

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 1

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	1
LISTA DE FIGURAS	1
Términos y abreviaturas utilizados en esta sección	2
1. Resumen	3
2. Método analítico	Cuatro
3. Absorción	Cuatro
4. Distribución	Cinco
5. Metabolismo	7
6. Excreción	9
7. Interacciones farmacocinéticas de fármacos	9
8. Otros estudios farmacocinéticos	9
9. Discusiones y conclusiones	9
10. Gráfico	Diez
Referencias	Diez

LISTA DE TABLAS

[Tabla 1 LNP encapsulado en ARN de luciferasa por vía intravenosa a ratas Wistar Han a una dosis de 1 mg de ARN/kg](#)

[Farmacocinética de ALC-0315 y ALC-0159 cuando se administran por vía oral Cuatro](#)

LISTA DE FIGURAS

[Figura 1 LNP encapsulada en ARN de luciferasa por vía intravenosa a ratas Wistar Han a una dosis de 1 mg de ARN / kg](#)

[Concentraciones plasmáticas y hepáticas de ALC-0315 y ALC-0159 cuando se administran por vía oral 5](#)

[Figura 2 In vivo en ratones BALB/c administrados por vía intramuscular con LNP encapsulado con ARN de luciferasa](#)

[Luminoso 6](#)

[Figura 3 Vía metabólica estimada in vivo de ALC-0315 en varias especies animales 8](#)

[Figura 4 Vía metabólica estimada in vivo de ALC-0159 en varias especies animales 9](#)

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 2

Términos y abreviaturas utilizados en esta sección

Término / Abreviatura

Expresiones o definiciones no abreviadas

ALC-0159
Lípido PEG agregado a este medicamento
ALC-0315
Amino lípido agregado a este medicamento
[³H]-CHE
[Colesterol-1,2-³H (N)] - colesterol hexadecil éter radiomarcado: [colesterol
Lil-1, 2-³H (N)] Hexadecilo éter
DSPC
1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina
Rin
GLP
Buenas Prácticas de Laboratorio: Criterios para la realización de estudios no clínicos sobre seguridad de
medicamentos
LNP
Nanopartícula lipídica: nanopartícula lipídica
modRNA
ARNm de nucleósido modificado: ARNm de nucleósido modificado
ARNm
ARN mensajero: ARN mensajero
m / z
m/z (m, sobre, z): Se obtiene dividiendo la masa de un ion por la unidad de masa atómica unificada (= Dalton).
Una cantidad adimensional obtenida al dividir la cantidad adimensional obtenida por el valor absoluto del número de
cargas del ion.
CLAVIA
Polietilenglicol: Polietilenglicol
paquete
Farmacocinética: Farmacocinética
ARN
Ácido ribonucleico: Ácido ribonucleico
S9
Fracción sobrenadante obtenida a partir de homogeneizado de hígado por centrifugación a 9000 g: homogeneizado de
hígado
Fracción de sobrenadante centrifugada a 9000 g
QUIÉN
Organización Mundial de la Salud: Organización Mundial de la Salud
Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 3

1. Resumen

BNT162b2 (número de código de BioNTech: BNT162, número de código de Pfizer: PF-07302048) es una llamada aguda grave.

Sucker Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) glicoproteína de punta (proteína S) de longitud completa Es un mRNA de nucleósido modificado (modRNA) que codifica y es resistente a la infección por SARS-CoV-2.

Se está desarrollando como la esencia de la vacuna de ARNm. Al formular BNT162b2, hay dos Lípidos funcionales ALC-0315 (aminolípido) y ALC-0159 (lípido PEG) y dos lípidos estructurales Al mezclarlo con DSPC (1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina) y colesterol

Se forman nanopartículas lipídicas (LNP) que encapsulan BNT162b2 (en lo sucesivo denominadas "LNP encapsuladas con BNT162b2").

ALC-0315 y ALC-0315 contenidos en LNP para evaluar la farmacocinética no clínica de LNP encapsulado con BNT162b2

Estudios in vivo e in vitro que evalúan la absorción (PK), el metabolismo y la excreción de ALC-0159 y BNT162b2

Estudios de biodistribución que utilizan luciferasa o lípidos radiomarcados como informador alternativo para

Se llevo a cabo.

Dado que el desarrollo de vacunas destinadas a prevenir enfermedades infecciosas no requiere evaluación de la exposición sistémica

(OMS, 2005; Directrices para estudios no clínicos de vacunas preventivas de enfermedades infecciosas) [1](#), [2](#), BNT162b2 Músculo LNP encapsulado

No se realizó ninguna prueba de PK interna. Además, otros dos tipos de lípidos (coleste) contenidos en este fármaco (Rolls y DSPC) son lípidos naturales que se cree que se metabolizan y excretan de la misma forma que los lípidos endógenos. disponible. Además, BNT162b2 es degradado por las ribonucleasas en las células que lo han captado y la carga de ácido nucleico. Disculpe, se espera que la proteína S de BNT162b2 se someta a proteólisis. De lo anterior, Se consideró innecesario evaluar nuevamente el metabolismo y la excreción de estos componentes. LNP (luciferasa) que encapsula el ARN que codifica la luciferasa como informador alternativo para BNT162b2 Encapsulación de ARN láser en LNP con la misma composición lipídica que la encapsulación LNP de BNT162b2: En un estudio farmacocinético en el que se administró por vía intravenosa LNP encapsulado en ARN de Ze a ratas Wistar Han, plasma, orina, heces y Se recolectaron muestras de hígado a lo largo del tiempo y se midieron las concentraciones de ALC-0315 y ALC-0159 en cada muestra. La conclusión Como resultado, se demostró que ALC-0315 y ALC-0159 se distribuyen rápidamente desde la sangre hasta el hígado. además, Aproximadamente el 1% y aproximadamente el 50% de las dosis de ALC-0315 y ALC-0159 se excretan en las heces como fármaco inalterado, respectivamente. Todos ellos estaban por debajo del límite de detección en orina. En la prueba de biodistribución, se administró por vía intramuscular LNP encapsulado con ARN de luciferasa a ratones BALB/c. el Como resultado, se observó expresión de luciferasa en el sitio de administración y el nivel de expresión fue menor que en el hígado. También fue reconocido. Se observó expresión de luciferasa en el lugar de administración a partir de las 6 horas posteriores a la administración y 9 días después de la administración. Desaparecido. También se observó expresión en el hígado 6 horas después de la administración y desapareció a las 48 horas después de la administración. además, Administración intramuscular de LNP radiomarcado que encapsula ARN de luciferasa a ratas para cuantificar la biodistribución Cuando se evaluó, la concentración de radiactividad fue la más alta en el sitio de administración. El hígado es el más alto excepto en el sitio de administración. Fue bueno (hasta un 18% de la dosis). Metabolismo de ALC-0315 y ALC-0159 en ratones CD-1 / ICR, ratas Wistar Han o Sprague Dawley, In vitro usando mono cynomolgus o sangre humana, microsomas hepáticos, fracción hepática S9 y hepatocitos evaluado. Además, se utilizaron muestras de plasma, orina, heces e hígado recogidas en la prueba PK de administración intravenosa en ratas anterior. También examinamos el metabolismo in vivo. De estos estudios in vitro e in vivo, ALC-0315 y ALC-0159 es un contenido de agua unido a éster y unido a amida en todas las especies animales probadas. La solución mostró que se metabolizaba lentamente. Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

A partir de la evaluación farmacocinética no clínica anterior, se demostró que la LNP que llega a la sangre circulante se distribuye en el hígado.

Además, el metabolismo y la excreción fecal pueden estar involucrados en la desaparición de ALC-0315 y ALC-0159, respectivamente.

Fue sugerido.

2. Método analítico

Número de informe: [PF-07302048_06](#)

[_072424](#)

Prueba PK de administración intravenosa a ratas sin GLP (M2.6.4.3), ALC-0315, que es un lípido constituyente de LNP, y

ALC-0159 Hemos desarrollado un método LC/MS con un rendimiento adecuado para cuantificar la concentración. Es decir, 20 µL
Plasma, homogeneizado de hígado (los homogeneizados se preparan utilizando secciones tomadas de tres partes del hígado y se preparan.

Diluir con una matriz en blanco según corresponda), homogeneizado de orina y heces (según corresponda, salvado)

Diluir con kumatrix) Dividir cada muestra con acetonitrilo que contenga una sustancia estándar interna (PEG-2000)

Después de la proteína, se centrifugó y el sobrenadante se sometió a medición LC-MS/MS.

3. Absorción

Número de informe: [PF-07302048_06_072424](#) , Tabla resumen: [2.6.5.3](#)

LNP encapsulados con ARN de luciferasa masculina para estudiar la farmacocinética de ALC-0315 y ALC-0159

A ratas Wistar Han se les administró una dosis intravenosa única de 1 mg de ARN/kg a lo largo del tiempo (antes de la dosis, después de la dosis 0,1, 0,25,

Escaso plasma e hígado 0,5, 1, 3, 6 y 24 horas y 2, 4, 8 y 14 días después de la dosificación)

Se realizó el muestreo (3 animales/punto de tiempo). ALC-0315 y ALC-0159 en plasma e hígado

Se midió la concentración y se calcularon los parámetros PK (Tabla 1). ALC-0315 y ALC-0159 en la sangre se arrojan

Se distribuyó rápidamente al hígado 24 horas después de la administración. Además, la concentración plasmática 24 horas después de la administración es la más alta en plasma.

Era menos del 1% de la concentración ([Figura 1](#)). La vida media de eliminación aparente de la fase terminal ($t_{1/2}$) es en plasma e hígado.

Al mismo nivel, ALC-0315 tomó de 6 a 8 días y ALC-0159 tomó de 2 a 3 días. A partir de los resultados de esta prueba, el hígado está en la sangre.

Se sugirió que es una de las principales organizaciones que adoptan ALC-0315 y ALC-0159.

Resultados del examen de las concentraciones urinarias y fecales de ALC-0315 y ALC-0159 realizadas en este estudio

Es M2.6.4. [Descrito en la Sección 6](#) .

Tabla 1 La inyección intravenosa de luciferasa ARN encapsulado LNP en Wistar Han ratas a una dosis de **1 mg de ARN / kg**

Farmacocinética de **ALC-0315** y **ALC-0159** cuando se administran

Analito

Dosis de analito

(mg/kg)

Género / N

$t_{1/2}$ (h)

AUC_{inf}

(µg • h / mL)

AUC_{último}

(Mg • h / mL)

al hígado

Razón de distribución (%) ^a

ALC-0315

15,3

Hombre / ^{3b}

139

1030

1020

60

ALC-0159

1,96

Hombre / ^{3b}

72,7

99,2

98,6

20

Calculado como [distribución hepática máxima (µg)] / [dosis (µg)].

b.3 animales en cada punto de tiempo. Muestreo escaso.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Figura 1 La inyección intravenosa de luciferasa **ARN** encapsulado **LNP** en **Wistar Han** ratas a una dosis de **1 mg de ARN / kg**

Concentraciones plasmáticas y hepáticas de **ALC-0315** y **ALC-0159** cuando se administran

4. Distribución

Número de informe: [R- -0072](#) , [185350](#), Cuadro resumen: [2.6.5.5A](#), [2.6.5.5B](#)

Se administró ARN de luciferasa que encapsulaba LNP a ratones hembra BALB/c (3 ratones) para emitir luminiscencia de luciferasa.

Se investigó la biodistribución de BNT162b2 como marcador alternativo. Es decir, inclusión de ARN de luciferasa

Se administró LNP por vía intramuscular a las extremidades posteriores izquierda y derecha de los ratones a una dosis de 1 µg de ARN (2 µg de ARN en total). Después de eso, Le

Cinco minutos antes de la detección de la luminiscencia de la cifrada, se administró por vía

intraperitoneal luciferina, que es un sustrato luminiscente, y se administró cáñamo con isoflurano.

Intoxicación, luminiscencia in vivo 6 y 24 horas después de la administración utilizando Xenogen IVIS Spectrum y 2,

Midiendo los días 3, 6 y 9, se estimó la expresión de la proteína luciferasa en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Evaluó la transferencia. Como resultado, se observó expresión de luciferasa en el sitio de administración a partir de las 6 horas posteriores a la administración, y se administró.

Desapareció 9 días después de dar. También se observó expresión en el hígado 6 horas después de la administración y desapareció a las 48 horas después de la administración.

campo de arroz. En cuanto a la distribución al hígado, una parte de la LNP encapsulada en ARN de luciferasa administrada localmente alcanza la sangre circulante y el hígado

Se pensó que indicaba que fue absorbido por las vísceras. M2.6.4.Lucife en ratas, como se detalla en la Sección [3](#).

Cuando se administra por vía intravenosa con LNP encapsulado en ARN Lase, el hígado es el principal ALC-0315 y ALC-0159.

Se ha sugerido que es un órgano distribuido, que es el hallazgo de los resultados de este estudio, que se administró por vía intramuscular a ratones.

Fue un partido. Se observaron hallazgos de toxicidad que indicaban daño hepático en la prueba de toxicidad de dosis repetidas en ratas.

No ([M2.6.6.3](#)).

ALC-0315 En el hígado

ALC-0159 En el hígado

ALC-0315 en plasma

ALC-0159 en plasma

concentración(

µ µ

gramo

/ m

)

concentración(

µ µ

gramo

/ g

)

Tiempo transcurrido (h)

Tiempo transcurrido (h)

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Figura 2 Luminiscencia in vivo en ratones **BALB/c** administrados por vía intramuscular con **LNP** encapsulado en **ARN de luciferasa**

Ratas Wistar Han macho y hembra marcadas con [³H]-colesteril hexadecil éter ([³H]-CHE) LNP

LNP encapsulado con LNP usando ARN de luciferasa se administró por vía intramuscular a una dosis de 50 µg de ARN y 15 minutos después de la administración.

Se recogieron sangre, plasma y tejido de 3 machos y 3 hembras a las 1, 2, 4, 8, 24 y 48 horas de cada uno. La biodistribución de LNP se evalúa midiendo la concentración de radiactividad mediante el método de recuento de centelleo líquido.

Vale la pena. Tanto en hombres como en mujeres, la concentración de radiactividad fue más alta en el lugar de administración en todos los puntos de medición.

La concentración de radiactividad en plasma fue la más alta entre 1 y 4 horas después de la administración. Además, principalmente el hígado, el bazo, las glándulas suprarrenales y

Se observó distribución a los ovarios, y la concentración de radiactividad más alta en estos tejidos fue de 8 a 48 después de la administración.

Era hora. La tasa de recuperación de radiactividad total para dosis distintas del sitio de administración es la más alta en el hígado (hasta 18%).

Significativamente menor en el bazo (1,0 % o menos), glándula suprarrenal (0,11 % o menos) y ovario (0,095 % o menos) en comparación con el hígado

ganado. Además, la concentración promedio de radiactividad y el patrón de distribución tisular fueron generalmente similares entre hombres y mujeres.

Se considera que la distribución de la expresión in vivo del antígeno codificado por BNT162b2 depende de la distribución de LNP. Para esta prueba

¿Es la composición de lípidos de la LNP encapsulada en ARN de luciferasa la misma que la del producto presentado de BNT162b2?

Por lo tanto, se considera que los resultados de esta prueba indican la distribución de LNP encapsulado en BNT162b2.

Solución tampón

LNP encapsulado en ARN de luciferasa

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Página 7

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 7

5. Metabolismo

Número de informe: [01049-008](#) , [01049-009](#) , [01049-010](#) , [01049-020](#) , [01049-021](#) , [01049-022](#) , [PF-07302048_05](#)

[_043725](#) , Tabla resumen: [2.6.5.10A](#) , [2.6.5.10B](#) , [2.6.5.10C](#) , [2.6.5.10D](#)

Ratón CD-1/ICR, rata Wistar Han o Sprague Dawley, mono cynomolgus y mi hígado humano

Estabilización metabólica in vitro de ALC-0315 y ALC-0159 utilizando cromoma, fracción S9 hepática y hepatocitos

Se evaluó el género. ALC-0315 o ALC-0159 para microsomas hepáticos o fracciones hepáticas S9 de cada especie animal (120)

Agregar a los hepatocitos (incubación de 240 minutos) o incubar

Se midió la proporción de forma inalterada después de la vación. Como resultado, ¿cuál de ALC-0315 y ALC-0159

También fue metabólicamente estable en especies animales y sistemas de prueba, con una proporción final de especies sin cambios superior al 82 %.

Además, las vías metabólicas de ALC-0315 y ALC-0159 se evaluaron in vitro e in vivo. esta

En estos estudios, ratones CD-1, ratas Wistar Han, monos cynomolgus y sangre humana, fracciones S9 de hígado

Y se utilizaron hepatocitos para evaluar el metabolismo in vitro. Además, el plasma, la orina y las heces recolectadas en la prueba de PK en ratas.

Y se utilizaron muestras de hígado para evaluar el metabolismo in vivo (M2.6.4.Ítem [3](#)). De los resultados de la prueba, ALC-0315

Y ALC-0159 se metabolizan lentamente, con hidrólisis de enlaces éster y amida, respectivamente.

Se reveló que fue metabolizado por. Metabolismo hidrolítico mostrado en las [Figuras 3 y 4](#)

Se encontró en todas las especies animales evaluadas.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Página 8

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Figura 3 Ruta metabólica in vivo estimada de **ALC-0315** en varias especies animales

H: humano, Mk: mono, Mo: ratón, R: rata

ALC-0315 se metaboliza mediante hidrólisis de éster dos veces seguidas. Estas dos hidrólisis

Primero produce un metabolito monoéster (m/z 528) y luego un metabolito doblemente desesterificado (m/z 290).

se hará Este metabolito doblemente desesterificado se metaboliza adicionalmente al conjugado de glucurónido (m/z 466).

Sin embargo, este conjugado de glucurónido se detectó solo en orina en la prueba PK de rata. Además, dos hidrólisis

También se confirmó que todos los productos ácidos de eran ácido 6-hexildecanoico (m/z 255).

En la sangre (Mo, R)

En hepatocitos (Mo, R, Mk, H)

Hígado S9 (Mo, R, H)

Plasma (R)

En la sangre (Mo, R)

En hepatocitos (Mo, R, Mk, H)

Hígado S9 (Mo, R, H)

Plasma (R)

En la sangre (Mo, R)

Hígado S9 (Mk)

Plasma (R)

Hígado (R)

En la sangre (Mo, R)

Hígado S9 (Mk)

Plasma (R)

Urinario (R)

Heces (R)

Hígado (R)

Urinario (R)

glucurónido

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 9

Figura 4 Vía metabólica in vivo estimada de **ALC-0159** en varias especies animales

H: humano, Mk: mono, Mo: ratón, R: rata

En ALC-0159, se produce *N, N*-ditetradecilamina (m/z 410) por hidrólisis del enlace amida.

La vía fue la principal vía metabólica. Este metabolito se encuentra en sangre de ratón y rata, así como en ratón y rata.

Se detectó en hepatocitos humanos y de mono y en fracciones S9 de hígado. Metabolitos de ALC-0159 de muestras in vivo

No confirmado.

6. Excreción

Estudio farmacocinético de LNP encapsulado en ARN de luciferasa intravenosa en ratas a una dosis de 1 mg de ARN / kg

(M2.6.4.Las concentraciones de ALC-0315 y ALC-0159 en orina y heces recogidas a lo largo del tiempo se midieron en (3).

No se detectó en la orina ninguna forma inalterada de ALC-0315 o ALC-0159. Por otro lado, en las heces Se detectaron formas inalteradas de ALC-0315 y ALC-0159, a una tasa de aproximadamente el 1 % por dosis, respectivamente.

Fue alrededor del 50%. además, [figura 3](#) Como se muestra en, se detectó un metabolito de ALC-0315 en la orina.

7. Interacciones farmacocinéticas de fármacos

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con esta vacuna.

8. Otros estudios farmacocinéticos

No se han realizado otros estudios farmacocinéticos de esta vacuna.

9. Discusiones y conclusiones

Los niveles de ALC-0315 en plasma e hígado fueron más altos en los estudios de farmacocinética en ratas a las 2 semanas después de la dosis.

Se reduce a aproximadamente 1/7000 y aproximadamente 1/4, respectivamente, y la concentración de ALC-0159 es aproximadamente 1/8000, respectivamente.

Y reducido a aproximadamente 1/250. $t_{1/2}$ es comparable en plasma e hígado, ALC-0315 es de 6-8 días, ALC-0159 fue de 2-3 días. El valor de $t_{1/2}$ plasmática es que cada lípido se distribuye en el tejido como LNP.

Posteriormente, se considera que indica que se redistribuyó en plasma durante el proceso de desaparición. Se detectó poco ALC-0315 sin cambios en la orina o las heces, pero en el estudio farmacocinético en ratas.

Metabolitos de monoéster, metabolitos doblemente desesterificados y 6-hexy de muestras fecales y de plasma recolectadas en

Se detectó ácido ludecanoico en la orina y un conjugado de ácido glucurónico, un metabolito doblemente desesterificado, en la orina. Este metabolismo

Se considera que el proceso es el principal mecanismo de desaparición de ALC-0315, pero se dispone de datos cuantitativos para probar esta hipótesis.

No. Por otro lado, aproximadamente el 50% de la dosis de ALC-0159 se excretó en las heces como fármaco inalterado. Experimento de metabolismo in vitro

Se metabolizó lentamente por hidrólisis del enlace amida.

En la sangre (Mo, R)

En hepatocitos (Mo, R, Mk, H)

Hígado S9 (Mo, R, Mk, H)

N, N-ditetradecilamina

m/z 410

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.4 Resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 10

Dado que se considera que la distribución de la expresión in vivo del antígeno codificado por BNT162b2 depende de la distribución de LNP,

LNP encapsulado en ARN de luciferasa administrado por vía intramuscular a ratones BALB / c como una proteína reportera alternativa

Se examinó la biodistribución. Como resultado, se observó expresión de luciferasa en el sitio de administración, y más que eso.

Aunque el nivel de expresión fue bajo, también se observó en el hígado. La expresión en el sitio de administración de luciferasa es posterior a la administración.

Se observó a partir de las 6 horas y desapareció 9 días después de la administración. Se observó expresión en el hígado a partir de las 6 horas posteriores a la administración y se administró.

Desapareció 48 horas después de la administración. La LNP encapsulada en ARN de luciferasa administrada localmente circula en el hígado

Se consideró que indicaba que alcanzó la sangre del anillo y fue absorbido por el hígado. Además, luciferasa en ratas.

Cuando se administró por vía intramuscular el LNP marcado con radiactividad encapsulado en Ze RNA, la concentración de radiactividad fue máxima en el sitio de administración.

Indicado. Aparte del lugar de administración, fue mayor en el hígado, seguido por el bazo, las glándulas suprarrenales y los ovarios.

La recuperación de radiactividad total para las dosis en estos tejidos fue significativamente menor que en el hígado. Este resultado es

Esto fue consistente con la expresión de luciferasa en el hígado en la prueba de biodistribución en ratones. tenga en cuenta que,

No se encontraron hallazgos tóxicos que indiquen daño hepático en la prueba de toxicidad de dosis repetidas en ratas ([M2.6.6.3](#)).

A partir de la evaluación farmacocinética no clínica anterior, se demostró que la LNP que llega a la sangre circulante se distribuye en el hígado.

Además, el metabolismo y la excreción fecal pueden estar involucrados en la desaparición de ALC-0315 y ALC-0159, respectivamente.

Fue sugerido.

10. Gráfico

Los gráficos se muestran en el texto y en la tabla de resumen.

Referencias

¹
Organización Mundial de la Salud. Anexo 1. Directrices para la evaluación no clínica de vacunas En: Serie de Informes Técnicos de la OMS No. 927, Ginebra, Suiza.
Organización de la Salud, 2005: 31-63.

²
Directrices de estudios no clínicos para vacunas preventivas de enfermedades infecciosas (No. 0527 del examen Yaksik)
Nº 1, 27 de mayo de 2010)
Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 1

2.6.5.1.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACOCINÉTICA

Artículo de prueba: BNT162b2

Tipo de estudio

Sistema de prueba

Elemento de prueba

Método de

Administración

Instalación de prueba

Numero de reporte

Farmacocinética de dosis única

Dosis única

Farmacocinética y

Excreción en orina y heces

de ALC-0159 y ALC-0315

Rata (Wistar Han)

codificación de modRNA

luciferasa

formulado en LNP

comparable a

BNT162b2

Bolo intravenoso

Pfizer Inc ^a

[PF-07302048_06](#)

[_072424](#)

Distribución

Distribución en Vivo

Ratones BALB/c

codificación de modRNA

luciferasa

formulado en LNP

comparable a

BNT162b2

Inyección IM

^{b b}

[R- -0072](#)

Distribución en Vivo

Rata (Wistar Han)

codificación de modRNA

luciferasa

formulado en LNP

comparable a

BNT162b2 con

trazas de

[³ H] -CHE como no-

etiqueta difusible

Inyección IM

^c

[185350](#)

Metabolismo

Metabolismo in vitro e in vivo

Estabilidad metabólica in vitro
de ALC-0315 en Hígado
Microsomas
Ratón (CD-1 / ICR), rata
(Sprague Dawley y
Wistar Han), mono
(Cynomolgus), y
microsomas hepáticos humanos
ALC-0315

In vitro

D

[01049-008](#)

Estabilidad metabólica in vitro
de ALC-0315 en Hígado S9
Ratón (CD-1 / ICR), rata
(Sprague Dawley),
mono (Cynomolgus),
y hígado humano S9
fracciones
ALC-0315

In vitro

D

[01049-009](#)

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 2

2.6.5.1.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACOCINÉTICA

Artículo de prueba: BNT162b2

Tipo de estudio

Sistema de prueba

Elemento de prueba

Método de

Administración

Instalación de prueba

Numero de reporte

Estabilidad metabólica in vitro

de ALC-0315 en hepatocitos

Ratón (CD-1 / ICR), rata

(Sprague Dawley y

Wistar Han), mono

(Cynomolgus), y

hepatocitos humanos

ALC-0315

In vitro

D

[01049-010](#)

Estabilidad metabólica in vitro

de ALC-0159 en hígado

Microsomas

Ratón (CD-1 / ICR), rata

(Sprague Dawley y

Wistar Han), mono

(Cynomolgus), y

microsomas hepáticos humanos

ALC-0159

In vitro

D

[01049-020](#)

Estabilidad metabólica in vitro

de ALC-0159 en Hígado S9

Ratón (CD-1 / ICR), rata

(Sprague Dawley),

mono (Cynomolgus),
y fracciones S9 humanas
ALC-0159

In vitro

D

[01049-021](#)

Estabilidad metabólica in vitro
de ALC-0159 en hepatocitos

Ratón (CD-1 / ICR), rata

(Sprague Dawley y

Wistar Han), mono

(Cynomolgus), y

hepatocitos humanos

ALC-0159

In vitro

D

[01049-022](#)

Biotransformación de
ALC-0159 y ALC-0315 en

Vitro e in vivo en ratas

In vitro:

Ratón CD-1, Wistar

Rata Han, cynomolgus

mono y humano

sangre, hígado S9 fracciones

y hepatocitos

In vivo: macho Wistar Han

ratas

ALC-0315 y

ALC-0159

in vitro o

IV (in vivo en

ratas)

Pfizer Inc e

[PF-07302048_05](#)

[_043725](#)

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 3

2.6.5.1.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FARMACOCINÉTICA

Artículo de prueba: BNT162b2

Tipo de estudio

Sistema de prueba

Elemento de prueba

Método de

Administración

Instalación de prueba

Numero de reporte

ALC-0159 = 2-[(polietilenglicol)-2000]-N, N-ditetradecilacetamida), un lípido de polietilenglicol patentado incluido como diluyente en la formulación de LNP

utilizado en BNT162b2; ALC-0315 = (4-hidroxi-butil) azanediil bis (hexano-6,1-diil) bis (2-hexildecanoato), un aminolípido patentado incluido como excipiente en el

Formulación de LNP utilizada en BNT162b2; IM = intramuscular; IV = intravenoso; LNP = nanopartículas lipídicas;

S9 = fracción sobrenadante obtenida del hígado

homogeneizar centrifugando a 9000 g.

a. La Jolla, California.

B.

, Alemania.

C.

, REINO UNIDO.

D.

, China.
E. Groton, Connecticut.
Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 4

2.6.5.3.

FARMACOCINÉTICA:

FARMACOCINÉTICA DESPUÉS DE UNA DOSIS ÚNICA

Artículo de prueba: modRNA que codifica luciferasa en LNP

Número de informe: PF-07302048_06

_072424

Especies (Cepa)

Rata (Wistar Han)

Sexo / Número de animales

Machos / 3 animales por punto de tiempo ^a

Condición de alimentación

en ayunas

Método de administración

IV

Dosis modRNA (mg/kg)

1

Dosis ALC-0159 (mg/kg)

1,96

Dosis ALC-0315 (mg / kg)

15,3

Matriz de muestra

Plasma, hígado, orina y heces

Puntos de tiempo de muestreo (h post dosis):

Predosis, 0,1, 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 24, 48, 96, 192, 336

Analito

ALC-0315

ALC-0159

Parámetros PK:

Media ^b

Media ^b

AUC _{inf} (μg • h / mL) ^c

1030

99,2

AUC _{última} (μg • h / mL)

1020

98,6

T _½ inicial (h) ^d

1,62

1,74

Eliminación terminal t _½ (h) ^e

139

72,7

Fracción estimada de dosis distribuida al hígado (%) ^f

59,5

20,3

Dosis en orina (%)

^g NC

^g NC

Dosis en heces (%) ^h

1,05

47,2

ALC-0159 = 2-[(polietilenglicol)-2000]-N, N-ditetradecilacetamida), un lípido de polietilenglicol patentado incluido como diluyente en la formulación de LNP

utilizado en BNT162b2; ALC-0315 = (4-hidroxitil) azanediil bis (hexano-6,1-diil) bis (2-hexildecanoato), un aminolípido patentado incluido como excipiente en el

Formulación de LNP utilizada en BNT162b2; AUC_{inf} = Área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco-tiempo de 0 a tiempo infinito; $AUC_{último}$ = Área bajo el plasma curva concentración-tiempo del fármaco desde 0 hasta el último punto de tiempo cuantificable, BLQ = por debajo del límite de cuantificación, LNP = nanopartícula lipídica;

modRNA = ARN mensajero modificado con nucleósidos, PK = Farmacocinética, $t_{1/2}$ = Vida media.

a. Muestreo no seriado, 36 animales en total.

b. Solo se informan los parámetros farmacocinéticos medios debido al muestreo no en serie.

c. Calculado usando la fase logarítmica lineal terminal (determinada usando 48, 96, 192 y 336 h para el cálculo de regresión).

d. $\ln(2)$ / constante de tasa de eliminación inicial (determinada usando 1, 3 y 6 h para el cálculo de regresión).

e. $\ln(2)$ / constante de tasa de eliminación terminal (determinada usando 48, 96, 192 y 336 h para el cálculo de regresión).

f. Calculado como sigue: cantidad media más alta en el hígado (μg) / dosis media total (μg) de ALC-0315 o ALC-0159.

g. No calculado debido a los datos de BLQ.

h. Excreción fecal, calculada como: (media de μg de analito en heces / media de μg de analito administrado) \times 100

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 5

2.6.5.5 A. FARMACOCINÉTICA: ÓRGANO DISTRIBUCIÓN

Artículo de prueba: modRNA que codifica luciferasa en LNP

Número de informe: R- -0072

Especies (Cepa):

Ratones (BALB/c)

Sexo / Número de animales:

Femenino / 3 por grupo

Condición de alimentación:

Reserva federal ad libitum

Vehículo / Formulación:

Solución salina tamponada con fosfato

Método de administración:

Inyección intramuscular

Dosis (mg/kg):

1 μg / pierna oculta en músculo gastrocnemio (2 μg en total)

Número de dosis:

1

Detección: Detección:

Medición de bioluminiscencia

Tiempo de muestreo (hora):

6, 24, 48, 72 horas, 6 y 9 días post-inyección

Punto de tiempo

Señal de bioluminiscencia media total (fotones / segundo)

Señal media de bioluminiscencia en

el hígado (fotones / segundo)

Control de búfer

modRNALuciferase en LNP

modRNALuciferase en LNP

6 horas

$1,28 \times 10^5$

$1,26 \times 10^9$

$4,94 \times 10^7$

24 horas

$2,28 \times 10^5$

$7,31 \times 10^8$

$2,4 \times 10^6$

48 horas

$1,40 \times 10^5$

$2,10 \times 10^8$

Por debajo de la detección a

72 horas

$1,33 \times 10^5$

$7,87 \times 10^7$

Por debajo de la detección a

6 días

$1,62 \times 10^5$

$2,92 \times 10^6$

Por debajo de la detección a

9 días

$7,66 \times 10^4$

$5,09 \times 10^5$

Por debajo de la detección a

LNP = nanopartícula lipídica, modRNA = ARN mensajero modificado con nucleósidos.

a. En o por debajo del nivel de fondo del control de búfer.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 6

2.6.5.5B FARMACOCINÉTICA: ÓRGANO CONTINUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN

**Artículo de prueba: Formulación de ARNm de LNP etiquetado con [3 H] que
contiene**

ALC-0315 y ALC-0159

Número de informe: 185350

Especies (Cepa):

Rata (Wistar Han)

Sexo / Número de animales:

Macho y hembra / 3 animales / sexo / punto de tiempo (21 animales / sexo total para la dosis de 50 μ g)

Condición de alimentación:

Reserva federal ad libitum

Método de administración:

Inyección intramuscular

Dosis:

50 μ g [3 H] -08-A01-C0 (n.º de lote NC-0552-1)

Número de dosis:

1

Detección: Detección:

Cuantificación de radiactividad mediante recuento de centelleo líquido

Tiempo de muestreo (hora):

0,25, 1, 2, 4, 8, 24 y 48 horas después de la inyección

Muestra

Concentración media de lípidos totales (μ g de equivalente de lípidos / g (o ml))

(machos y hembras combinados)

% de dosis administrada (hombres y mujeres combinados)

0,25 horas

1 hora

2 h

4 h

8 h

24 h

48 h

0,25 horas

1 hora

2 h

4 h

8 h

24 h

48 h

Tejido adiposo

0,057

0,100

0,126

0,128
0,093
0,084
0,181

-
-
-
-
-
-

Glándulas suprarrenales

0,271
1,48
2,72
2,89
6,80
13,8
18,2

0,001
0,007
0,010
0,015
0,035
0,066
0,106

Vejiga

0,041
0,130
0,146
0,167
0,148
0,247
0,365
0,000
0,001
0,001
0,001
0,001
0,002
0,002

Hueso (fémur)

0,091
0,195
0,266
0,276
0,340
0,342
0,687

-
-
-
-
-
-

Médula ósea
(fémur)

0,479
0,960
1,24
1,24
1,84
2,49
3,77

-
-

-
-
-
-
-

Cerebro

0,045
0,100
0,138
0,115
0,073
0,069
0,068
0,007
0,013
0,020
0,016
0,011
0,010
0,009

Ojos

0,010
0,035
0,052
0,067
0,059
0,091
0,112
0,000
0,001
0,001
0,002
0,002
0,002
0,003

Corazón

0,282
1,03
1,40
0,987
0,790
0,451
0,546
0,018
0,056
0,084
0,060
0,042
0,027
0,030

Sitio de inyección

128 128
394
311
338
213
195
165
19,9
52,6
31,6
28,4
21,9
29,1
24,6

Riñones

0,391

1,16
2,05
0,924
0,590
0,426
0,425
0,050
0,124
0,211
0,109
0,075
0,054
0,057
Intestino grueso
0,013
0,048
0,093
0,287
0,649
1,10
1,34
0,008
0,025
0,065
0,192
0,405
0,692
0,762
Hígado
0,737
4,63
11,0
16,5
26,5
19,2
24,3
0,602
2,87
7,33
11,9
18,1
15,4
16,2
Pulmón
0,492
1,21
1,83
1,50
1,15
1,04
1,09
0,052
0,101
0,178
0,169
0,122
0,101
0,101

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

CONTINUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN

Artículo de prueba: Formulación de ARNm de LNP etiquetado con [³H] que contiene

ALC-0315 y ALC-0159

Número de informe: 185350

Muestra

Concentración de lípidos totales (µg equivalente de lípidos / g [o mL])

(machos y hembras combinados)

% de dosis administrada (hombres y mujeres combinados)

0,25 horas

1 hora

2 h

4 h

8 h

24 h

48 h

0,25 horas

1 hora

2 h

4 h

8 h

24 h

48 h

Ganglio linfático

(mandibular)

0,064

0,189

0,290

0,408

0,534

0,554

0,727

-

-

-

-

-

-

-

Ganglio linfático

(mesentérico)

0,050

0,146

0,530

0,489

0,689

0,985

1,37

-

-

-

-

-

-

-

Músculo

0,021

0,061

0,084

0,103

0,096

0,095

0,192

-

-

-
-
-
-
-

Ovarios
(hembras)

0.104
1,34
1,64
2,34
3,09
5.24
12,3
0,001
0,009
0,008
0,016
0,025
0,037
0,095

Páncreas

0.081
0.207
0,414
0.380
0,294
0.358
0.599
0,003
0,007
0,014
0,015
0,015
0,011
0,019

Glándula pituitaria

0.339
0.645
0,868
0.854
0.405
0.478
0,694
0.000
0,001
0,001
0,001
0.000
0.000
0,001

Próstata
(machos)

0.061
0.091
0,128
0,157
0,150
0,183
0,170
0,001
0,001
0,002
0,003
0,003
0,004
0,003

Salival
glándulas

0.084
0,193
0,255
0,220
0,135
0,170
0,264
0,003
0,007
0,008
0,008
0,005
0,006
0,009

Piel

0,013
0,208
0,159
0,145
0,119
0,157
0,253

-
-
-
-
-
-
-

Intestino delgado

0,030
0,221
0,476
0,879
1,28
1,30
1,47
0,024
0,130
0,319
0,543
0,776
0,906
0,835

Médula espinal

0,043
0,097
0,169
0,250
0,106
0,085
0,112
0,001
0,002
0,002
0,003
0,001
0,001
0,001

Bazo

0,334
2,47
7,73
10,3
22,1

20,1
23,4
0,013
0,093
0,325
0,385
0,982
0,821
1,03
Estómago
0,017
0,065
0,115
0,144
0,268
0,152
0,215
0,006
0,019
0,034
0,030
0,040
0,037
0,039
Testículos (machos)
0,031
0,042
0,079
0,129
0,146
0,304
0,320
0,007
0,010
0,017
0,030
0,034
0,074
0,074
timo
0,088
0,243
0,340
0,335
0,196
0,207
0,331
0,004
0,007
0,010
0,012
0,008
0,007
0,008
Tiroides
0,155
0,536
0,842
0,851
0,544
0,578
1,00
0,000
0,001
0,001
0,001
0,001

0,001
0,001
Útero
(hembras)
0,043
0,203
0,305
0,140
0,287
0,289
0,456
0,002
0,011
0,015
0,008
0,016
0,018
0,022

Sangre pura

1,97
4,37
5,40
3,05
1,31
0,909
0,420

-

-

-

-

-

-

-

Plasma

3,97

8,13

8,90

6,50

2,36

1,78

0,805

-

-

-

-

-

-

-

Plasma sanguíneo

relación a

0,815

0,515

0,550

0,510

0,555

0,530

0,540

-

-

-

-

-

-

-

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 8

2.6.5.5B FARMACOCINÉTICA: ÓRGANO CONTINUACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN

Artículo de prueba: Formulación de ARNm de LNP etiquetado con [³H] que contiene

ALC-0315 y ALC-0159

Número de informe: 185350

-= No aplicable, tejido parcial tomado; [³H]-08-A01-C0 = Una dispersión acuosa de LNP, incluidos ALC-0315, ALC-0159, diestearoilfosfatidilcolina,

colesterol, ARNm que codifica luciferasa y trazas de [colesteril-1,2-³H (N)]-colesteril hexadecil éter radiomarcado, un no intercambiable, no

marcador de lípidos metabolizables utilizado para controlar la disposición de los LNP; ALC-0159 = 2-

[(polietilenglicol)-2000]-N, N--ditetradecilacetamida), un

polietilenglicol-lípido incluido como impureza en la formulación de LNP utilizada en BNT162b2; ALC-0315 = (4 - hidroxibutil) azanediil) bis (hexano-6,1-

diil) bis (2-hexildecanoato), un aminolípido patentado incluido como componente en la formulación de LNP utilizada en BNT162b2 LNP = nanopartícula lipídica;

ARNm = ARN mensajero.

La sangre media masculina y femenina: los valores plasmáticos primero se calcularon por separado y este valor representa la media de los dos valores.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 9

2.6.5.9 FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO IN VIVO, RATA

Artículo de prueba: modRNA que codifica luciferasa en LNP

Número del informe: PF-07302048_05

_043725

Especies (Cepa):

Rata (Wistar Han)

Sexo / Número de animales

Macho / 36 animales en total para plasma e hígado, 3 animales para orina y heces

Método de administración:

Intravenoso

Dosis (mg/kg):

1

Sistema de prueba:

Plasma, Orina, Heces, Hígado

Método de análisis:

Cromatografía líquida de ultra alta resolución/espectrometría de masas

Biotransformación

m / z

Metabolitos de ALC-0315 detectados

Plasma

Orina

Heces

Hígado

N- desalquilación, oxidación

102.0561_{un}

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

N- Desalquilación, oxidación

104.0706_b
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
N- desalquilación, oxidación
130.0874_{un}
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
N- Desalquilación, oxidación
132.1019_b
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
N- desalquilación, hidrólisis, oxidación
145.0506_a
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Hidrólisis (ácido)
255.2330_{un}
+ +
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Hidrólisis, hidroxilación
271.2279_a
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Bis-hidrólisis (amina)
290.2690_b
+ +
+ +
+ +
+ +
Hidrólisis, glucuronidación
431.2650_{un}
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Bishidrólisis (amina), glucuronidación
464.2865_{un}
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Bishidrólisis (amina), glucuronidación
466.3011_b
DAKOTA DEL NORTE
+ +
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Hidrólisis (amina)
528.4986_b
+ +
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
+ +
Hidrólisis (amina), Glucuronidación
704.5307_b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Oxidación a ácido

778.6930_{un}

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Oxidación a ácido

780.7076_b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidroxilación

782.7232_b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

sulfatación

844.6706_a

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

sulfatación

846.6851_b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Glucuronidación

940.7458_a

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Glucuronidación

942.7604_b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Nota: Se incluyen tanto los metabolitos teóricos como los observados.

m / z = relación masa a carga; ND = No detectado; + = metabolito menor evaluado por detección ultravioleta.

A. Modo de iones negativos.

b. Modo de iones positivos.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 10

2.6.5.10A. FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO IN VITRO

Artículo de prueba: ALC-0315

Números de informe: 01049-008

01049-009

01049-010

Tipo de estudio:

Estabilidad de ALC-0315 In Vitro

Sistema de estudio:
Microsomas hepáticos + NADPH
Fracción S9 + NADPH, UDPGA y
alameficina
hepatocitos
ALC-0315
Concentración:
1 µM
1 µM
1 µM
Duración de
Incubación (min):
120 min
120 min
240 min
Método de análisis:
Espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

**Tiempo de incubación
(min)**

Porcentaje restante de ALC-0315

Microsomas hepáticos

Fracción de hígado S9

hepatocitos

Ratón

(CD-

1 / ICR)

Rata

(DAKOTA DEL SUR)

Rata

(WH)

Mono

(Cyno)

Humano

Ratón

(CD-

1 / ICR)

Mono Rata (SD)

(Cyno)

Humano

Ratón

(CD-

1 / ICR)

Rata

(DAKOTA DEL SUR)

Rata

(WH)

Mono

(Cyno)

Humano

0

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

15

98,77

94,39

96,34

97,96

100,24

97,69

98,85
99,57
95,99
-
-
-
-
30
97,78
96,26
97,32
96,18
99,76
97,22
99,62
96,96
97,32
101,15
97,75
102,70
96,36
100,72
60
100,49
99,73
98,54
100,00
101,45
98,61
99,62
99,13
94,98
100,77
98,50
102,32
97,82
101,44
90
97,78
98,66
94,15
97,96
100,48
98,15
98,85
98,70
98,33
101,92
99,25
103,09
100,0
100,36
120
96,54
95,99
93,66
97,71
98,31
96,76
98,46
99,57
99,33
98,85
97,38
99,61
96,36
100,72
180
-
-

-
-
-
-
-
-
-
-
101.15
98,88
103,47
95,64
98,92
240

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

99,62
101.12
100,00
93,82
99,64

t $\frac{1}{2}$ (min)
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 240
> 240
> 240
> 240
> 240
> 240

- = Datos no disponibles; ALC-0315 = (4-hidroxibutil) azanediil) bis (hexano-6,1-diil) bis (2-hexildecanoato), un aminolípido patentado incluido preferiblemente en el lípido formulación de nanopartículas utilizada en BNT162b2; Cyno = Cynomolgus; NADPH = Forma reducida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NC = no calculado; SD = Sprague Dawley; t $\frac{1}{2}$ = vida media; WH = Wistar-Han; UDPGA = sal trisódica del ácido uridina-difosfato-glucurónico. Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)
2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético
CONFIDENCIAL DE PFIZER
Página 11

**2.6.5.10 B. FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO IN VITRO
CONTINUADO**

Artículo de prueba: ALC-0159
Números de informe: 01049- 020
01049-021
01049-022

Tipo de estudio:
Estabilidad de ALC-0159 In Vitro
Sistema de estudio:
Microsomas hepáticos + NADPH
Fracción S9 + NADPH, UDPGA y
alameticona
hepatocitos

ALC-0159

Concentración:

1 µM

1 µM

1 µM

Duración de

Incubación (min):

120 min

120 min

240 min

Método de análisis:

Espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

Tiempo de incubación

(min)

Porcentaje restante de ALC-0159

Microsomas hepáticos

Fracción de hígado S9

hepatocitos

Ratón

(CD-

1 / ICR)

Rata

(DAKOTA DEL SUR)

Rata

(WH)

Mono

(Cyno)

Humano

Ratón

(CD-1 / ICR)

Mono Rata (SD)

(Cyno)

Humano

Ratón

(CD-

1 / ICR)

Rata

(DAKOTA DEL SUR)

Rata

(WH)

Mono

(Cyno)

Humano

0

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00

100,00 100,00

100,00

100,00

15

82.27

101.24

112.11

100,83

99,59

98,93

84.38

91.30

106,73

-

-

-

-

-
30
86,40
93,78
102.69
85.12
92.28
91.10
90,87
97.96
107,60
100,85
93,37
113.04
90,23
106,34
60
85.54
98,34
105.38
86,36
95,53
102,85
97,97
105.56
104,97
94.92
91,81
105.07
92,93
101,58
90
85.41
95,44
100,90
94,63
97,97
90,75
93,51
108,33
109,36
94.28
90.25
112,80
94,59
92,67
120
95,87
97,10
108.97
93,39
93.09
106.76
92,70
105,74
119,59
87.08
89,47
104.11
97,51
96.04
180
-
-
-
-
-
-
-
-

94,92
93,96
102,90
89,81
93,66
240
-
-
-
-
-
-
-
-
-
102,75
94,93
98,79
92,93
102,57
t_{1/2} (min)
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 120
> 240
> 240
> 240
> 240
> 240

- = Datos no disponibles; ALC-0159 = 2 - [(polietilenglicol) -2000] -N, N-ditetradecilacetamida), un polietilenglicol-lípido patentado incluido como constituyente en el lípido
formulación de nanopartículas utilizada en BNT162b2; Cyno = Cynomolgus; NADPH = Forma reducida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NC = no calculado; SD = Sprague
Dawley; WH = Wistar-Han; UDPGA = sal trisódica de uridina-difosfato-ácido glucurónico.
Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 12

2.6.5.10C. FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO IN VITRO CONTINÚA

Artículo de prueba: ALC-0315

Número del informe: PF-07302048_05

_043725

Tipo de estudio

Metabolismo de ALC-0315 in vitro

Sistema de estudio

Sangre

hepatocitos

Fracción de hígado S9

Concentración de ALC-0315

10 µM

10 µM

10 µM

Duración de la incubación

24 h

4 h

24 h

Método de análisis:

Cromatografía líquida de ultra alta resolución/espectrometría de masas

Biotransformación

m / z

Sangre

hepatocitos

Fracción de hígado S9

Ratón

Rata Mono Humano Ratón

Rata

Ratón humano mono

Rata

mono humano

N- desalquilación, oxidación

102.0561 ^{un}

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

N- Desalquilación, oxidación

104.0706 ^b

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

N- desalquilación, oxidación

130.0874 ^{un}

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

N- Desalquilación, oxidación

132.1019 ^b

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

N- desalquilación, hidrólisis, oxidación

145.0506 ^a

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Hidrólisis (ácido)

255.2330 un

++

++

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

++

++

++

++

++

++

DAKOTA DEL NORTE

++

Hidrólisis, hidroxilación

271.2279 a

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

Bis-hidrólisis (amina)

290.2690 b

++

++

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

++

DAKOTA DEL NORTE

Hidrólisis, glucuronidación

431.2650 un

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

Bishidrólisis (amina), glucuronidación

464.2865 un

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
Bishidrólisis (amina), glucuronidación
466.3011 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidrólisis (amina)
528.4986 b
DAKOTA DEL NORTE
+ +

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

+ +
DAKOTA DEL NORTE
Hidrólisis (amina), glucuronidación
704.5307 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Oxidación a ácido
778.6930 un

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Oxidación a ácido
780.7076 b
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidroxilación

782.7232 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

sulfatación

844.6706 a

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

sulfatación

846.6851 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Glucuronidación

940.7458 a

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Glucuronidación

942.7604 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Nota: Se incluyen tanto los metabolitos teóricos como los observados.

m / z = relación masa a carga; ND = No detectado; + = metabolito presente.

A. Modo de iones negativos.

b. Modo de iones positivos.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste

Vacuna de ARNm de SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048)

2.6.5 Tabla resumen del estudio farmacocinético

CONFIDENCIAL DE PFIZER

Página 13

2.6.5.10 D. FARMACOCINÉTICA: METABOLISMO IN VITRO CONTINÚA

Artículo de prueba: **ALC-0159**

Número del informe: **PF-07302048_05
_043725**

Tipo de estudio

Metabolismo de ALC-0159 in vitro

Sistema de estudio

Sangre

hepatocitos

Fracción de hígado S9

Concentración de ALC-0159

10 µM

10 µM

10 µM

Duración de la incubación

24 h

4 h

24 h

Método de análisis:

Cromatografía líquida de ultra alta resolución/espectrometría de masas

Biotransformación

m / z

Sangre

hepatocitos

Fracción de hígado S9

Ratón

Rata Mono Humano Ratón

Rata

Ratón humano mono

Rata

mono humano

O- Desmetilación, *O*- desalquilación

107.0703 ^b

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE

O- Desmetilación, *O*- desalquilación

151.0965 ^b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

O- Desmetilación, *O*- desalquilación

195.1227 ^b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidrólisis, *N*- desalquilación

214.2529 ^b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

N- Desalquilación, oxidación

227.2017 ^a

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidrólisis (amina)

410.4720 ^b

++

++

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

++

++

++

++

++

++

++

++

N, *N*-Didealquilación

531.5849 ^b

DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

N- desalquilación

580.6396 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

O- Desmetilación, oxidación

629.6853 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidroxilación

633.6931 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

ω-Hidroxilación, Oxidación

637.1880 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Hidrólisis (ácido)

708.7721 b

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE
DAKOTA DEL NORTE

Nota: Se incluyen tanto los metabolitos teóricos como los observados.

m / z = relación masa a carga; ND = No detectado; + = metabolito presente.

A. Modo de iones negativos.

b. Modo de iones positivos.

Ubicación de enmascaramiento: Ajuste