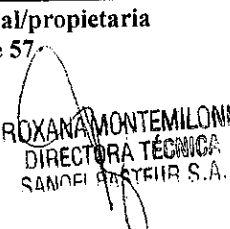

Para evaluar la homogeneidad del producto, se midió la densidad óptica (a 650 nm) en diferentes momentos de la etapa de elaboración de los 3 lotes IND05025, IND05026 e IND05027.

Los resultados se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Resultados de la densidad óptica para evaluar la homogeneidad tras la resuspensión y agitación del producto durante el paso de llenado

Momentos de medición	Muestras	IND05025	Intervalo de variabilidad común calculado*	IND05026	Intervalo de variabilidad común calculado*	IND05027	Intervalo de variabilidad común calculado*
Conservación durante una semana: primera resuspensión	Superior	0,2630	[0,2518-0,2762]	0,2619	[0,2513-0,2743]	0,2598	[0,2505-0,2728]
	Media	0,2641		0,2612		0,2616	
	Inferior	0,2651		0,2645		0,2637	
Conservación durante una noche: segunda resuspensión	Superior	0,2675	[0,2551-0,2773]	0,2656	[0,2586-0,2783]	0,2618	[0,2521-0,2749]
	Media	0,2685		0,2650		0,2647	
	Inferior	0,2641		0,2722		0,2654	
Conservación durante al menos una noche: tercera resuspensión	Superior	0,2626	[0,2499-0,2741]	0,2697	[0,2571-0,2807]	0,2630	[0,2499-0,2749]
	Media	0,2631		0,2673		0,2618	
	Inferior	0,2610		0,2706		0,2623	
Conservación durante al menos una noche: última resuspensión	Superior	0,2637	[0,2545-0,2769]	0,2632	[0,2535-0,2764]	0,2643	[0,2511-0,2739]
	Inferior	0,2679		0,2668		0,2609	

* El intervalo de variabilidad común depende de la variabilidad del método.


 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.

 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.



Para los 3 lotes, los resultados de la densidad óptica presentados más arriba se hallan dentro del intervalo de variabilidad común calculado. Estos resultados confirman que las condiciones de agitación del producto durante el paso de llenado garantizan la homogeneidad del producto.

2.3.2.2 Volumen llenado

Este parámetro del proceso permite garantizar la uniformidad del volumen extraíble y que la dosis final de la vacuna Hexaxim cuente con el volumen previsto (0,5 mL).

Se ha estudiado durante la validación de la capacidad del proceso de llenado (vea la sección 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso).

Los resultados obtenidos muestran que el volumen llenado es uniforme durante todo el proceso de llenado.

2.3.2.3 Conclusiones

Todos los datos presentados más arriba demuestran que los parámetros del proceso (velocidad y duración de la agitación durante la resuspensión y volumen llenado) están controlados y que sus variaciones dentro del intervalo validado carecen de efecto sobre los atributos de calidad del producto.

3 Estudio de comparabilidad

Como se presenta en la sección 3.2.P.2.2 Producto medicinal y en esta sección, apartado 2.2, la formulación y el proceso de elaboración de la vacuna Hexaxim han sido mejorados desde la formulación inicial hasta la formulación optimizada.

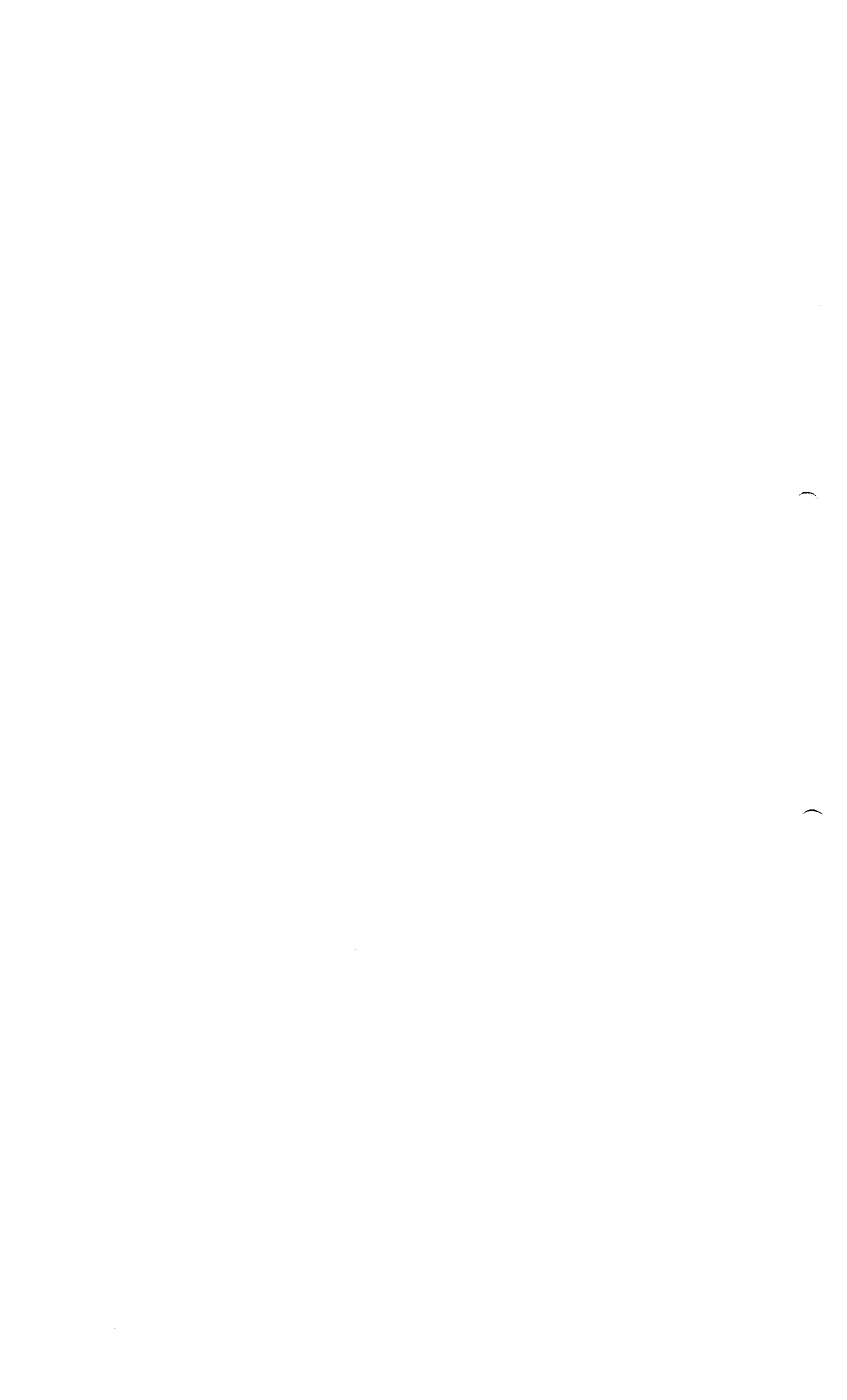
El estudio de comparabilidad presentado a continuación se ha llevado a cabo para demostrar que los atributos de calidad de la formulación inicial y de la formulación optimizada son muy similares y, por tanto, que ambas formulaciones son comparables, es decir, carecen de un efecto adverso predecible sobre los perfiles de seguridad o eficacia.

3.1 Metodología

El estudio de comparabilidad se ha realizado de conformidad con las directrices ICH Q5E "*Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process*" y EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006 "*Guideline on Comparability of Biotechnology-Derived Medicinal Products After a Change in the Manufacturing Process*".

Los resultados de control de calidad y estabilidad de la formulación inicial y de la formulación optimizada se han estudiado de forma especial, del siguiente modo:

- Los datos de control de calidad (pruebas de CC de liberación y complementarias) generados con los lotes de validación de la formulación inicial se consideraron datos de referencia. Los atributos de calidad del producto de la formulación inicial y del producto de la formulación optimizada tienen que ser muy similares.





- Se calculó un intervalo representativo de los resultados de control de calidad de la formulación inicial considerando los valores máximo y mínimo y la variabilidad de los métodos.
- Se compararon los resultados de control de calidad de los lotes de validación de la formulación optimizada con los intervalos calculados de los datos de referencia.
- Los datos de estabilidad generados con los lotes de la formulación inicial se consideraron también datos de referencia.

Solo los parámetros con los cuales se observó una tendencia en la formulación inicial se han analizado en la formulación optimizada. Los parámetros que evolucionan con la formulación inicial tienen que evolucionar a lo largo del tiempo con la formulación optimizada con la misma cinética, o bien tienen que presentar una mejora de la calidad.

Los lotes utilizados para el estudio de comparabilidad y los resultados se resumen a continuación.

3.2 Lotes incluidos en el estudio de comparabilidad


3.2.1 Lotes para el análisis de los resultados de control de calidad

El análisis de los resultados de control de calidad se llevó a cabo en los lotes del PFAG presentados en la Tabla 12. Las pruebas cuantitativas se llevan a cabo principalmente en el PFAG, pero este análisis es aplicable al producto medicinal Hexaxim.


Para la formulación inicial, solo se incluyeron en el estudio de comparabilidad lotes de PFAG utilizados en los estudios clínicos de fase III. Para la formulación optimizada, se incluyeron en este estudio todos los lotes industriales de PFAG.

Tabla 12: Características de los lotes de PFAG utilizados en el estudio de comparabilidad (análisis de resultados de control de calidad)

	Número de lote	Escala del lote	Fecha de elaboración	Planta de elaboración
Formulación inicial	PFAGI006	50 L	18 nov 2004	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
	PFAGI007	50 L	25 nov 2004	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
	PFAGI008	50 L	02 dic 2004	MR Pharma (Buenos Aires, Argentina)
	FDNC0005	250 L	15 oct 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	FDNC0006	250 L	29 nov 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	FDNC0007	250 L	06 dic 2005	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
Formulación optimizada	IND09014	50 L	10 jun 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	IND09015	50 L	08 jul 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	IND09016	50 L	29 jul 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	FDV01398	250 L	04 nov 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	FDV01416	250 L	18 nov 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)
	FDV01420	250 L	02 dic 2009	Sanofi Pasteur (Marcy l'Étoile, Francia)



 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 SANOFI PASTEUR S.A.



 CHRISTIAN DOMINGUEZ
 APODERADO
 SANOFI PASTEUR S.A.

