

4.2 Procedimientos analíticos

En esta sección se presenta un resumen de cada uno de los procedimientos analíticos empleados en los ensayos de liberación. Para cada análisis, se incluyen descripciones del método, los patrones y los controles, cuando los hay.

4.2.1 Potencia relativa *in vitro*

El procedimiento de control (PC) 9110.769, enzimoimmunoanálisis para la determinación de la potencia relativa *in vitro* (PRIV) y del grado de adsorción para las partículas parecidas a virus (PPV) del virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18, es un inmunoanálisis con detección colorimétrica. Este análisis mide la concentración de sitios antigénicos usando un par definido de anticuerpos monoclonales específicos del tipo para las partículas parecidas a virus de cada tipo del VPH. La potencia se determina con relación a un patrón de referencia tetravalente propio de la empresa y que se reporta en unidades/ml. En la Tabla 12 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.769. En otra parte de este documento se ofrece información adicional con respecto al patrón de referencia.

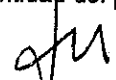
Tabla 12

Resumen del PC 9110.769 para la potencia relativa *in vitro*

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Producto tetravalente en el envase definitivo (PTED)
Patrón de referencia	Patrón de trabajo para el PTED
Control positivo	No aplicable
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Cada muestra y cada curva estándar se somete a ensayos por duplicado en tres placas de análisis
Resultado reportable	La media aritmética de la PRIV obtenida para tres series independientes de una muestra de ensayo se redondea al número entero más cercano y se reporta como unidades/ml

4.2.2 Identidad

El procedimiento de control (PC) 9110.769, enzimoimmunoanálisis para la determinación de la potencia relativa *in vitro* (PRIV) y del grado de adsorción para las partículas parecidas a virus (PPV) del virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18, es un inmunoanálisis con detección colorimétrica que se emplea para confirmar la identidad del producto. El procedimiento se basa en el análisis de la potencia relativa *in*


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Joe Berone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

vitro, el cual se describe en la Tabla 11. En la Tabla 13 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.769.

Tabla 13
Resumen del PC 9110.769 para la identidad

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Producto tetravalente en el envase definitivo
Patrón de referencia	No aplicable
Control positivo	Producto tetravalente en el envase definitivo
Control negativo	Alumbre 1X con excipientes
Plan de muestreo	Cada muestra se somete a una sola serie de ensayos
Resultado reportable	"Cumple" o "No cumple" con el resultado esperado


4.2.3 Esterilidad

El PC 9110.001, métodos de ensayo de la esterilidad, se emplea para confirmar la esterilidad del producto terminado. El procedimiento es un método de compendio, que cumple con la Farmacopea de Estados Unidos (USP), Sección <71>, con la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), y con la norma 21 CFR 610.12 del Código de Reglamentaciones Federales de Estados Unidos (CFR).

4.2.4 Endotoxina

El PC 9110.678, ensayo para endotoxinas bacterianas con lisado de amebocito de *Limulus* (LAL) por métodos turbidimétricos y cromógenos cinéticos, se emplea para confirmar la ausencia de endotoxina. El procedimiento es un método de compendio y cumple con la USP, Sección <85>, y con la Ph. Eur. La ausencia de endotoxina también puede confirmarse usando el método de coagulación del gel, de conformidad con el procedimiento microbiológico de trabajo (PMT) m-11, Bepaling van bacterieel endotoxin m.b.v. Limulus Amebocyte Lysate test (LAL), que también cumple con la Ph. Eur.,


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Cerone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Firm. Sebastián Darlo Goldentur
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

4.2.5 Aluminio

El PC 9110.699, análisis de aluminio para biológicos, se emplea para medir la concentración de aluminio en muestras que contienen el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo. El método entraña la aplicación de espectrofotometría de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente. Cada muestra se trata previamente con ácido clorhídrico para disolver el adyuvante, y a continuación se determina la concentración de aluminio contra una curva estándar de dos puntos. En la Tabla 14 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.699.

Tabla 14
Resumen del PC 9110.699 para el aluminio

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Granel de Producto tetravalente adsorbido a (PTAG) Producto tetravalente en el envase definitivo (PTED)
Patrón de referencia	Patrón para el aluminio (1000 ppm) ^a
Control positivo	Diluyente que contiene el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Cada muestra y cada patrón se analizan por triplicado
Resultado reportable	El valor promedio de los resultados del análisis que se hizo por triplicado se redondea a los dos decimales más cercanos y se reporta como mg/ml

^a El patrón para el aluminio es un patrón de referencia certificado obtenido de un proveedor comercial.


4.2.6 pH

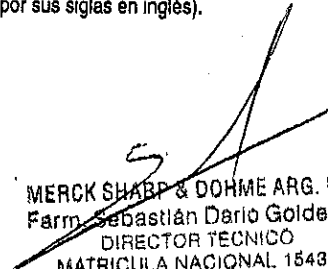
El procedimiento estándar de operación (POE) 224-388, operación del medidor de pH Accumet AB15, se emplea para determinar el pH del producto terminado. En la Tabla 15 se presenta un resumen de los principales atributos del POE 224-388.

Tabla 15
Resumen del POE 224-388 para determinación del pH

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Producto tetravalente en el envase definitivo (PTED)
Patrón de referencia	Soluciones amortiguadoras certificadas ^a
Control positivo	No aplicable
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Cada muestra se analiza por triplicado
Resultado reportable	El valor promedio de los resultados del análisis que se hizo por triplicado

^a Las soluciones amortiguadoras certificadas se obtienen de un proveedor comercial y se apegan a las normas del Instituto Nacional de Patrones y Tecnología de Estados Unidos (NIST, por sus siglas en inglés).


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Noro
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15496

4.2.7 Identidad del empaque

El PC 9110.215, ensayos de identidad del empaque para vacunas y productos estériles, se emplea para inspeccionar visualmente e identificar el producto tetravalente en el envase definitivo y los embalajes del empaque secundario, a fin de verificar que la información en la etiqueta sea precisa y esté completa. En la Tabla 16 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.215.

**Tabla 16
 Resumen del PC 9110.215 para Identidad del empaque**

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Empaque primario (vial y jeringa) Empaque secundario
Patrón de referencia	No aplicable
Control positivo	No aplicable
Control negativo	No aplicable
Resultado reportable	Los resultados se reportan como "Cumple" o "No cumple" con las características esperadas

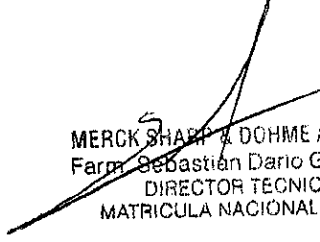
4.2.8 Volumen recuperable - presentación en vial

El método volumétrico descrito en el PC 9110.269, ensayo del volumen líquido recuperable de los envases de mercado llenos, es un método registrado en las farmacopeas, empleado para confirmar el volumen recuperable en las presentaciones en vial, y se realiza de conformidad con la USP, Sección <1>, y la Ph. Eur.

4.2.9 Volumen recuperable e inyectabilidad - presentación en jeringa

El método gravimétrico descrito en el PC 9110.269, ensayo del volumen líquido recuperable de los envases de mercado llenos, es un método registrado en las farmacopeas, empleado para confirmar el volumen recuperable de la presentación en jeringa, y se realiza de conformidad con la USP, Sección <1>, y la Ph. Eur.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Firm. Sebastián Darío Goldentur
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438


4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

En esta sección, se presenta un resumen del estudio de validación para cada uno de los procedimientos de análisis empleados para la liberación de los productos. Con respecto a los análisis registrados en las farmacopeas ("de compendio"), se ofrece un resumen del estudio de certificación.

4.1 Potencia relativa *in vitro*

El PC 9110.769 ha sido validado para muestras de granel de producto monovalente adsorbido y de producto tetravalente en el envase definitivo. Se realizó un estudio de validación por separado para cada tipo de VPH. En cada estudio, se sometieron a ensayos tres muestras o más de producto monovalente adsorbido en el adyuvante, con concentraciones que variaron de 50 a 200 µg/ml. Se analizaron tres preparaciones independientes de cada muestra en cada una de las seis series, y cada muestra adsorbida en el adyuvante se preparó de manera independiente tres veces por serie. Para los tipos 6, 11 y 18, los resultados que se presentan en la Tabla 17 incluyen los resultados obtenidos con muestras tetravalentes, además de las muestras monovalentes. Par el tipo 16, los datos que se presentan comprenden exclusivamente los resultados de muestras monovalentes. Se ha verificado el desempeño del análisis para muestras tetravalentes con el tipo 16, y concuerda con los resultados que se presentan.

Los criterios de aceptación para este estudio de validación se establecieron con base en el desempeño esperado en un enzimoimmunoanálisis. No se establecieron criterios predeterminados de precisión y repetibilidad. En cambio, los resultados obtenidos en el estudio de validación se emplearon para establecer un formato de ensayo (número de corridas y número de preparaciones independientes de la muestra por corrida) que reduciría la variación total entre análisis a menos de 10%. Para evaluar la especificidad, las señales de la muestra "en blanco" (muestra de la matriz sin análisis) se compararon con el diluyente alumbre 1X (adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio) y con muestras de VPH de otros tipos, diferentes a los objetivos. En caso de que se detectara una diferencia estadísticamente significativa, los datos se evaluaron con mayor detalle para determinar si tal diferencia era relevante.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación. El análisis está validado para muestras de los tipos 6 y 18 a concentraciones mínimas de 4 µg/ml y para muestras de los tipos 11 y 16 a concentraciones mínimas de 8 µg/ml. Durante el estudio de validación, no se analizaron muestras con concentraciones inferiores. Dado que todas las muestras se diluyen a una concentración objetivo de 2 µg/ml antes del análisis, no se ha establecido un límite máximo para el rango de concentraciones aceptables.

Tabla 17

Resumen de los parámetros evaluados durante la validación del PC 9110.769

Parámetros de validación	Criterios de aceptación	Resultados			
		Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18
Exactitud	Se infiere a partir de una linealidad, especificidad y precisión aceptables.	Inferida a partir de la linealidad, especificidad y precisión.			
Precisión	Sin especificación establecida. Los resultados se usaron para determinar un plan de ensayos que reduzca la variación total a <10%.	DER ^a para una medición individual = 14%	DER para una medición individual = 13%	DER para una medición individual = 13%	DER para una medición individual = 16%
Reproducibilidad	Sin especificación fija. Los resultados se usaron para determinar un plan de ensayos que reduzca la variación total a <10%.	DER = 10%	DER = 7.6%	DER = 10%	DER = 7.7%
Linealidad	Efecto de la dilución <20%	Efecto promedio de la dilución por dilución al doble = 1.9%	Efecto promedio de la dilución por dilución al doble = 0.8%	Efecto promedio de la dilución por dilución al doble = 0.9%	Efecto promedio de la dilución por dilución al doble = 0.2%
Especificidad	Señal promedio de fondo de la muestra "en blanco" no estadísticamente diferente por ANOVA que las señales promedio de otros tipos de VPH y del diluyente de alumbre 1X ^b .	Sin diferencia estadísticamente significativa	Se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la señal promedio de fondo entre las muestras ^d	Sin diferencia estadísticamente significativa	Sin diferencia estadísticamente significativa
Solidez (ruggedness)	Diferencia promedio entre analistas y entre lotes de anticuerpo conjugado <20%.	Entre analistas: 12% Entre lotes: 1.4% Entre lotes/analistas: 17%	Entre analistas: 3.0% Entre lotes: 1.7% Entre lotes/analistas: 4.7%	Entre analistas: 2.4% Entre lotes: 0.35% Entre lotes/analistas: 4.1%	Entre analistas: 3.5% Entre lotes: 1.6% Entre lotes/analistas: 11%
Robustez	Sin criterios preestablecidos. Los resultados se usarán para identificar un rango de operación aceptable	El análisis es robusto a los cambios en la concentración de anticuerpo, el tiempo de incubación del anticuerpo y la velocidad de mezclado.			

^a DER: desviación estándar relativa

^b Adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Arone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Firm. Sebastián Darío Goldenti
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

* Esta diferencia fue un resultado de las altas lecturas de fondo para las muestras de los tipos 6 y 18 en la serie 1. En la serie 1, la densidad óptica observada fue de 0.088 para el tipo 6 y de 0.097 para el tipo 18. Aunque estos resultados son estadísticamente mayores que la lectura promedio de fondo para el diluyente del análisis (0.063), la diferencia es pequeña y carece de importancia en un sentido práctico. Aun con los datos de esta serie, el promedio para las seis series de ensayo fue de 0.071 para los tipos 6 y 18.

4.2 Identidad

El PC 9110.769 ha sido validado para muestras de producto tetravalente en el envase definitivo. Se realizó un estudio de validación por separado para cada tipo. Se evaluaron los siguientes criterios de validación: especificidad, límites de detección, y robustez. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

4.3 Esterilidad

El PC 9110.001 es un método registrado en las farmacopeas y cumple con la USP, Sección <71>, y con la Ph. Eur., Sección 2.6.1. Se han certificado exitosamente muestras de VPH para ensayo usando este método.

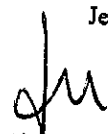
4.4 Endotoxina


El PC 9110.678 y el PMT M-11 son métodos registrado en las farmacopeas y cumplen con la USP, Sección <85>, y con la Ph. Eur., Sección 2.6.14. Se han certificado exitosamente muestras de VPH para ensayo usando este método.

4.5 Aluminio

El PC 9110.669 se ha validado para muestras de producto monovalente adsorbido a granel. Se determinaron la exactitud, precisión, especificidad y linealidad usando granel de producto monovalente adsorbido del tipo 18 como el sistema modelo. La muestra contenía los mismos componentes de la matriz a niveles similares que la muestra de producto tetravalente en el envase definitivo; por consiguiente, se considera representativa de la matriz de producto tetravalente en el envase definitivo. Se valoraron el rango y la solidez durante la validación del análisis para PedvaxHIB® 1 (vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* b [conjugado de proteínas

1 Liquid PedvaxHIB es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE.UU.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Berone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

meningocócicas)). No se espera que las diferencias en la matriz de la muestra influyan en el rango y la solidez del análisis. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

4.6 pH

El PEO 224-388 se validó usando los productos monovalentes adsorbidos a granel de los tipos 18 y 11 y el producto tetravalente en el envase definitivo. Se evaluaron los criterios de validación de precisión y solidez. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

4.7 Identidad del empaque

El PC 9110.215 describe una ensayo para confirmar la exactitud del contenido, las etiquetas y la información del empaque para cada lote de envase para el mercado. No pueden aplicarse los parámetros comunes de validación y certificación a este procedimiento.

4.8 Volumen recuperable – presentación en viales

El método volumétrico descrito en el PC 9110.269 es un método registrado en las farmacopeas y cumple con la USP, Sección <1>, y la Ph. Eur., Sección 2.9.17. Se han certificado exitosamente muestras de VPH para ensayo usando este método.

4.9 Volumen recuperable – presentación en jeringa

El método gravimétrico descrito en el PC 9110.269 es un método registrado en las farmacopeas y cumple con la USP, Sección <1>, y la Ph. Eur., Sección 2.9.17. Se han certificado exitosamente muestras de VPH para ensayo usando este método.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José María
APG



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

5.1 Análisis por lotes

Las Tablas 18 y 19 resumen la información sobre todos los lotes de producto terminado de la Vacuna recombinante contra el VPH empleados en los estudios de seguridad no clínicos, los estudios clínicos cruciales, los estudios de estabilidad presentados en el *dossier* y la validación de los procesos de formulación y llenado. Todos los lotes se envasaron en Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Nueva Jersey, EE.UU. Los datos de los análisis por lotes aparecen tabulados en esta sección para el subgrupo de los lotes de producto tetravalente en el envase definitivo (PTED) usados para los estudios clínicos de Fase III (Protocolos 011, 012, 015, 016 y 018), para la validación de los procesos y para los estudios formales de estabilidad. Se presentan los datos tanto para el producto tetravalente en el envase definitivo como para el producto tetravalente adsorbido a granel.

Los ensayos y los criterios de aceptación de las Tablas 20 a 39 reflejan los criterios vigentes al momento en que cada lote fue analizado y liberado. En las especificaciones finales, ya no se incluyen algunas de estos ensayos. Más aún, en la preparación para la fabricación de rutina, muchos de los análisis empleados para los ensayos de liberación de los lotes enumerados en la presente sección se han transferido de los laboratorios de desarrollo a los laboratorios de control de calidad de la División de Fabricación. En la Tabla 39 se presentan los fundamentos para eliminar ciertos análisis de las especificaciones del producto farmacéutico y un resumen de los cambios en los análisis que siguen usándose.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Morone
Apoderado

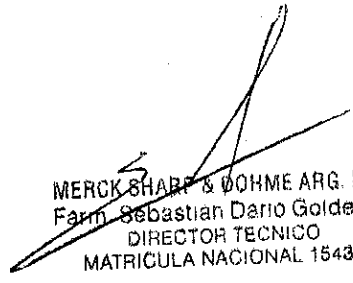

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firm Sebastian Dario Goldent
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 18
Composición y fecha de fabricación de los lotes en el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Formulación (escala)	Protocolo clínico	Uso del lote*	Concentración de proteínas para cada tipo por ml ^b				Concentración de excipientes por ml ^{b,c}	Fecha de fabricación
				Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18		
V501 HSS 009 B001	Tipo 16 (4.3 l)	004	C	N/A ^e	N/A	160 µg	N/A	450 µg aluminio ^e 18.7 mg NaCl ^f 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	23-jul-1998
V501 HSS 009 D001	Tipo 16 (5.5 l)		C	N/A	N/A	20 µg	N/A		16-jul-1998
V501 HSS 009 H001	Tipo 16 (4.2 l)		C	N/A	N/A	40 µg	N/A		21-jul-1998
V501 HSS 009 C001	Tipo 16 (4.3 l)		C	N/A	N/A	80 µg	N/A		22-jul-1998
V501 HSS 009 C002	Tipo 16 (5.4 l)		C	N/A	N/A	80 µg	N/A		02-oct-1998
V501 VAI 014 I001	Tetravalente (4.0 l)	007	N, C	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 150 µg polisorbato 80	08-dic-1999
V501 VAI 014 J001	Tetravalente (3.6 l)		N, C	80 µg	80 µg	80 µg	80 µg		09-dic-1999
V501 VAI 015 K001	Tetravalente (3.5 l)	012	N, C	160 µg	160 µg	80 µg	160 µg	788 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 150 µg polisorbato 80	14-dic-1999
V501 VAI 021 C001	Tipo 16 (5.2 l)		C	N/A	N/A	80 µg	N/A		28-ago-2001
V501 VAI 018 I001	Tetravalente (40.0 l)		N, C	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		29-jun-2001

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Buenos Aires
Aprobado

Merck Sharp & Dohme ARG. INC.
Fam. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 18 (cont.)
Composición y fecha de fabricación de los lotes en el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Formulación (escala)	Protocolo clínico	Uso del lote ^a	Concentración de proteínas para cada tipo por ml ^b				Concentración de excipientes por ml ^{b,c}	Fecha de fabricación ^d
				Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18		
V501 VAI 020 I001	Tetravalente (40.0 I)	012, 015	C, E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	12-nov-2001
V501 VAI 020 I002				40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		08-nov-2001
V501 VAI 025 T001		015	C	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		07-feb-2002
V501 VAI 025 T002				40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		15-feb-2002
V501 VAI 025 T003	Tetravalente (40.1 I)	015	N, C, E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	10-sep-2002
V501 VAI 025 T004				40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		16-sep-2002
V501 VAI 020 I004	Tetravalente (40.0 I)	016	C	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	03-dic-2001
V501 VAI 022 Q001	24 µg			48 µg	48 µg	24 µg	28-nov-2001		
V501 VAI 023 R001	16 µg			32 µg	32 µg	16 µg	29-nov-2001		
V501 VAI 024 S001	8 µg			16 µg	16 µg	8 µg	30-nov-2001		
0650545	Tetravalente (160 I)	Ninguno ^e	V	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	27-may-2004
0650435				40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		02-jun-2004
0650449				40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		16-jun-2004

Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Borone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Darío Gordent
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 18 (cont.)
Composición y fecha de fabricación de los lotes en el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Formulación (escala)	Protocolo clínico	Uso del lote ^a	Concentración de proteínas para cada tipo por mp ^b				Concentración de excipientes por ml ^{b,c}	Fecha de fabricación ^d
				Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18		
Lotes en jeringa									
0650447	Tetraivalente (100 l)	Ninguno	V	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	07-jun-2004
0650543			V, E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		15-jun-2004
0650446			V	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		07-jul-2004
Lotes formales de estabilidad - viales									
V501 VAI 025 T005	Tetraivalente (2.3 l)	Ninguno	E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg histidina 100 µg polisorbato 80	27-ene-2004
V501 VAI 043 T001			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		19-may-2004
V501 VAI 037 T001	Tetraivalente (3.0 l)	Ninguno	E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		11-nov-2003
V501 VAI 037 T002			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		13-nov-2003/ 20-nov-2003
V501 VAI 037 T003	Tetraivalente (2.8 l)		E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		06-nov-2003

gfu
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Buenos Aires
Buenos Aires

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 18 (cont.)

Composición y fecha de fabricación de los lotes en el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Formulación (escala)	Protocolo clínico	Uso del lote ^a	Concentración de proteínas para cada tipo por ml ^b				Concentración de excipientes por ml ^{b,c}	Fecha de fabricación ^d
				Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18		
Lotes formales de estabilidad – viales									
V501 VAS 032 T001	Tetravalente (2.0 I)	Ninguno	E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg	450 µg aluminio 19.1 mg NaCl 1.55 mg hisidina 100 µg PS-80	01-jul-2003
V501 VAS 032 T002			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		03-jul-2003/ 08-jul-2003
V501 VAS 032 T003			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		10-jul-2003
V501 VAS 032 T004	Tetravalente (1.9 I)		E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		19-feb-2004
V501 VAS 032 T005			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		25-feb-2004
V501 VAS 032 T006	Tetravalente (4.0 I)		E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		27-feb-2004
V501 VAS 033 T001			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		14-jul-2003
V501 VAS 033 T002	Tetravalente (2.0 I)		E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		18-jul-2003
V501 VAS 033 T003			E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		23-jul-2003
V501 VAS 033 T007	Tetravalente (1.2 I)		E	40 µg	80 µg	80 µg	40 µg		29-jun-2004

^a N se refiere a estudios de seguridad no clínicos, C se refiere a estudios clínicos, E se refiere a los estudios de estabilidad comentados en la Sec. 2.3.P.8-v0501-inyectable

^b Y se refiere a los lotes de validación de los procesos de formulación y llenado.

^c Dosis de 0.5 ml

^d Cada formulación también contiene una cantidad residual de borato de sodio del adyuvante.

^e N/A: no aplicable

^f En el adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo.

^g NaCl: cloruro de sodio

^h Estos lotes no se usaron en los estudios clínicos descritos en este dossier.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastián Darío Goidentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Josepone
Apoderado

Tabla 19
Rastreo de los lotes hasta el envase definitivo

Lote clinico/ de llenado	Lote de producto tetraivalente adsorbido a granel	Lote de producto monovalente adsorbido a granel			
		Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18
V501 HSS 009 B001	N/A ^a	N/A	N/A	HPV16FN9802A	N/A
V501 HSS 009 D001	N/A	N/A	N/A	HPV16FN9802D	N/A
V501 HSS 009 H001	N/A	N/A	N/A	HPV16FN9802C-1	N/A
V501 HSS 009 C001	N/A	N/A	N/A	HVP16FN9802B-1	N/A
V501 HSS 009 C002	N/A	N/A	N/A	HVP16FN9802B-2	N/A
V501 VAI 014 I001	HPVQUADII9901	HPV6aMONO 3209901	HPV11MONO 3209901	HPV16MONO 3209901	HPV18MONO 3209901
V501 VAI 014 J001	HPVQUADIII9901	HPV6aMONO 3209901	HPV11MONO 3209901	HPV16MONO 3209901	HPV18MONO 3209901
V501 VAI 015 K001	HPVQUADIV9901 ^b	HPV6aMONO 3209901	HPV11MONO 3209901	HPV16MONO 3209901	HPV18MONO 3209901
V501 VAI 021 C001	N/A	N/A	N/A	HPV16MONO 800101	N/A
V501 VAI 018 I001	1001014	2085434	2085790	2085432	2085433

gfu
Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darlo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 19 (cont.)

Rastreo de los lotes hasta el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Lote de producto tetravalente adsorbido a granel	Lote de producto monovalente adsorbido a granel			
		Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18
V501 VAI 020 I001	V501 VAI 020 I001	2085434	2085790	2085432	2085433
V501 VAI 020 I002	V501 VAI 020 I002	2087097	2086860	2086710	2085437
V501 VAI 025 T001	V501 VAI 020 I002	2087097	2086860	2086710	2085437
V501 VAI 025 T002	V501 VAI 020 I002	2087097	2086860	2086710	2085437
V501 VAI 025 T003	V501 VAI 025 T003	2092662	2092663	2092059	2093109
V501 VAI 025 T004	V501 VAI 025 T003	2092662	2092663	2092059	2093109
V501 VAI 020 I004	V501 VAI 020 I001	2085434	2085790	2085432	2085433
V501 VAI 022 Q001	V501 VAI 020 I001	2085434	2085790	2085432	2085433
V501 VAI 023 F001	V501 VAI 020 I001	2085434	2085790	2085432	2085433
V501 VAI 024 S001	V501 VAI 020 I001	2085434	2085790	2085432	2085433
0650545	2104754	2082662	2085790	2085432	2085433
0650435	2105248	2087097	2092663	2096668	2093109
0650449	2105604	2099111	2099152	2096668	2085437

Ju
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Fara, Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 19 (cont.)
Rastreo de los lotes hasta el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Lote de producto tetravalente adsorbido a granel	Lote de producto monovalente adsorbido a granel		
		Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16
Lotes en jeringa				
0650447	2104820	2092662	2086860	2092059
0650543	2104821	2099911	2098864	2100630
0650446	2105869	2085434	2087095	2086710
Lotes formales de estabilidad - viales				
V501 VAI 025 T005	V501 VAI 031 T003	2085434	2096213	2085432
V501 VAI 043 T001	V501 VAI 031 T004	2087097	2098787	2086710
V501 VAI 037 T001	V501 VAI 031 T003	2085434	2096213	2085432
V501 VAI 037 T002	V501 VAI 031 T004	2087097	2098787	2086710
V501 VAI 037 T003	V501 VAI 025 T003	2092662	2092663	2092059
	V501 VAI 031 T005			2093109
				2086629
				2085437
				2085433
				2085437
				2093109

gfr
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Buenos Aires
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

Tabla 19 (cont.)

Rastreo de los lotes hasta el envase definitivo

Lote clínico/ de llenado	Lote de producto tetavalente adsorbido a granel	Lote de producto monovalente adsorbido a granel		
		Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16
Lotes formales de estabilidad - jeringas				
V501 VAS 032 T001	V501 VAI 031 T001	2085434	2096213	2085432
V501 VAS 032 T002	V501 VAI 031 T002	2087097	2098787	2086710
V501 VAS 032 T003	V501 VAI 025 T003	2092662	2092663	2092059
V501 VAS 032 T004	V501 VAI 031 T003	2085434	2096213	2085432
V501 VAS 032 T005	V501 VAI 031 T004	2087097 ^a	2098787	2086710
V501 VAS 032 T006	V501 VAI 031 T005	2092662	2092663	2092059
V501 VAS 033 T001	V501 VAI 031 T001	2085434	2096213	2085432
V501 VAS 033 T002	V501 VAI 031 T002	2087097	2098787	2086710
V501 VAS 033 T003	V501 VAI 025 T003	2092662	2092663	2092059
V501 VAS 033 T007	V501 VAI 031 T003	2085434	2096213	2085432

^a N/A: No aplicable

^b El lote a granel empleado para envasar el lote clínico V501 VAI 015 K001 también se usó en un estudio de seguridad no clínico.

gfr
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

[Signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Fermi Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 20
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente V501 VAI 018 I001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG	Loge de PTED
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	1001014	V501 VAI 018 I001
Endotoxina ^a	PEO WGM030/1	≤10 EU/ml ^b	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Seguridad general	PC 9110.002	Ni pérdida de peso ni muerte		<10 UE/ml ^d
Volumen recuperable ^a	PC 9110.269	≥0.5 ml		Ni pérdida de peso ni muerte
PRIV (tipo 6) ^e	PA 919.4048	≥20 µg/ml		>0.5 ml ^d
PRIV (tipo 11) ^e	PA 919.4048	≥40 µg/ml		51 µg/ml
PRIV (tipo 16) ^e	PA 919.4048	≥40 µg/ml		89 µg/ml
PRIV (tipo 18) ^e	PA 919.4048	≥20 µg/ml		96 µg/ml
Identidad ^f	PA 919.4048	Positiva	N/A ^c	37 µg/ml
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥80%		Positiva
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥80%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%		>99%
pH	PEO 224-388 0 PEO 160-1106	5.7-6.7		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384 0 PEO 160-1160	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 20 (cont.)
 Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetravalente en envase definitivo V501 VAI 018 1001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG 1001014	Lote de PTED V501 VAI 018 1001
Aluminio ^a	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	N/A	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^e	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel; PTED: producto tetravalente en el envase definitivo; PRIV: potencia relativa *in vitro*; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

- ^a Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
- ^b UE: unidades de endotoxina
- ^c N/A: No aplicable
- ^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^e El resultado es el promedio de los ensayos realizadas en las muestras al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^f El resultado se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.
- ^g Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel.



 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Juan Roberto
 Roggerato
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 21

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 020 I001 y V501 VAI 020 I002

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 020 I001 Sin crecimiento <10 UE/ml ^e	Lote de PTAG V501 VAI 020 I002 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 020 I002 Sin crecimiento <10 UE/ml ^e
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^e	Sin crecimiento ^a	<10 UE/ml ^e	Sin crecimiento ^a	<10 UE/ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Ni pérdida de peso ni muerte	Sin crecimiento ^a	Ni pérdida de peso ni muerte	Sin crecimiento ^a	Ni pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml	Sin crecimiento ^a	>0.5 ml ^e	Sin crecimiento ^a	>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	Sin crecimiento ^a	40 µg/ml	Sin crecimiento ^a	40 µg/ml
PRIV (tipo 11) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	Sin crecimiento ^a	81 µg/ml	Sin crecimiento ^a	73 µg/ml
PRIV (tipo 16) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	Sin crecimiento ^a	99 µg/ml	Sin crecimiento ^a	96 µg/ml
PRIV (tipo 18) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	Sin crecimiento ^a	38 µg/ml	Sin crecimiento ^a	40 µg/ml
Identidad ^g	PA 919.4048	Positiva	Sin crecimiento ^a	Positiva	Sin crecimiento ^a	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
pH	PEO 224-388 o PEO 160-I-106	5.7-6.7	N/A ^d	6.2	N/A	6.2
Punto de congelación	PEO 224-384 o PEO 160-I-60	-1.28 a -0.96 °C	N/A ^d	-1.11 °C	N/A	-1.12 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio	N/A ^d	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Apudado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 21 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 020 1001 y V501 VAI 020 1002

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 020 1001	Lote de PTED V501 VAI 020 1001	Lote de PTAG V501 VAI 020 1002	
Aluminio ^b (mg/ml)	PC 91110.699	0.35-0.62	Frasco 1: 0.41 Frasco 2: 0.41 Frasco 3: 0.41	Inicio ^c : 0.41, 0.41, 0.41, 0.41, 0.41, 0.43, 0.41, 0.43, 0.40, 0.42, 0.40, 0.41, 0.41, 0.41, 0.40, 0.43, 0.39, 0.42, 0.41, 0.43 Mitad: 0.40 - Fin: 0.40	Frasco 1: 0.39 Frasco 2: 0.40 Frasco 3: 0.40	Inicio: 0.40 Mitad: 0.40 Fin: 0.40
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^d	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

- ^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.
- ^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
- ^c UE: unidades de endotoxina
- ^d N/A: No aplicable
- ^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^f El resultado es el promedio de los ensayos realizados en las muestras al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^g El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada una de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.
- ^h Resultados para las muestras de la carga 2. Los viales se reúnen en "cargas", los primeros 1,500 viales, aproximadamente, se reunieron en la carga 1. Los resultados de los ensayos obtenidos para la carga 1 no cumplieron con las especificaciones. Durante la investigación, se determinó que algunos de los viales de la carga 1 no eran representativos del lote; por consiguiente, como una medida conservadora, todos los viales de la carga 1 fueron desechados y se analizaron los viales de la carga 2 para obtener los datos de inicio del llenado.
- ⁱ Cálculo: Peso de PMAG (µg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (µg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merc Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Sereche
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 22

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T001 y V501 VAI 025 T002

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I002 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 025 T001 Sin crecimiento <10 UE/ml ^e	Lote de PTAG V501 VAI 020 I002 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 025 T002 Sin crecimiento <10 UE/ml ^e
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c	Sin crecimiento ^a	<10 UE/ml ^e	Sin crecimiento ^a	<10 UE/ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin crecimiento ^a	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin crecimiento ^a	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml	Sin crecimiento ^a	>0.5 ml ^e	Sin crecimiento ^a	>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	Sin crecimiento ^a	41 µg/ml	Sin crecimiento ^a	41 µg/ml
PRIV (tipo 11) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	Sin crecimiento ^a	80 µg/ml	Sin crecimiento ^a	87 µg/ml
PRIV (tipo 16) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	Sin crecimiento ^a	71 µg/ml	Sin crecimiento ^a	71 µg/ml
PRIV (tipo 18) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	Sin crecimiento ^a	27 µg/ml	Sin crecimiento ^a	26 µg/ml
Identidad ^g	PA 919.4048	Positiva	Sin crecimiento ^a	Positiva	Sin crecimiento ^a	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	>99%	N/A	>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	N/A ^d	6.2	N/A	6.2
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C	N/A ^d	-1.12 °C	N/A	-1.15 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio	N/A ^d	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
 Autorizado
Merck Sharp & Dohme ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 22 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T001 y V501 VAI 025 T002

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I002	Lote de PTED V501 VAI 025 T001	Lote de PTAG V501 VAI 020 I002	Lote de PTED V501 VAI 025 T002
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.39 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.40 mg/ml	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml	Frasco 1: 0.39 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.40 mg/ml	Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.40 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^b	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f El resultado es el promedio de los ensayos realizadas en las muestras al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^g El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.

^h Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

MERCK Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
DIRECCIÓN TECNICA
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 23

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T003 y V501 VAI 025 T004

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 025 T003 Sin crecimiento	Lote de PTAG V501 VAI 025 T003 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 025 T004 Sin crecimiento
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento
Endotoxinas ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c	<10 UE/ml ^e	<10 UE/ml ^e	<10 UE/ml ^e	<10 UE/ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperables	PC 9110.269	≥0.5 ml	>0.5 ml ^e	>0.5 ml ^e	>0.5 ml ^e	>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	39 µg/ml	39 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml
PRIV (tipo 11) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	86 µg/ml	86 µg/ml	81 µg/ml	81 µg/ml
PRIV (tipo 16) ^f	PA 919.4048	≥40 µg/ml	94 µg/ml	94 µg/ml	84 µg/ml	84 µg/ml
PRIV (tipo 18) ^f	PA 919.4048	≥20 µg/ml	54 µg/ml	54 µg/ml	41 µg/ml	41 µg/ml
Identidad ^g	PA 919.4048	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	N/A	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	N/A	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	N/A	N/A	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%	N/A ^d	N/A	N/A	>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	6.3	6.3	6.3	6.3
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C	-1.16 °C	-1.16 °C	-1.15 °C	-1.15 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José Berone

Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farma. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 23 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T003 y V501 VAI 025 T004

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003	Lote de PTED V501 VAI 025 T003	Lote de PTAG V501 VAI 025 T003	Lote de PTED V501 VAI 025 T004
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.42 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.42 mg/ml	Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml	Frasco 1: 0.42 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.42 mg/ml	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.39 mg/ml Fin: 0.39 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^c	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	81 µg/ml		81 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f El resultado es el promedio de los ensayos realizadas en las muestras al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^g El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.

^h Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 24

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente V501 VAI 022 Q001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 1001 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 022 Q001 Sin crecimiento <10 UE/ml ^b
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento		
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte		
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		Sin pérdida de peso ni muerte
PRIV (tipo 6) ^e	PA 919.4048	≥20 µg/ml		>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 11) ^e	PA 919.4048	≥40 µg/ml		25 µg/ml
PRIV (tipo 16) ^e	PA 919.4048	≥40 µg/ml		51 µg/ml
PRIV (tipo 18) ^e	PA 919.4048	≥20 µg/ml		65 µg/ml
Identidad ^f	PA 919.4048	Positiva	N/A ^g	26 µg/ml
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%		Positiva
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%		>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.16 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio

fu
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jorge Ferrer
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Eduardo Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 24 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo Lot V501 VAI 022 Q001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG	Lote de PTED
Aluminio ^b	PC 9110.639	0.35-0.62 mg/ml	V501 VAI 020 I001 Frasco 1: 0.41 mg/ml Frasco 2: 0.41 mg/ml Frasco 3: 0.41 mg/ml	V501 VAI 022 Q001 Inicio: 0.39 mg/ml Final: 0.40 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^e	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.

^g Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merc Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Berone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián/Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 25

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetravalente en envase definitivo V501 VAI 023 R001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001	Lote de PTED V501 VAI 023 R001
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento*	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		<10 UE/MI ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte		Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PA 919.4048	≥8 µg/ml		15 µg/ml
PRIV (tipo 11)	PA 919.4048	≥16 µg/ml		32 µg/ml
PRIV (tipo 16)	PA 919.4048	≥16 µg/ml		41 µg/ml
PRIV (tipo 18)	PA 919.4048	≥8 µg/ml		15 µg/ml
Identidad ^d	PA 919.4048	Positiva	N/A ^d	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%		>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio

gfu
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Línea Base
 Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 25 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo V501 VAI 023 R001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001	Lote de PTED V501 VAI 023 R001
Aluminio ^a	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.41 mg/ml Frasco 2: 0.41 mg/ml Frasco 3: 0.41 mg/ml	Inicio: 0.44 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.42 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculos ^e	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

- ^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.
- ^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
- ^c UE: unidades de endotoxina
- ^d N/A: No aplicable
- ^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^f El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.
- ^g Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Acordeado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 26

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo V501 VAI 024 S001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001	Lote de PTED V501 VAI 024 S001
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento*	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		<10 UE/Ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte		Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PA 919.4048	≥4 µg/ml		8 µg/ml
PRIV (tipo 11)	PA 919.4048	≥8 µg/ml		16 µg/ml
PRIV (tipo 16)	PA 919.4048	≥8 µg/ml		22 µg/ml
PRIV (tipo 18)	PA 919.4048	≥4 µg/ml		8 µg/ml
Identidad ^d	PA 919.4048	Positiva	N/A ^d	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%		>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C
Aspecto físico	PA 919.8001	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio



 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Merone
 Apoderado
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 26 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetravalente en envase definitivo V501 VAI 024 S001

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG	Lote de PTED
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	V501 VAI 020 1001 Frasco 1: 0.41 mg/ml Frasco 2: 0.41 mg/ml Frasco 3: 0.41 mg/ml	V501 VAI 024 S001 Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.42 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^e	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel; PTED: producto tetravalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.


^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.

^g Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 27

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente V501 VAI 020 I004

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAI 020 I004 Sin crecimiento <10 UE/MI ^b
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento		
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte		Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PA 919.4048	≥20 µg/ml		39 µg/ml
PRIV (tipo 11)	PA 919.4048	≥40 µg/ml		81 µg/ml
PRIV (tipo 16)	PA 919.4048	≥40 µg/ml		101 µg/ml
PRIV (tipo 18)	PA 919.4048	≥20 µg/ml		39 µg/ml
Identidad ^d	PA 919.4048	Positiva	N/A ^d	Positiva
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4035	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4035	≥90%		>99%
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.0
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C
Aspecto físico	PA 919.9001	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio

J. Verone
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darlo Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15498

Tabla 27 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo V501 VAI 020 I004

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 020 I001	Lote de PTED V501 VAI 020 I004
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.41 mg/ml Frasco 2: 0.41 mg/ml Frasco 3: 0.41 mg/ml	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.40 mg/ml Fin: 0.40 mg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculos	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f El resultado de identidad se basa en los datos del análisis de potencia relativa *in vitro*. Debe obtenerse una respuesta positiva para cada uno de los cuatro tipos de VPH a fin de confirmar la presencia del antígeno.

^g Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 28

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetravalentes en envase definitivo 0650545 y 0650435 (validación de los viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG 2104754	Lote de PTED 0650545	Lote de PTAG 2105248	Lote de PTED 0650435
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		<5 UE/ml ^e		<10 UE/ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte		Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte		Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		≥0.5 ml ^e		≥0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PC 9110.269	≥24 unidades/ml		54 unidades/ml		42 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml		78 unidades/ml		87 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml		82 unidades/ml		84 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml		46 unidades/ml	N/A ^d	43 unidades/ml
Identidad	PC 9110.769	Pasa	N/A ^d	Pasa	N/A	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PC 9110.769	≥90%		>99%		>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PC 9110.769	≥90%		>99%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PC 9110.769	≥90%		>99%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PC 9110.769	≥90%		>99%		>99%

[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Delfino Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 28 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo 0650545 y 0650435 (validación de los viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG 2104754	Lote de PTED 0650545	Lote de PTAG 2105248	Lote de PTED 0650435
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml	Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.40 mg/ml Fin: 0.39 mg/ml	0.40 mg/ml	Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.40 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.3		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C		-1.14 °C
Aspecto físico	CA ^c	Líquido blanco turbio	N/A	N/A	N/A	Líquido blanco turbio

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granul; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

- ^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.
- ^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
- ^c UE: unidades de endotoxina
- ^d N/A: No aplicable
- ^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^f CA se refiere a "color y aspecto".
- ^g El aspecto físico se estudió como una ensayo adicional para la liberación de los lotes clínicos.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aptoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 29
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetavalente en envase definitivo 0650449 (validación de los viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG 2105604	Lote de PTED 0650449
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c		<5 UE/ml ^e
Seguridad general	PC 9110.002	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte		Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		≥0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml		40 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml		81 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml	N/A ^d	78 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml		42 unidades/ml
Identidad	PC 9110.769	Pasa		Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PC 9110.769	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PC 9110.769	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PC 9110.769	≥90%		>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PC 9110.769	≥90%		>99%
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.43 mg/ml	Inicio: 0.43 mg/ml Mitad: 0.43 mg/ml Fin: 0.43 mg/ml
ph	PEO 224-388	5.7-6.7	N/A	6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C

PTAG: producto tetavalente adsorbido a granel; PTED: producto tetavalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

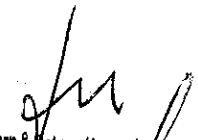
^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 30

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo 0650447 y 0650543 (Validación de las jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG 2104820	Lote de PTED 0650447	Lote de PTAG 2104821	Lote de PTED 0650543
Esterilidad Endotoxinas ^b	PC 9110.001	Sin crecimiento ≤10 EU/ml ^c	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento <5 UE/ml ^e	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento <5 UE/ml ^e
	PC 9110.678	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte
Seguridad general	PC 9110.002					
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	≥0.5 ml		Inicio: 0.58 ml Mitad: 0.58 ml Fin: 0.59 ml	Inicio: 0.59 ml Mitad: 0.61 ml Fin: 0.57 ml	
Inyectabilidad	PC 9110.269	Pasa		Pasa	Pasa	
PRIV (tipo 6)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml		54 unidades/ml	43 unidades/ml	
PRIV (tipo 11)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml		89 unidades/ml	96 unidades/ml	
PRIV (tipo 16)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml		96 unidades/ml	82 unidades/ml	
PRIV (tipo 18)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml		39 unidades/ml	49 unidades/ml	
Identidad	PC 9110.769	Pasa		Pasa	Pasa	
Grado de adsorción (tipo 6)	PC 9110.769	≥90%		>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 11)	PC 9110.769	≥90%		>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 16)	PC 9110.769	≥90%		>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 18)	PC 9110.769	≥90%		>99%	>99%	

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 30 (cont.)
 Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo 0650447 y 0650543 (validación de las jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados		
			Lote de PTAG 2104820	Lote de PTED 0650447	Lote de PTAG 2104821
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.40 mg/ml Fin: 0.40 mg/ml	0.42 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	N/A	6.3	Inicio: 0.43 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	N/A	-1.16 °C	6.3
Aspecto físico	CA ^c	Líquido blanco turbio	N/A	N/A	-1.15 °C

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f CA se refiere a "color y aspecto".

^g El aspecto físico se estudió como una ensayo adicional para la liberación de los lotes clínicos.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 31

Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo 0650446 (validación de las jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG 2105869	Lote de PTED 0650446
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^a	<5 UE/ml ^e	
Seguridad general	PC 9110.002	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	Sin respuestas inesperadas, pérdida de peso ni muerte	
	PC 9110.269	≥0.5 ml	Inicio: 0.60 ml Mitad: 0.60 ml Fin: 0.59 ml	
Volumen recuperable ^b				
Inyectabilidad	PC 9110.269	Pasa	Pasa	
PRIV (tipo 6)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml	39 unidades/ml	
PRIV (tipo 11)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml	83 unidades/ml	
PRIV (tipo 16)	PC 9110.769	≥48 unidades/ml	81 unidades/ml	
PRIV (tipo 18)	PC 9110.769	≥24 unidades/ml	44 unidades/ml	
Identidad	PC 9110.769	Pasa	Pasa	
Grado de adsorción (tipo 6)	PC 9110.769	≥90%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 11)	PC 9110.769	≥90%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 16)	PC 9110.769	≥90%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 18)	PC 9110.769	≥90%	>99%	

José
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 31 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetavalente en envase definitivo 0650446 (validación de las jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG 2105889	Lote de PTED 0650446
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	N/A	6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C

PTAG: producto tetavalente adsorbido a granul; PTED: producto tetavalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 32

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetravalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T005 y V501 VAI 043 T001 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T003	Lote de PTED V501 VAI 025 T005	Lote de PTAG V501 VAI 031 T004	Lote de PTED V501 VAI 043 T001
Esterilidad	PC-9110.601	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina ^a	PC-9110.678	≤10 EU/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b
Seguridad general	PC-9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^a	PC-9110.269	≥0.5 ml	≥0.5 ml ^b	≥0.5 ml ^b	≥0.5 ml ^b	≥0.5 ml ^b
PRIV (tipo 6)	PC-9110.769	≥20 unidades/ml	42 unidades/ml ^b	42 unidades/ml ^b	37 unidades/ml ^b	37 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 11)	PC-9110.769	≥40 unidades/ml	73 unidades/ml ^b	73 unidades/ml ^b	75 unidades/ml ^b	75 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 16)	PC-9110.769	≥40 unidades/ml	83 unidades/ml ^b	83 unidades/ml ^b	72 unidades/ml ^b	72 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 18)	PC-9110.769	≥20 unidades/ml	42 unidades/ml ^b	42 unidades/ml ^b	36 unidades/ml ^b	36 unidades/ml ^b
Identidad	PC-9110.769	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PC-9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PC-9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PC-9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PC-9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Joaquín Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 32 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 025 T005 y V501 VAI 043 T001 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T003	Lote de PTED V501 VAI 025 T005	Lote de PTAG V501 VAI 031 T004	Lote de PTED V501 VAI 043 T001
Aluminio ^a	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	N/A	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.41 mg/ml Fin: 0.44 mg/ml	N/A	Inicio: 0.40 mg/ml Mitad: 0.36 mg/ml Fin: 0.40 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.15 °C		-1.14 °C
Aspecto físico	CA ^b	Líquido blanco turbio	N/A	N/A	Líquido blanco turbio	
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ⁱ	32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml	N/A	40 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	80 µg/ml		81 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^b UE: unidades de endotoxina

^c N/A: No aplicable

^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^e Indica que se hicieron seis repeticiones del análisis de potencia relativa *in vitro*, en lugar de tres. Se realizaron repeticiones adicionales para apoyar los estudios de estabilidad.

^f El resultado es un promedio de 12 repeticiones. Para apoyar los estudios de estabilidad, se programaron seis repeticiones; sin embargo, se llevaron a cabo otras seis inadvertidamente.

^g El resultado es un promedio de nueve repeticiones.

^h CA se refiere a "color y aspecto".

ⁱ Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 33

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 037 T001 y V501 VAI 037 T002 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 037 T003 Sin crecimiento	Lote de PTED V501 VAI 037 T001 Sin crecimiento	Lote de PTAG V501 VAI 031 T004 Sin crecimiento	Lote de PTED V501 VAI 037 T002 Sin crecimiento
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	<5 UE/ml*	<5 UE/ml*	<5 UE/ml*	<5 UE/ml*
Endotoxina*	PC 9110.678	≤10 EU/ml*	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	>0.5 ml*	>0.5 ml*	>0.5 ml*	>0.5 ml*
Volumen recuperable*	PC 9110.269	≥0.5 ml	42 unidades/ml	42 unidades/ml	38 unidades/ml	38 unidades/ml
PRIV (tipo 6)	PC 9110.769	≥20 unidades/ml	83 unidades/ml	83 unidades/ml	87 unidades/ml	87 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PC 9110.769	≥40 unidades/ml	81 unidades/ml	81 unidades/ml	89 unidades/ml	89 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PC 9110.769	≥40 unidades/ml	43 unidades/ml	43 unidades/ml	43 unidades/ml	43 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PC 9110.769	≥20 unidades/ml	N/A*	N/A	N/A	N/A
Identidad	PC 9110.769	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PC 9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PC 9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PC 9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PC 9110.769	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Responsable

Tabla 33 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAI 037 T001 y V501 VAI 037 T002 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T003	Lote de PTED V501 VAI 037 T001	Lote de PTAG V501 VAI 031 T004	Lote de PTED V501 VAI 037 T002
Aluminio ^a	PC 9110-699	0.35-0.62 mg/ml		0.41 mg/ml ^e		0.40 mg/ml ^e
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.3		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C		-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^a	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		81 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	N/A	80 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^b UE: unidades de endotoxina

^c N/A: No aplicable

^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^e CA se refiere a "color y aspecto".

^f Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

J. Nerone
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438

