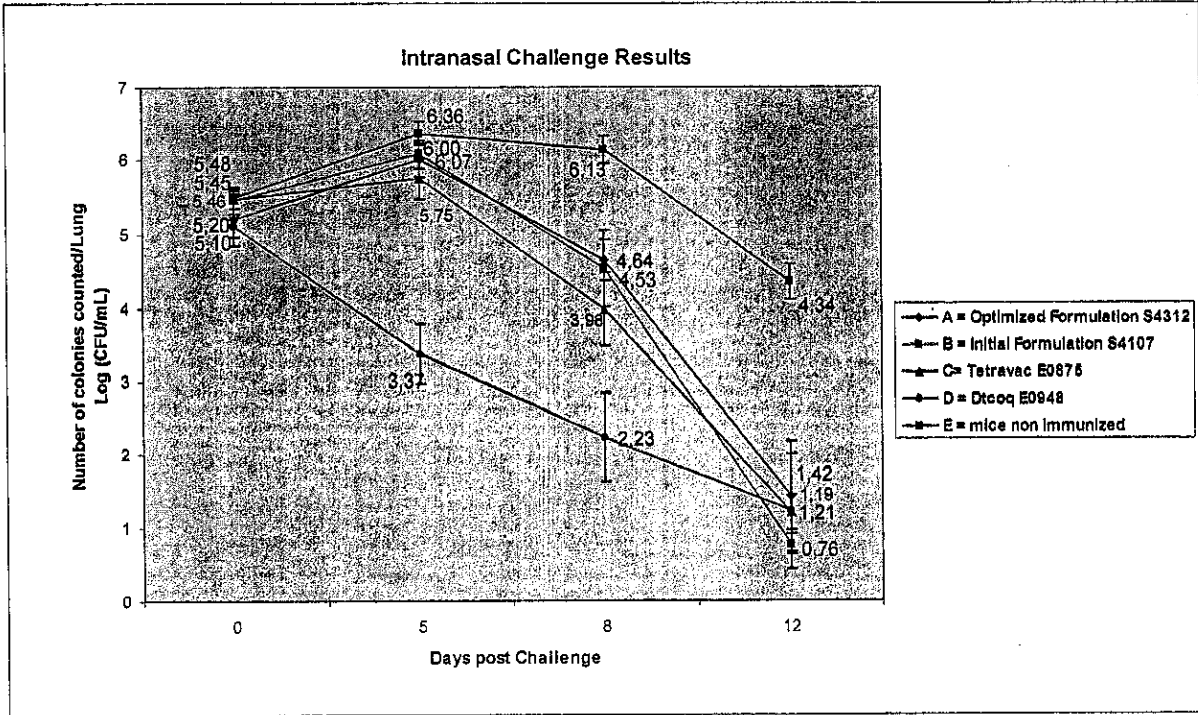




Figura 5: Resultados de la prueba de desafío intranasal



Las formulaciones inicial y optimizada demuestran una actividad protectora similar a lo largo del tiempo.

3.3.2 Resultados de estabilidad

Los datos de estabilidad generados en lotes de la formulación inicial han demostrado que solamente dos atributos de calidad evolucionan con el tiempo:

- Nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B.
- PRP despolimerizado (o PRP libre).

Los parámetros estables de los lotes de la formulación inicial han de tener el mismo patrón en los lotes de la formulación optimizada. Para estos parámetros, solo se comparan los resultados de CC (vea el apartado 3.3.1.1).

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 tienen que presentar una mejora de la calidad.

- Evolución de la adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo

Se han comparado los datos de estabilidad de unos lotes de PFAG y de PL de la formulación inicial (envasados en viales y jeringas) con los datos de estabilidad disponibles de unos lotes de PFAG y de PL de la formulación optimizada; se consideraron también las especificaciones de vida útil específicas propuestas (vea 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.

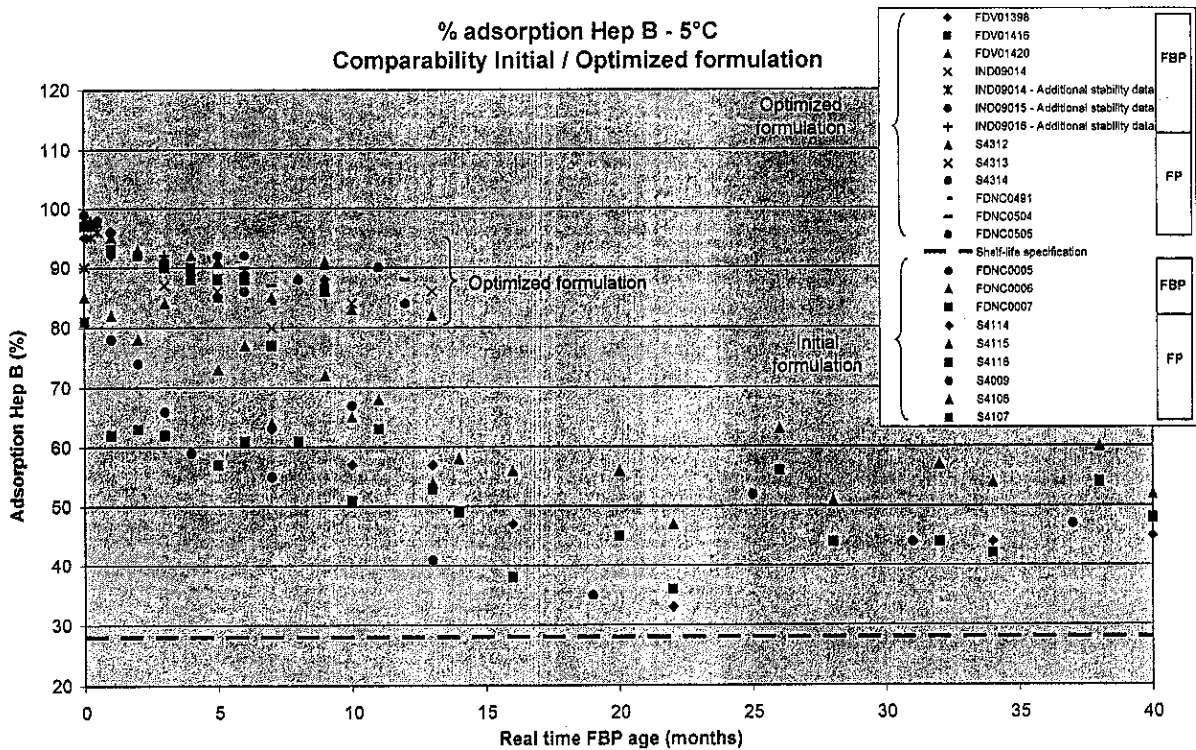




La evolución de la adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo se ha estudiado según la Figura 6, donde se presenta:

- Los valores de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B obtenidos para la formulación inicial durante los estudios de estabilidad.
- En el momento del ejercicio, los resultados de estabilidad disponibles para los lotes del PFAG (9 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$) y para los lotes del PL (6 y 9 meses a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, según la presentación) de la formulación optimizada. El estudio de estabilidad está aún en curso para los lotes de PL.

Figura 6: Evolución del porcentaje de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo

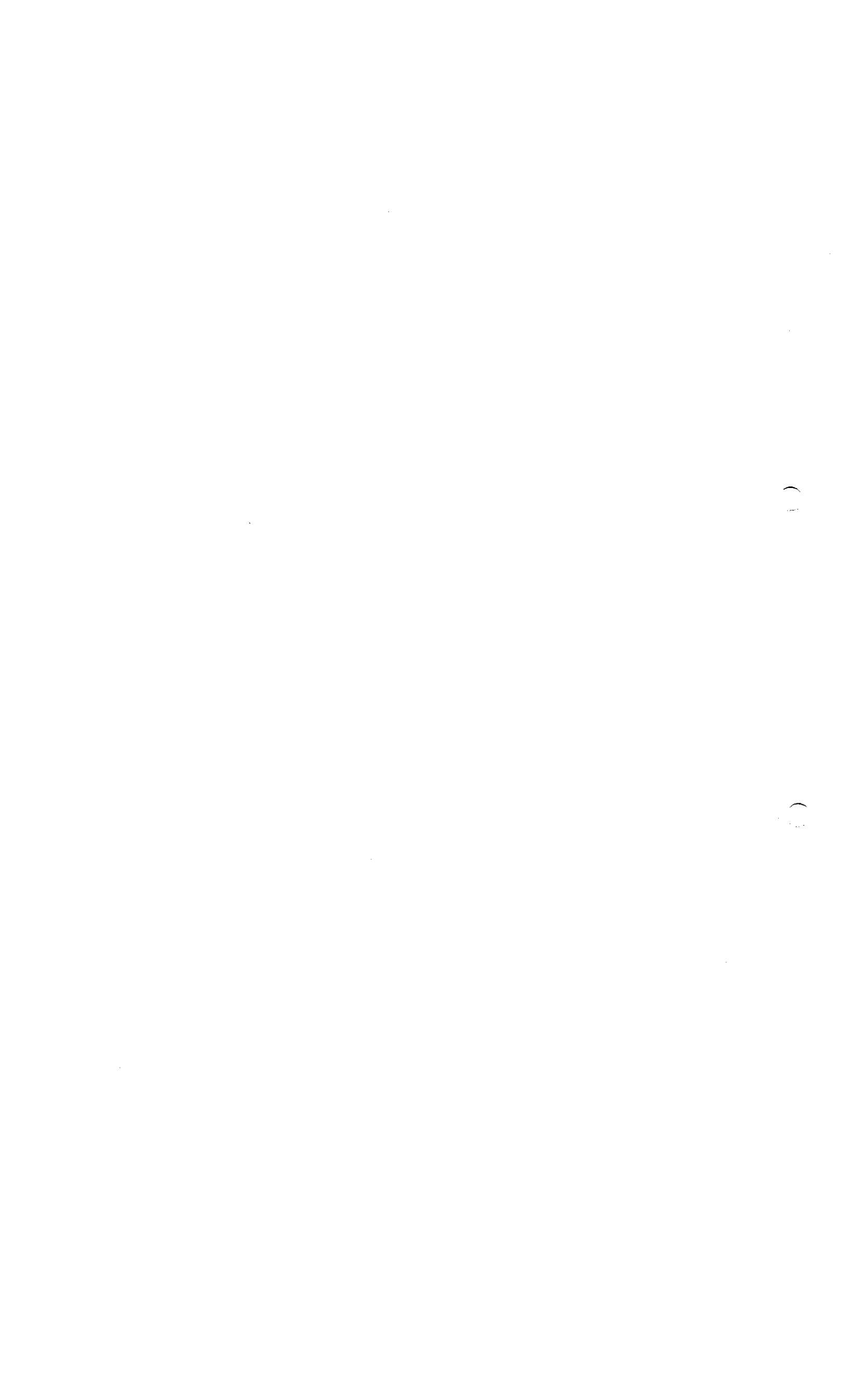


De acuerdo con los datos disponibles, se demostró que el nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B se mantiene más alto durante el período de conservación para la formulación optimizada en comparación con la formulación inicial y más alto que la especificación de vida útil específica propuesta ($\geq 28\%$).

Por tanto, el nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B ha sido mejorado a lo largo del tiempo con la formulación optimizada.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





• **Análisis del PRP despolimerizado**

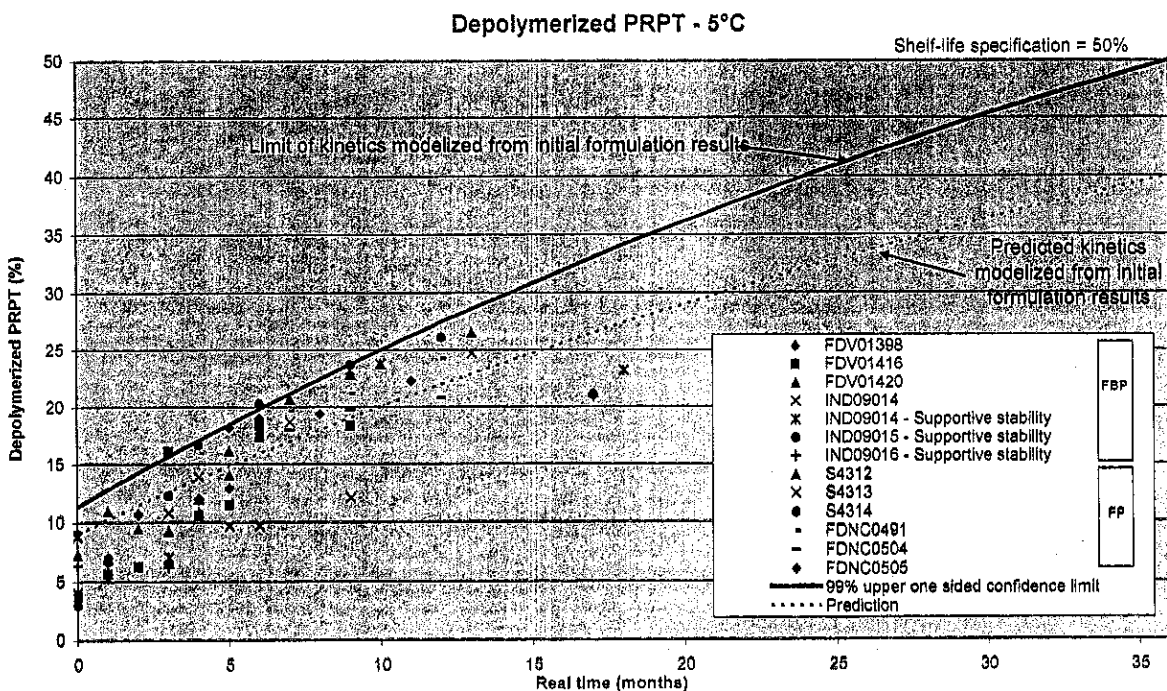
Se han analizado los datos de estabilidad de lotes de PL (envasado en viales y jeringas) y de lotes de PFAG de la formulación inicial para constituir un modelo de la despolimerización del PRP a lo largo del tiempo.

El estudio de comparabilidad ha consistido en demostrar que la cinética de despolimerización del PRP de la formulación optimizada es similar a la observada en la formulación inicial.

El estudio de comparabilidad se ha llevado a cabo de acuerdo con la Figura 7, donde se presenta:

- El límite superior de confianza del modelo (99 %) definido a partir de lotes de la formulación inicial (en negro).
- En el momento del ejercicio, los resultados de estabilidad disponibles para los lotes de PFAG (9 meses a +5 °C ± 3 °C) y para los lotes de PL (6 y 9 meses a +5 °C ± 3 °C, según la presentación) de la formulación optimizada. La estabilidad está aún en curso para los lotes de PL.

Figura 7: Evolución del porcentaje de PRP despolimerizado a lo largo del tiempo

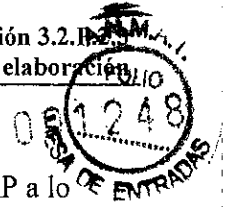


*: DP1 batches used for modelization are : PFAGI006-01, PFAGI007-01, PFAGI007-01
DP2 batches used for modelization are : FDNC0005, FDNC0006, FDNC0007, S4114, S4115, S4116, S4009, S4106 et S4107

Los datos de estabilidad disponibles del PRP despolimerizado observados para lotes de la formulación optimizada se hallan por debajo del límite superior de confianza del modelo (99 %). Queda, por tanto, demostrado que el patrón de los lotes de la formulación optimizada es similar al

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



observado en los lotes de la formulación inicial en cuanto a la despolimerización del PRP a lo largo del tiempo.

3.4 Conclusiones

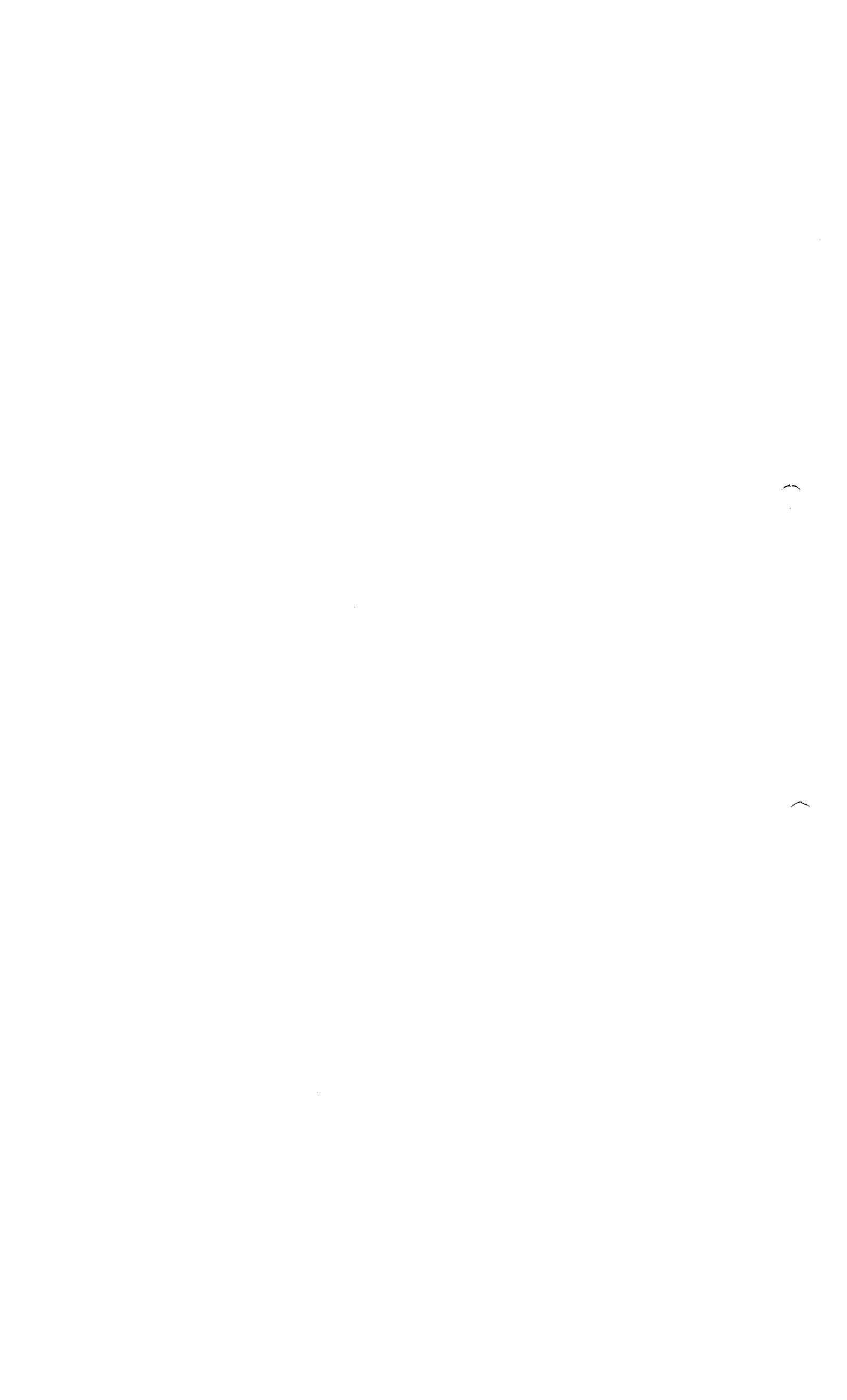
Basándose en los resultados de control de calidad, la comparabilidad demuestra que los atributos de calidad del producto de la formulación inicial y del producto de la formulación optimizada son muy similares. La única diferencia es el contenido de formaldehído libre, lo cual se acepta teniendo en cuenta que el bajo contenido de formaldehído libre de los lotes de la formulación optimizada no da lugar a la reversibilidad de la detoxificación de los toxoides diftérico y tetánico.

Basándose en los resultados de estabilidad disponibles, el estudio demuestra lo siguiente:

- Una mejora cualitativa del nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo con la formulación optimizada.
- Un perfil de despolimerización del PRP a lo largo del tiempo para los lotes de la formulación optimizada similar al observado para los lotes de la formulación inicial.

El estudio de comparabilidad demuestra una mejora del nivel de adsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B a lo largo del tiempo y una similitud de otros atributos de calidad para la formulación optimizada, en comparación con la formulación inicial.

Por tanto, la estabilidad, la seguridad y la eficacia clínica de la formulación optimizada están respaldadas por la estabilidad, la seguridad y la eficacia clínica de la formulación inicial.



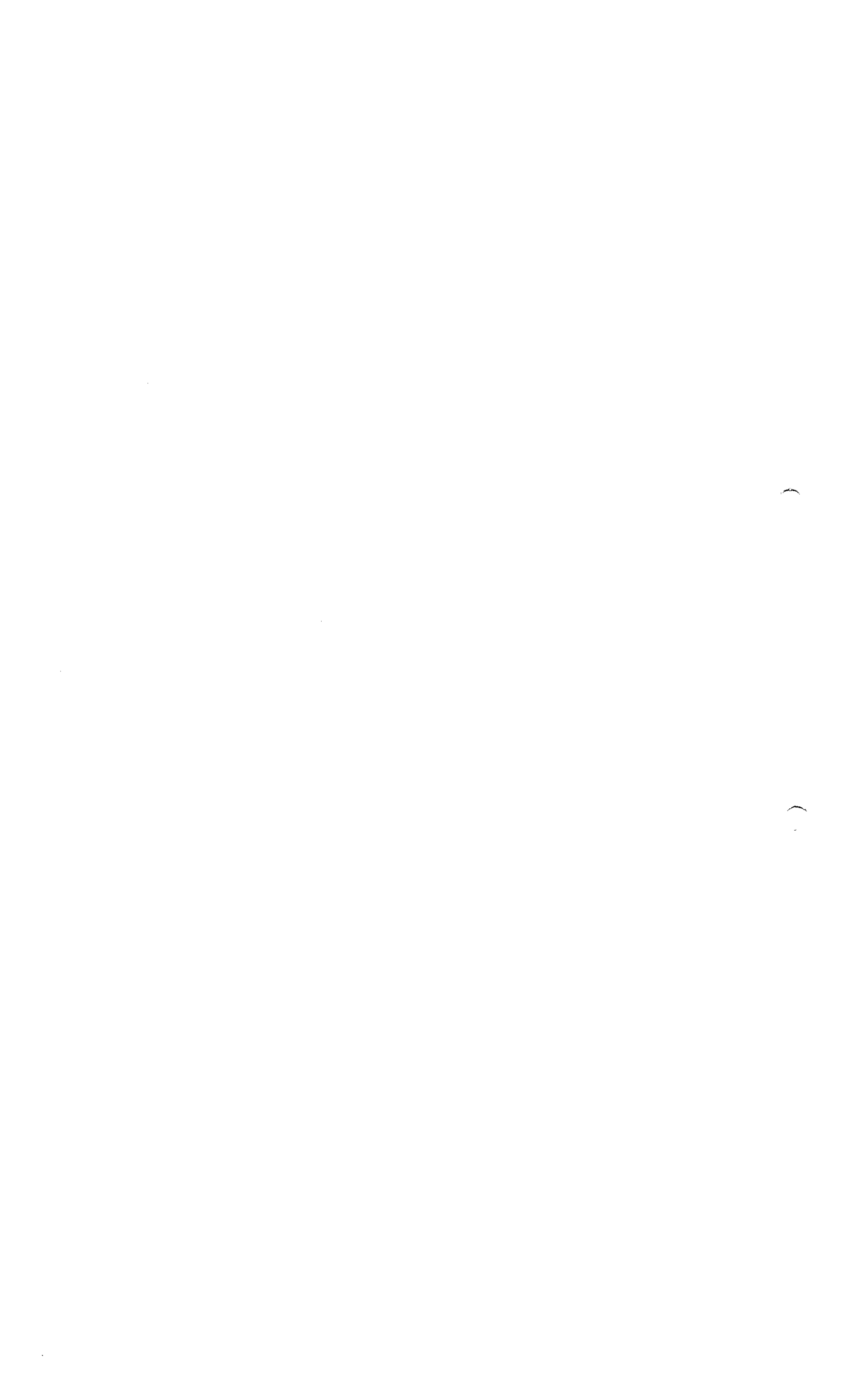


3.2.P.3.3

Descripción del Proceso de Elaboración y los Controles del Proceso


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



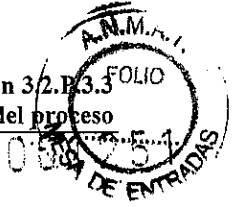


Sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y los controles del proceso

Índice

Lista de tablas	3
Lista de figuras	4
1 Producto final a granel (PFAG).....	5
1.1 Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel	5
1.2 Preparación de los intermedios para la elaboración del producto final a granel	8
1.2.1 Suspensión de gel de hidróxido de aluminio	8
1.2.2 Preparación de soluciones intermedias.....	8
1.3 Descripción del proceso de elaboración del producto final a granel	9
1.3.1 Operaciones	9
1.3.2 Controles durante el proceso realizados para la elaboración del PFAG.....	11
1.3.3 Parámetros de producción aplicados durante la elaboración del PFAG.....	11
2 Producto llenado (PL).....	12
2.1 Diagrama de flujo del proceso del producto llenado	12
2.2 Preparación y esterilización del equipo de llenado y de los componentes del acondicionamiento primario	14
2.2.1 Preparación y esterilización del equipo de llenado	14
2.2.2 Preparación y esterilización de los componentes del acondicionamiento primario	14
2.3 Descripción del proceso de elaboración del producto llenado.....	15
2.3.1 Proceso de llenado en jeringas	15
2.3.1.1 Operaciones.....	15
2.3.1.2 Control durante el proceso realizado durante la elaboración del producto llenado	15
2.3.1.3 Parámetros de producción para la elaboración del producto llenado.....	15
2.3.2 Proceso de llenado en viales.....	16
2.3.2.1 Operaciones.....	16
2.3.2.2 Control durante el proceso realizado en la elaboración del producto llenado	16
2.3.2.3 Parámetros de producción para la elaboración del producto llenado.....	16





2.3.3	Inspección.....	16
2.4	Almacenamiento del producto llenado	16
3	Producto terminado	17
3.1	Diagrama de flujo del proceso del producto terminado.....	17
3.2	Descripción del proceso del producto terminado (acondicionamiento secundario)	18
3.2.1	Operaciones	18
3.2.2	Control durante el proceso realizado para el acondicionamiento secundario	18
3.3	Almacenamiento del producto terminado.....	18
4	Condiciones de envío.....	18


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

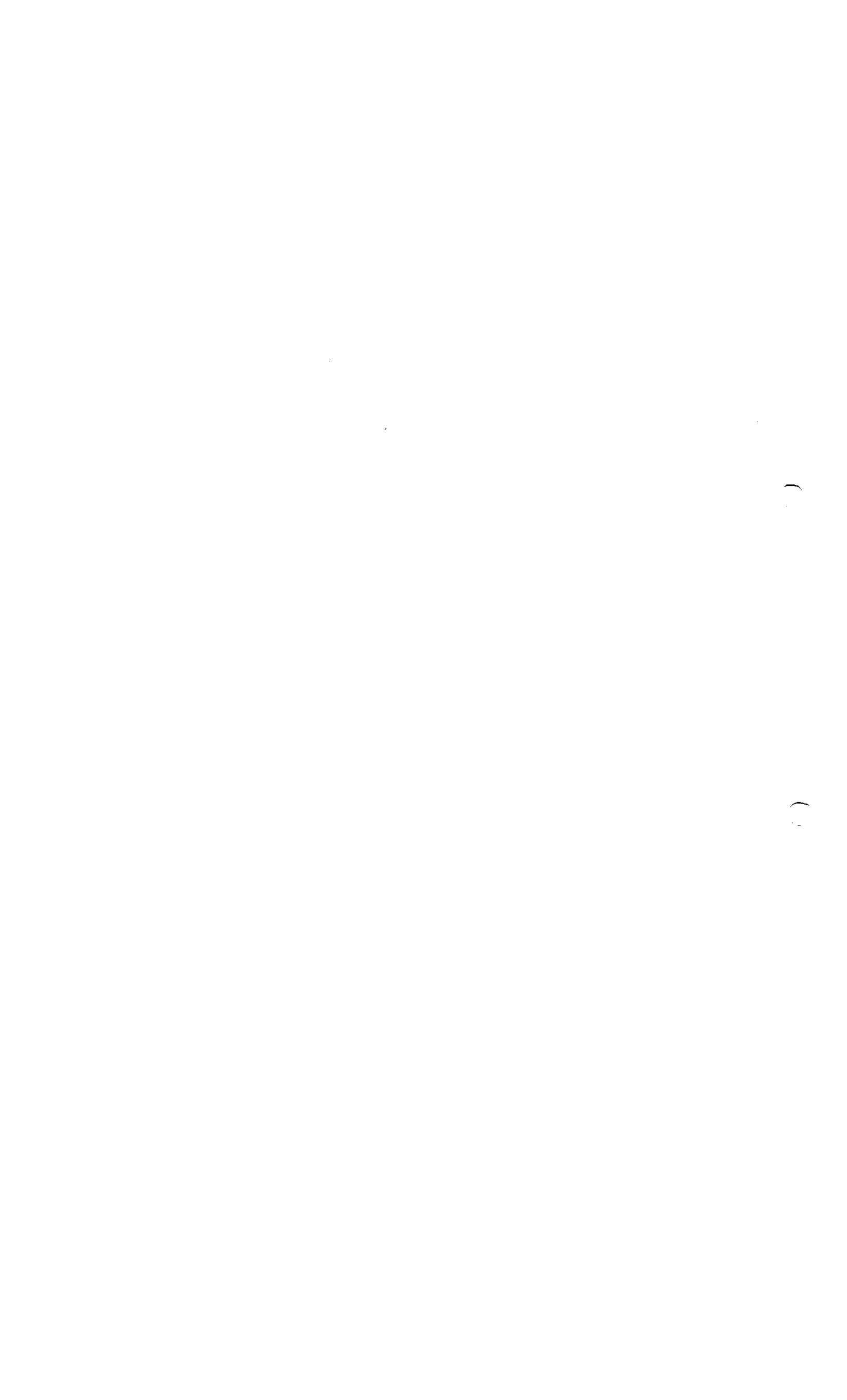

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1: Controles durante el proceso realizados para la elaboración del PFAG	11
Tabla 2: Controles durante el proceso realizados durante la elaboración del producto llenado	15
Tabla 3: Controles durante el proceso realizados en la elaboración del producto llenado.....	16
Tabla 4: Control durante el proceso realizado durante la elaboración del producto llenado inspeccionado	16





Lista de figuras

Figura 1: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 1)6
Figura 2: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 2)7
Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja acoplada.....12
Figura 4: Diagrama de flujo del llenado en viales.....13
Figura 5: Diagrama de flujo del acondicionamiento secundario.....17


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



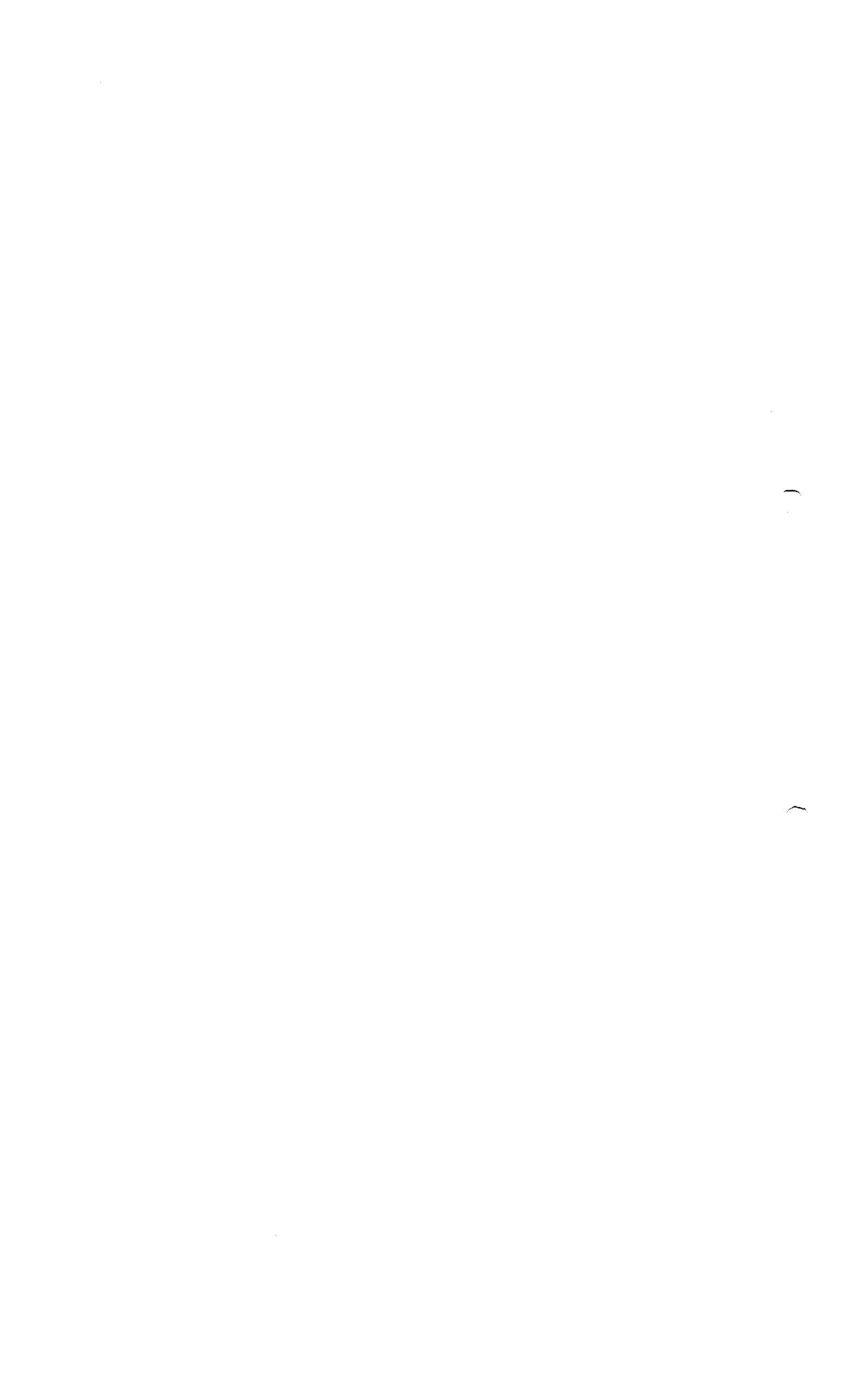


Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción

1 Producto final a granel (PFAG)

1.1 Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel

El proceso del producto final a granel se describe a continuación.



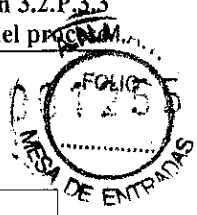
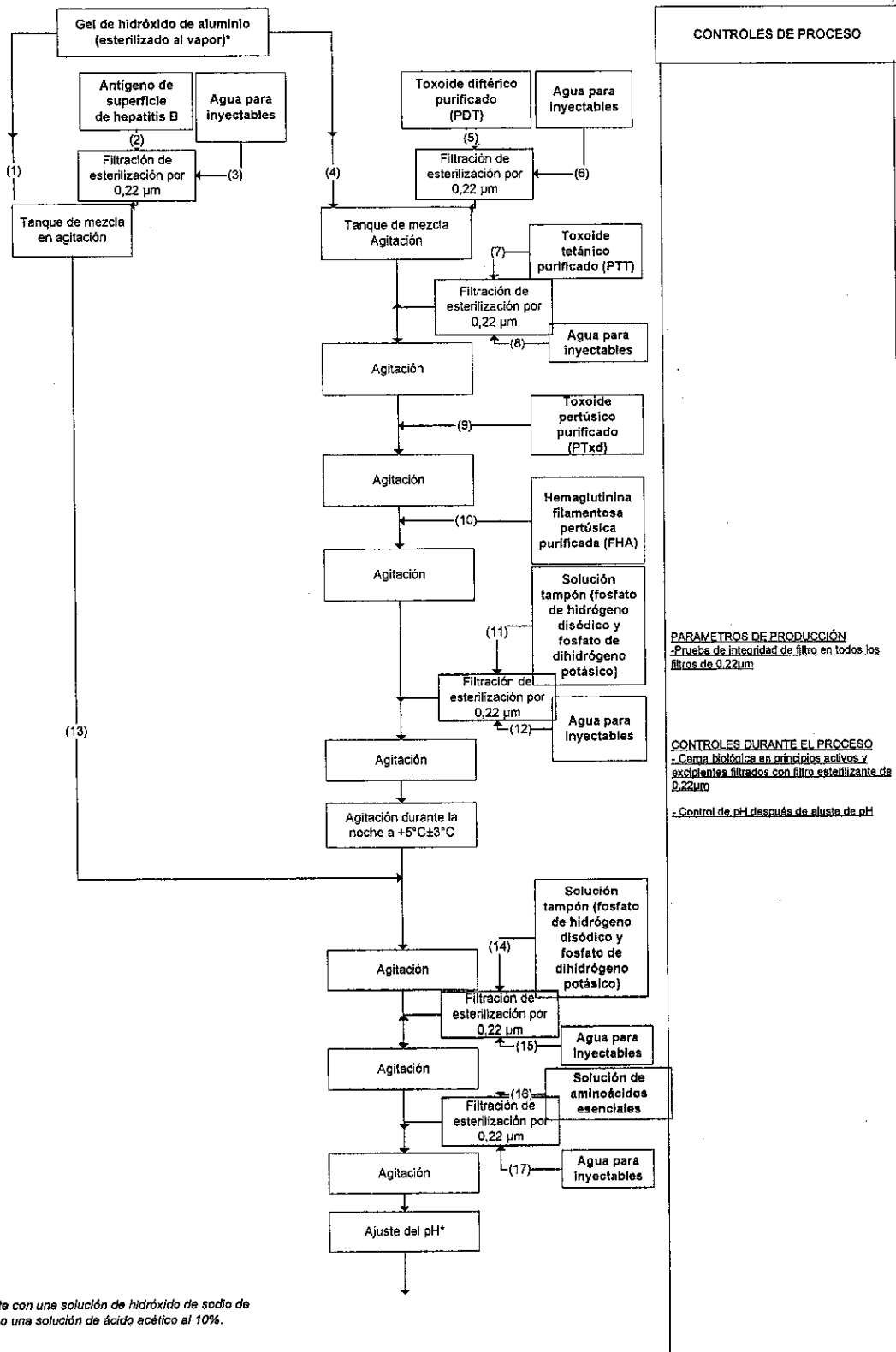


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 1)



* Ajuste con una solución de hidróxido de sodio de 2.5 M o una solución de ácido acético al 10%.

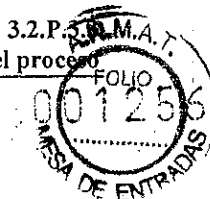
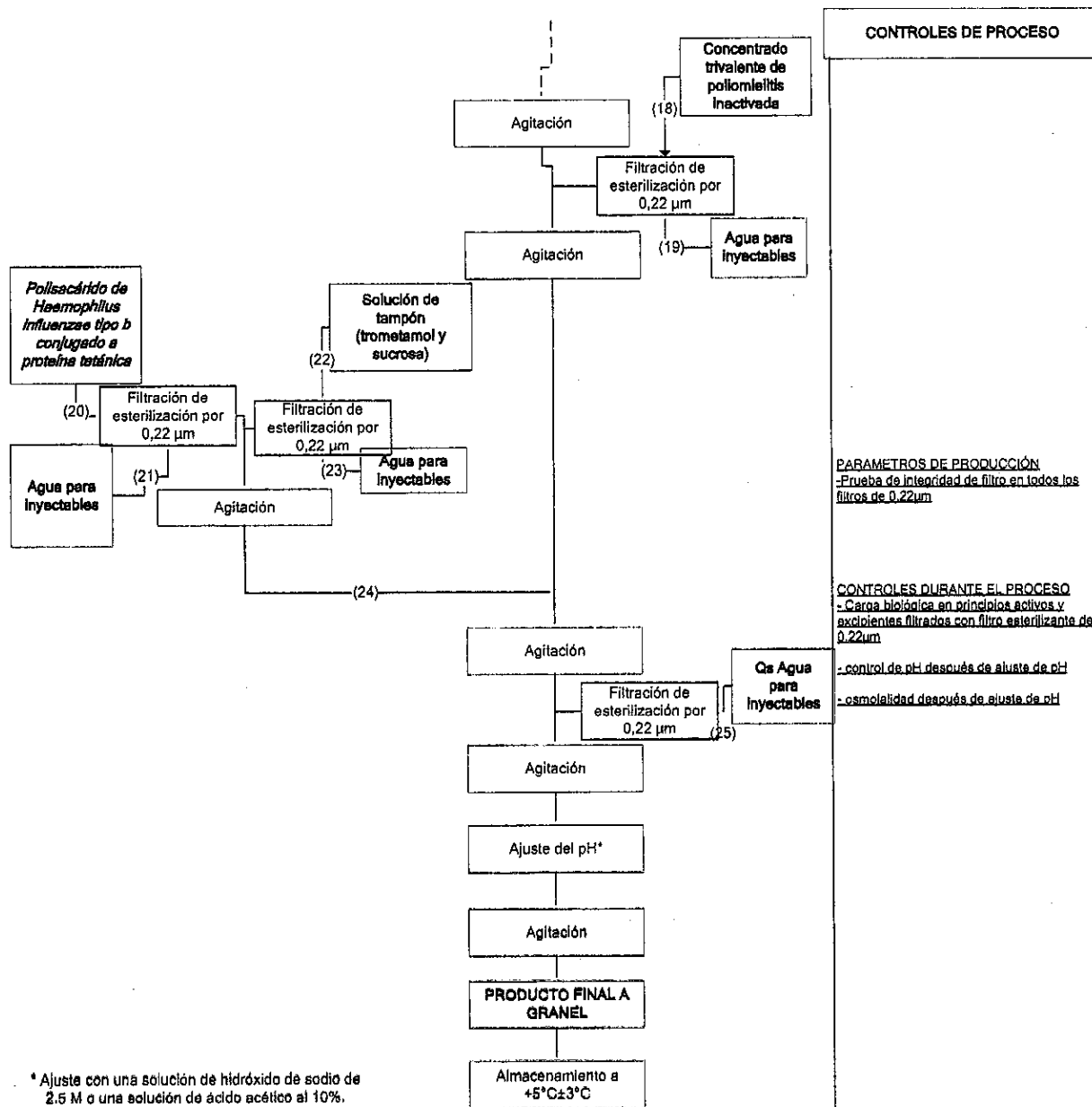


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso del producto final a granel (parte 2)



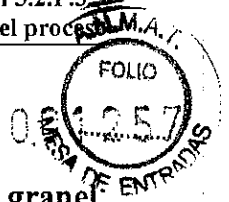
* Ajuste con una solución de hidróxido de sodio de 2.5 M o una solución de ácido acético al 10%.

CONTROLES DE PROCESO

PARAMETROS DE PRODUCCIÓN
- Prueba de integridad de filtro en todos los filtros de 0,22µm

CONTROLES DURANTE EL PROCESO
- Carga biológica en principios activos y adyuvantes filtrados con filtro esterilizante de 0,22µm
- control de pH después de ajuste de pH
- osmolalidad después de ajuste de pH

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



1.2 Preparación de los intermedios para la elaboración del producto final a granel

1.2 Preparación de los intermedios para la elaboración del producto final a granel

1.2.1 Suspensión de gel de hidróxido de aluminio

La suspensión de gel de hidróxido de aluminio se elabora del siguiente modo:

- El hidróxido de aluminio se mezcla con agua para inyectables (WFI) en un tanque de mezcla;
- Tras desesterilizar el gel con vapor (con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de la esterilidad [SAL] de 10^{-6}), se deja enfriar el tanque y, si es necesario, se reajusta el volumen añadiendo agua para inyectables a través de un filtro de $0,22 \mu\text{m}$;
- La suspensión de gel de hidróxido de aluminio esterilizada se trasvasa a envases de almacenamiento adecuados y se somete a agitación antes de usarla para la elaboración del producto final a granel.

Se comprueba la esterilidad y el contenido de aluminio de la suspensión de gel de hidróxido de aluminio.

1.2.2 Preparación de soluciones intermedias

El equipo de elaboración se prepara debidamente antes de la esterilización con vapor con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} .

Para la preparación de la solución tampón (trometamol y sacarosa), la solución tampón (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) y la solución de aminoácidos esenciales, se lleva a cabo el proceso siguiente:

- Pesaje de los ingredientes;
- Disolución de los ingredientes;
- Filtración ($0,2 \mu\text{m}$) de la solución y, en caso necesario, trasvase a recipientes de almacenamiento estéril apropiados.

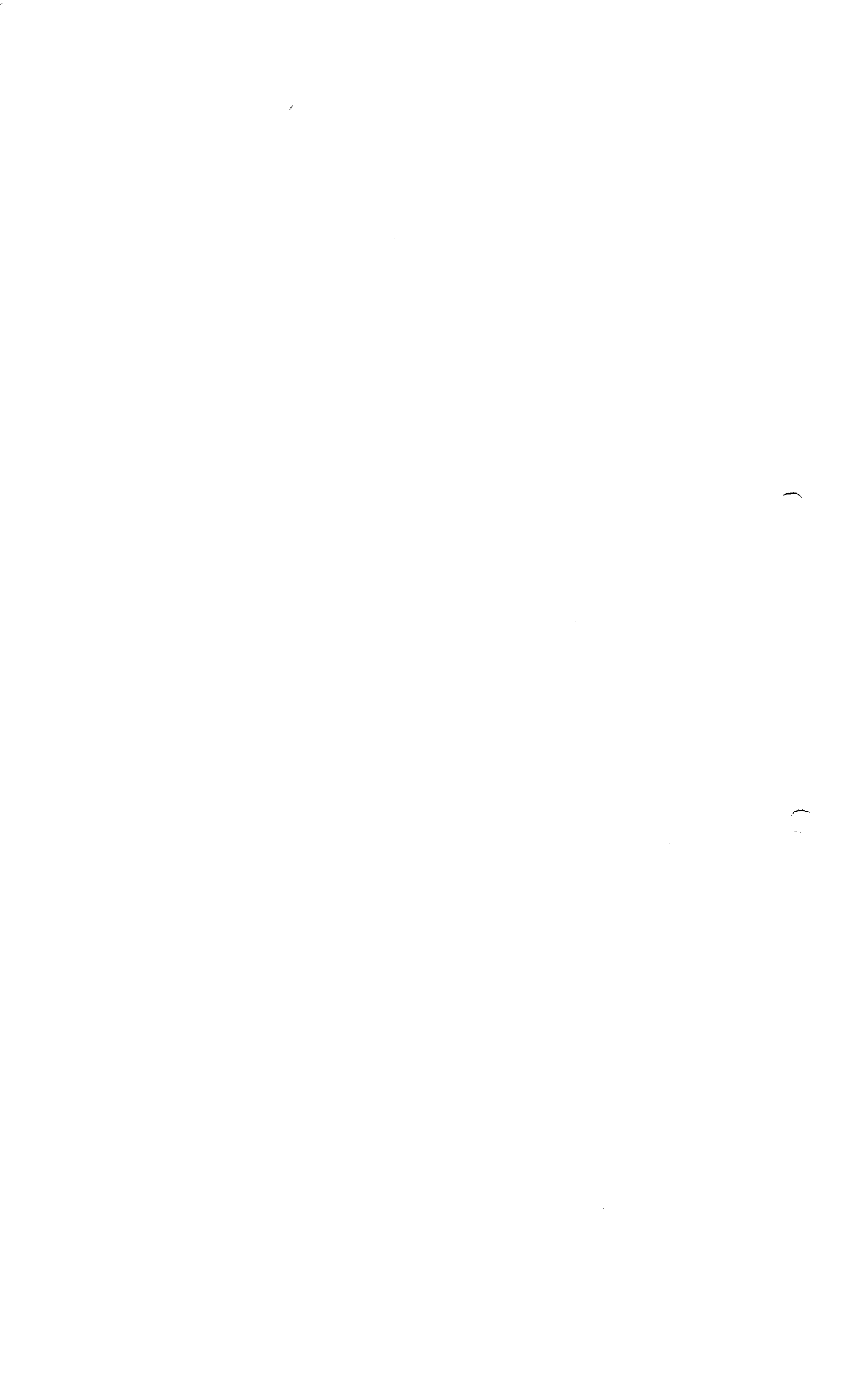
El pH de la solución tampón (trometamol y sacarosa) se ajusta a $6,8 \pm 0,1$ con HCl.

Se realizan pruebas de pH, osmolalidad, contenido de sacarosa y carga biológica en esta solución tampón.

El pH de la solución tampón (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) se ajusta a $6,5 \pm 0,1$ con NaOH o HCl.

Se realizan pruebas de pH, osmolalidad y carga biológica en esta solución tampón.

Se añade NaOH a la solución de aminoácidos esenciales. Se hacen pruebas de osmolalidad y carga biológica en esta solución.





1.3 Descripción del proceso de elaboración del producto final a granel

La preparación de la vacuna final a granel incluye la mezcla del (de los) granel(es) de principios activos con los excipientes para conseguir una mezcla homogénea y transferirla a los envases de llenado. El volumen de componentes activos que se debe utilizar según la composición depende de la concentración inicial de cada lote de principio activo.

1.3.1 Operaciones

El equipo de elaboración se prepara debidamente antes de la esterilización con vapor con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} .

Se transfiere la cantidad adecuada de principios activos y excipientes al área estéril de elaboración para preparar el producto final a granel.

A continuación se llevan a cabo las operaciones siguientes:

Preadsorción del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en la suspensión de gel de hidróxido de aluminio

Etapas 1 a 3

Mientras se somete a agitación, introducción del antígeno de superficie de la hepatitis B mediante filtración esterilizante $0,22 \mu\text{m}$ en un primer tanque con suspensión de gel de hidróxido de aluminio esterilizada; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro.

Preparación del PFAG de Hexaxim

Etapas 4 a 6

- Mientras se somete a agitación, introducción del PDT mediante filtración esterilizante $0,22 \mu\text{m}$ en un segundo tanque con suspensión de gel de hidróxido de aluminio esterilizada; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapas 7 a 8

- Mientras se somete a agitación, introducción del PTT mediante filtración esterilizante $0,22 \mu\text{m}$; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapa 9

- Mientras se somete a agitación, introducción del PTxd asépticamente;
- Se agita para homogeneizarlo.





Etapa 10

- Mientras se somete a agitación, introducción de FHA, asépticamente;
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapas 11 a 12

- Mientras se somete a agitación, introducción de una parte de solución tampón (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio) mediante filtración esterilizante 0,22 μm ; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo;
- Se agita durante toda una noche a $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

Etapa 13

- Se lleva a temperatura ambiente controlada, con agitación;
- Introducción del antígeno de superficie de la hepatitis B preadsorbido en suspensión de gel de hidróxido de aluminio (preparado en las etapas 1 a 3);
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapas 14 a 15

- Mientras se somete a agitación, introducción de la otra parte de solución tampón (hidrogenofosfato disódico y dihidrogenofosfato de potasio);
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapas 16 a 17

- Mientras se somete a agitación, introducción de la solución de aminoácidos mediante filtración esterilizante 0,22 μm ; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo;
- Ajuste del pH con NaOH y, si fuera necesario, con ácido acético; y se agita para homogeneizarlo.

Etapas 18 a 19

- Mientras se somete a agitación, introducción del concentrado trivalente del virus inactivado de la poliomiéltis mediante filtración esterilizante 0,22 μm ; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo.





Etapas 20 a 24: preparación del polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con proteína tetánica con solución tampón (trometamol y sacarosa)

- Se descongela el contenido del número adecuado de envases de principio activo PRP-T. La cantidad restante se congela de nuevo y se conserva para una futura elaboración. El PRP-T se puede volver a congelar hasta dos veces;
- En un tercer tanque, introducir el PRP-T mediante filtración estéril 0,22 µm; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Introducir la solución tampón (trometamol y sacarosa) mediante filtración estéril 0,22 µm; se utiliza agua para inyectables para enjuagar el filtro;
- Se agita para homogeneizarlo;
- Introducir este preparado en un segundo tanque que contiene el preparado anterior (pasos 4 a 19);
- Se agita para homogeneizarlo.

Etapa 25

- Mientras se somete a agitación, introducir el agua para inyectables restante mediante filtración esterilizante 0,22 µm;
- Se agita para homogeneizarlo;
- Ajuste del pH con NaOH o ácido acético, y se agita para homogeneizarlo;
- El PFAG se trasvasa de forma aséptica al (a los) envase(s) de llenado que se almacena(n) a +5 °C ± 3 °C antes del paso de llenado.

1.3.2 Controles durante el proceso realizados para la elaboración del PFAG

Tabla 1: Controles durante el proceso realizados para la elaboración del PFAG

Controles durante el proceso	Métodos
Carga biológica del principio activo y de los excipientes filtrados a través de un filtro de 0,22 µm esterilizante	Ph. Eur. 2.6.12
pH tras las etapas 17 y 25	Según la Ph. Eur. 2.2.3: uso de un medidor de pH
Osmolalidad tras la etapa 25	Según la Ph. Eur. 2.2.35: uso de un osmómetro

1.3.3 Parámetros de producción aplicados durante la elaboración del PFAG

Se comprueba la integridad de todos los filtros de 0,22 µm durante la elaboración del PFAG.





2 Producto llenado (PL)

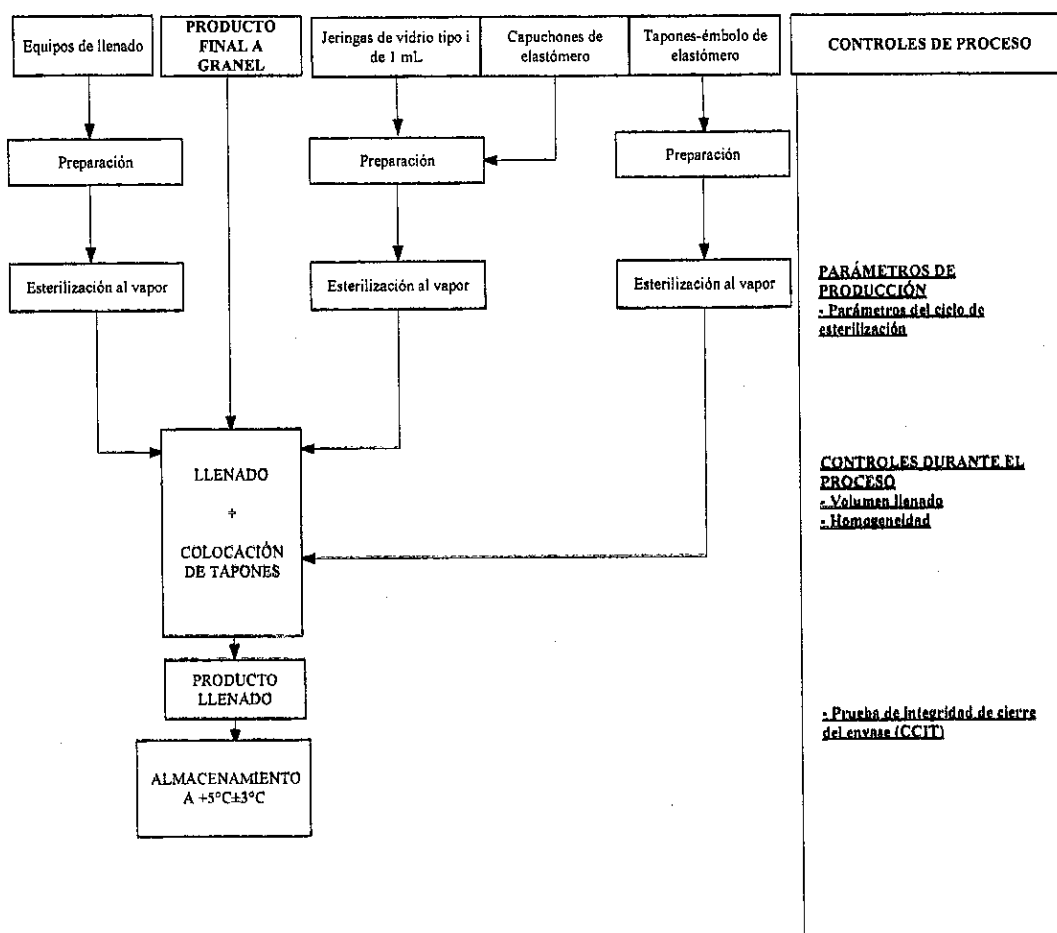
2.1 Diagrama de flujo del proceso del producto llenado

La vacuna Hexaxim se puede llenar en jeringas sin aguja acoplada o en viales.

El diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja acoplada se presenta en la figura 3.

El diagrama de flujo del llenado en viales se presenta en la figura 4.

Figura 3: Diagrama de flujo del llenado en jeringas sin aguja acoplada





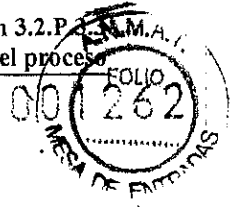
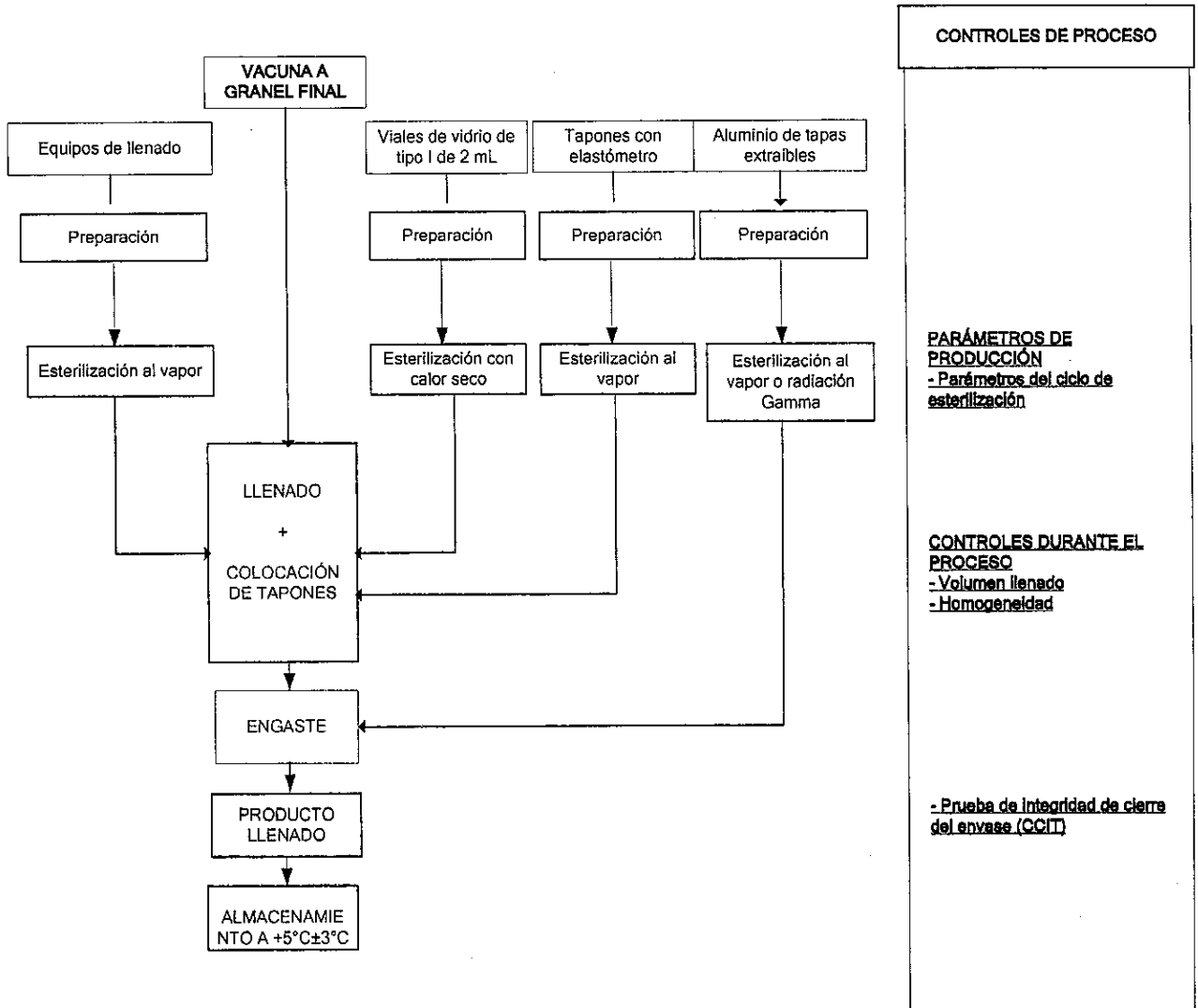


Figura 4: Diagrama de flujo del llenado en viales



[Signature]
ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

[Signature]
CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



2.2 Preparación y esterilización del equipo de llenado y de los componentes del acondicionamiento primario

2.2.1 Preparación y esterilización del equipo de llenado

El equipo de llenado se prepara adecuadamente antes de la esterilización con vapor con los parámetros del ciclo de esterilización configurados para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} .

2.2.2 Preparación y esterilización de los componentes del acondicionamiento primario

Los componentes del acondicionamiento primario se controlan como se describe en 3.2.P.7 Sistema de cierre del envase.

La preparación y la esterilización de todos los materiales de acondicionamiento primario se resumen a continuación:

Presentación en jeringa

La preparación y la esterilización de los materiales de acondicionamiento primario para la presentación en jeringa son realizadas por sanofi pasteur o por los proveedores de conformidad con los procedimientos operativos internos.

La preparación de las jeringas y los capuchones incluye el lavado y el siliconado. El siliconado se realiza con aceites de silicona que cumplen con la Ph. Eur. 3.1.8 "Silicone oil used as lubricant" [silicona utilizada como lubricante] (edición actual) o con la monografía de la Ph. Eur. 0138 "Dimeticone" [dimeticona] (edición actual), según el nivel de viscosidad (alta o baja) del aceite de silicona que se utilice.

La preparación de los tapones-émbolo incluye el lavado y recubrimiento con un fluoropolímero.

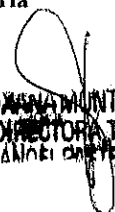
A continuación, cada componente del acondicionamiento primario se esteriliza en autoclave utilizando parámetros de ciclo validados. Los parámetros del ciclo de esterilización se configuran para asegurar $F_0 > 15$ y alcanzar un nivel de garantía de esterilidad de 10^{-6} .

Presentación en vial

La preparación y la esterilización de los materiales de acondicionamiento primario para la presentación en viales son realizadas por sanofi pasteur o por los proveedores de conformidad con los procedimientos operativos internos.

La preparación de los viales incluye el lavado. La preparación de los tapones incluye el lavado y el recubrimiento con un fluoropolímero. Las tapas extraíbles se reciben listas para esterilizarse o listas para usarse.

Luego cada uno de los componentes del acondicionamiento primario se esteriliza siguiendo el método adecuado como se detalla a continuación:


JOHANNA MONTÉMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMÍNGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

