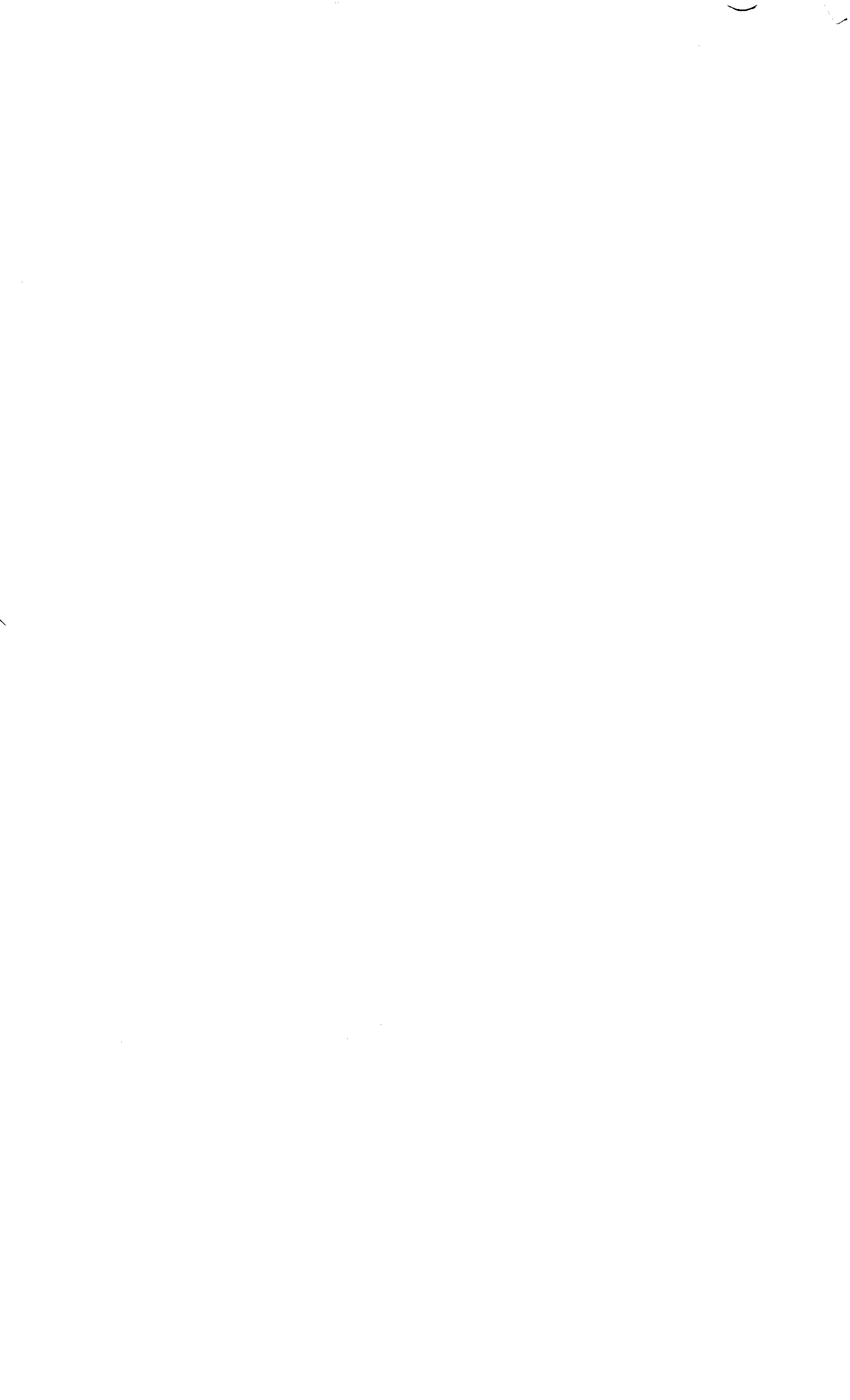


2<sup>o</sup> CUERPO

346-13-4





U0158233764  
 CLIENTE 748 DOCADEA 1255884

301

cc: 125126-0/0002/B  
 Lot No 2098863

Page 3 of 3

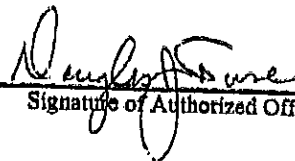
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
 Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2098863

STERILITY TEST 21 CFR 610.12

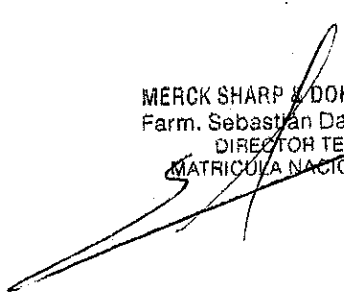
Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
04	24	03	Thioglycollate @ 30-35°C	05	08	03	No Growth	No Growth
04	24	03	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	05	08	03	No Growth	No Growth

  
 \_\_\_\_\_  
 Signature of Authorized Official

24 June 2006  
 \_\_\_\_\_  
 Date

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

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. Sebastian Dario Goldentur  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15438





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike  
Rockville MD 20852-1448

302

July 13, 2006

Merck & Co, Inc  
P O Box 4  
Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486

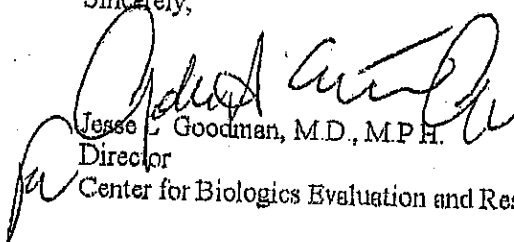
Report on action taken on product submitted:

Released - for Further Manufacturing Use


Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

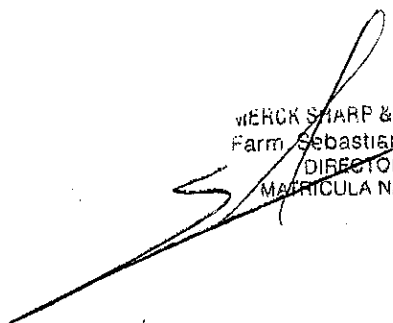
Lot No(s):  
2098863  
2098862

Sincerely,

  
Jesse L. Goodman, M.D., M.P.H.  
Director  
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firm Sebastian Dario Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



303

**MSD**  
MERCK  
SHARP &  
DOHME

DIVISION OF MERCK & CO, INC, WEST POINT PENNSYLVANIA 19486

# RELEASE PROTOCOL


Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 11

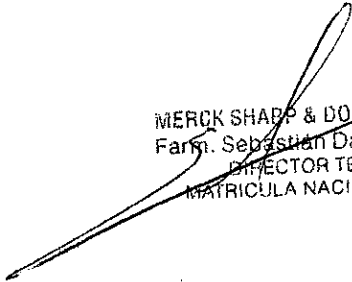
Lot No. 2099152

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release  
Vaccine and Sterile Quality Operations

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose ...  
Apod...

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



304

cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2099152

Merck & Co., Inc  
West Point, PA 19486-0004, U.S.A

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11

<input checked="" type="checkbox"/>	For Release
<input type="checkbox"/>	For Surveillance
<input type="checkbox"/>	For Licensing Action
<input type="checkbox"/>	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY

Source of HPV Antigen:

A strain of Saccharomyces cerevisiae,  
designated as CANADE 3C-5

Master Seed Lot No. HPV11MS98025  
Date of Manufacture: 12-MAY-1998


Working Seed Lot No. C138715  
Date of Manufacture: 25-MAR-2000

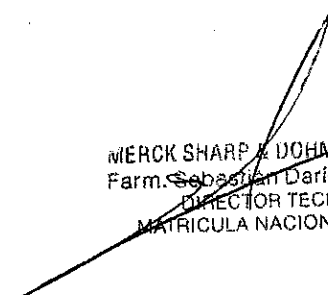
Fermentation Lot Numbers Used:

2097328

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot  
Number Used:

2099152

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

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



305

cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2099152

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11

FERMENTATION LOT NO. 2097328  
Date of Manufacture: 14-MAR-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	03/19/03	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	03/13/03	Conforms	Conforms

FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO. 2099152  
Date of Manufacture: 05-MAY-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	05/03/03	1009 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	06/10/03	99%	≥ 95%
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	06/10/03	97%	≥ 80%

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2099152  
Date of Manufacture: 05-MAY-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	08/04/03	307 Units/mL	≥ 232 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	08/07/03	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	05/12/03	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	05/07/03	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminum	Spectrophotometric	05/27/03	0.43 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	05/13/03	6.2	5.7 - 6.7

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

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



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No. 2099152

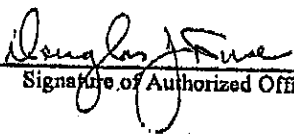
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 11.

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2099152

STERILITY TEST 21 CFR 610.12

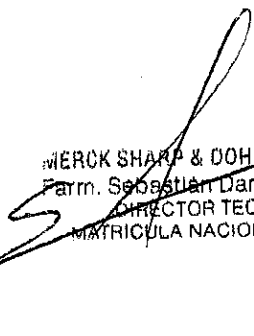
Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
05	12	03	Thioglycollate @ 30-35°C	05	26	03	No Growth	No Growth
05	12	03	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	05	26	03	No Growth	No Growth

  
 \_\_\_\_\_  
 Signature of Authorized Official

24 June 2006  
 \_\_\_\_\_  
 Date

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

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



307



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

July 13, 2006

Merck & Co., Inc.  
P.O. Box 4  
Sunneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486

Report on action taken on product submitted:

Released - for Further Manufacturing Use

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

Lot No(s):  
2103611  
2099152  
2102337

Sincerely,

Jesse L. Goodman, M.D., M.P.H.  
Director  
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

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

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



308

**MSD**  
**MERCK**  
**SHARP &**  
**DOHME**

DIVISION OF MERCK & CO., INC., WEST POINT PENNSYLVANIA 19486

# RELEASE PROTOCOL

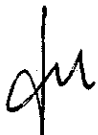
Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 16

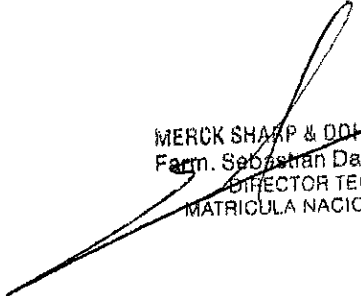
Lot No 2097242

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release  
Vaccine and Sterile Quality Operations

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

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



309

cc: 125126-0/0002/B  
Lot No. 2097242

Merck & Co., Inc.  
West Point, PA 19486-0004, U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY

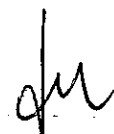
Source of HPV Antigen: A strain of Saccharomyces cerevisiae,  
designated as CANADE 3C-5

Master Seed Lot No HPV1697 01-02  
Date of Manufacture: 08-SEP-1997

Working Seed Lot No C138716  
Date of Manufacture: 11-MAR-2000

Fermentation Lot Numbers Used: 2081127  
2083134

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot  
Number Used: 2097242

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

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



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2097242

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16 .

FERMENTATION LOT NO 2081127  
Date of Manufacture: 02-DEC-2000

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	12/01/00	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	12/01/00	Conforms	Conforms

FERMENTATION LOT NO. 2083134  
Date of Manufacture: 15-FEB-2001


Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	02/15/01	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	02/15/01	Conforms	Conforms

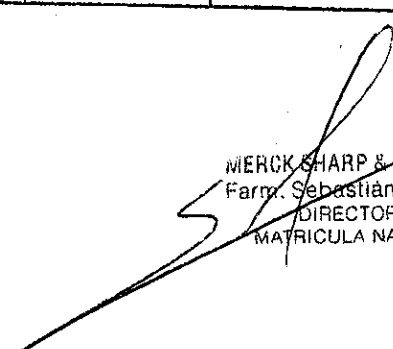
FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO 2097242  
Date of Manufacture: 15-FEB-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	02/14/03	959 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/24/03	99%	≥ 95%
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/24/03	91%	≥ 80%

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2097242  
Date of Manufacture: 15-FEB-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	03/09/03	320 Units/mL	≥ 232 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	03/10/03	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	02/27/03	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	03/04/03	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminium	Spectrophotometric	03/07/03	0.45 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	02/26/03	6.1	5.7 - 6.7

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

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



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No. 2097242

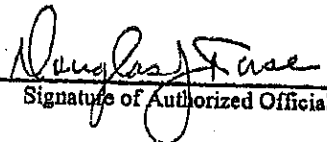
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2097242

STERILITY TEST 21 CFR 610.12

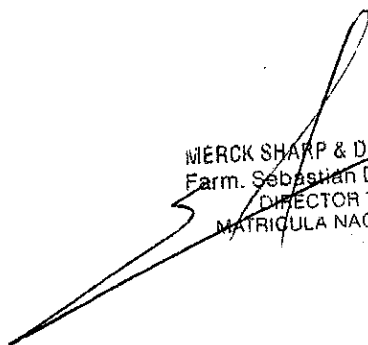
Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
02	27	03	Thioglycollate @ 30-35°C	03	13	03	No Growth	No Growth
02	27	03	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	03	13	03	No Growth	No Growth

  
 \_\_\_\_\_  
 Signature of Authorized Official

24 June 2006  
 \_\_\_\_\_  
 Date

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

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





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

312

July 13, 2006

Merck & Co., Inc.  
P.O. Box 4  
Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486

Report on action taken on product submitted:

Released - for Further Manufacturing Use

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

Lot No(s):  
2097783  
2097242  
2098129  
2097239

Sincerely,

Jesse L. Goodman, MD, MPH  
Director  
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Jose M. D. Apodaca  
Approved

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



313

**MSD**  
**MERCK**  
**SHARP &**  
**DOHME**

DIVISION OF MERCK & CO., INC., WEST POINT, PENNSYLVANIA 19486

# RELEASE PROTOCOL


Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 16

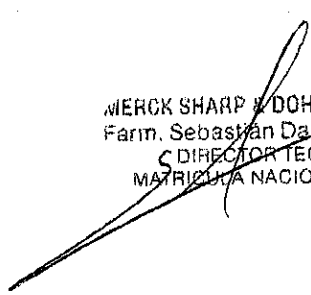
Lot No 2097783

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release  
Vaccine and Sterile Quality Operations

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

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



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2097783

Merck & Co, Inc.  
West Point, PA 19486-0004, U S A

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY

Source of HPV Antigen:

A strain of Saccharomyces cerevisiae,  
designated as CANADE 3C-5

Master Seed Lot No HPV1697 01-02  
Date of Manufacture: 08-SEP-1997

Working Seed Lot No C138716  
Date of Manufacture: 11-MAR-2000

Fermentation Lot Numbers Used:

2081127

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot  
Number Used:

2097783

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

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



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2097783

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16.

FERMENTATION LOT NO 2081127  
Date of Manufacture: 02-DEC-2000


Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	12/01/00	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	12/01/00	Conforms	Conforms

FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO. 2097783  
Date of Manufacture: 28-FEB-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	02/27/03	942 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/31/03	99%	≥ 95%
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	03/31/03	91%	≥ 80%

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2097783  
Date of Manufacture: 28-FEB-2003

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	03/09/03	332 Units/mL	≥ 232 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	03/10/03	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	04/03/03	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	05/12/03	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminum	Spectrophotometric	03/27/03	0.44 mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	04/01/03	6.2	5.7 - 6.7

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentur  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15486



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2097783

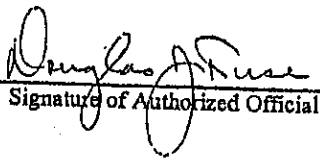
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 16

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2097783

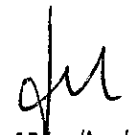
STERILITY TEST 21 CFR 610.12

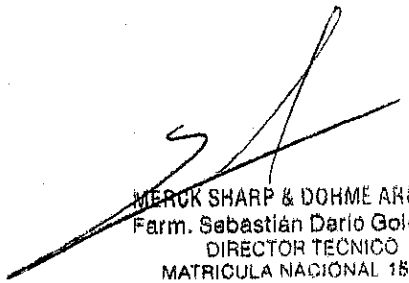
Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
04	03	03	Thioglycollate @ 30-35°C	04	17	03	No Growth	No Growth
04	03	03	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	04	17	03	No Growth	No Growth

  
 \_\_\_\_\_  
 Signature of Authorized Official

24 June 2006  
 \_\_\_\_\_  
 Date

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

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





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

317

Public Health Service

Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

July 13, 2006

Merck & Co., Inc.  
P.O. Box 4  
Sumneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486

Report on action taken on product submitted:

Released - for Further Manufacturing Use

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

Lot No(s):  
2097783  
2097242  
2098129  
2097239

Sincerely,

Jesse L. Goodman, MD, M.P.H.

Director

Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

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

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



**MSD**  
**MERCK**  
**SHARP &**  
**DOHME**

DIVISION OF MERCK & CO INC. WEST POINT PENNSYLVANIA 19486

# RELEASE PROTOCOL

Monovalent Bulk Adsorbed Product (MBAP) Type 18

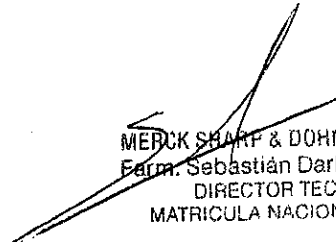
Lot No. 2106117

Canada

This release protocol was prepared to meet the requirements for the biological lot and country specified above.

West Point Product Release  
Vaccine and Sterile Quality Operations

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Merino  
Apodador

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Firma: Sebastián Darío Goldentu  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No. 2106117

Merck & Co., Inc.  
West Point, PA 19486-0004, U.S.A.

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 18

X	For Release
	For Surveillance
	For Licensing Action
	Corrected Protocol

PRODUCTION SUMMARY

Source of HPV Antigen: A strain of Saccharomyces cerevisiae, designated as CANADE 3C-5

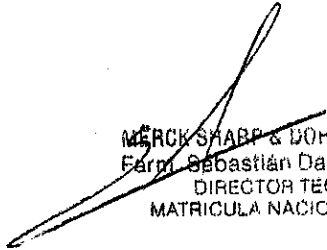
Master Seed Lot No. HPV1898 01-02  
Date of Manufacture: 05-MAY-1998

Working Seed Lot No. C138713  
Date of Manufacture: 16-MAR-2000

Fermentation Lot Numbers Used: 2105438

Monovalent Bulk Adsorbed Product Lot Number Used: 2106117

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. IN-  
FARM. Sebastián Dano Goidem  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15434



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2106117

Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 18

FERMENTATION LOT NO 2105438  
Date of Manufacture: 19-JUN-2004

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Host Strain Identity	Replica Plating	06/19/04	Conforms	Conforms
Culture Purity	Synthetic Defined Agar	06/19/04	Conforms	Conforms

FINAL AQUEOUS PRODUCT LOT NO. 2106117  
Date of Manufacture: 24-AUG-2004

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
Protein Concentration	BCA Assay	08/20/04	988 mcg/mL	≥ 640 mcg/mL
Purity	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	11/08/04	95%	≥ 90%
Intact Monomer	SDS Page/Polyacrylamide Gel Electrophoresis	11/08/04	82	≥ 75%

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2106117  
Date of Manufacture: 24-AUG-2004

Test	Method	Date of Test	Result	Specification
IVRP	Enzyme Immunoassay	10/06/04	327 Units/mL	≥ 189 Units/mL
Identity	Enzyme Immunoassay	10/08/04	Conforms	Conforms
Sterility	Membrane Filtration	09/27/04	No Growth	No Growth
Endotoxin (LAL)	Kinetic Turbidimetric	09/23/04	< 5 EU/mL	≤ 10 EU/mL
Aluminum	Spectrophotometric	09/10/04	0.41mg/mL	0.35 - 0.62 mg/mL
pH	pH Meter	09/07/04	6.2	5.7 - 6.7

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

*[Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Dario Goldenti  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15438



cc: 125126-0/0002/B  
Lot No 2106117

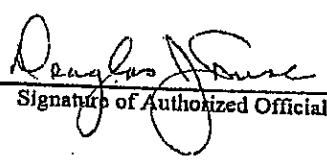
Human Papillomavirus (HPV) Vaccine  
Monovalent Bulk Adsorbed Product Type 18

MONOVALENT BULK ADSORBED PRODUCT LOT NO. 2106117

STERILITY TEST 21 CFR 610.12

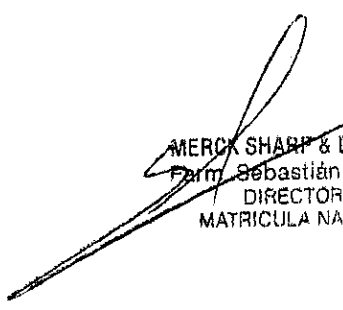
Method Used: Membrane Filtration

ON TEST DATE			MEDIUM	OFF TEST DATE			SPECIFICATION	RESULT
MONTH	DAY	YEAR		MONTH	DAY	YEAR		
09	27	04	Thioglycollate @ 30-35°C	10	11	04	No Growth	No Growth
09	27	04	Soybean Casein Digest @ 20-25°C	10	11	04	No Growth	No Growth

  
 \_\_\_\_\_  
 Signature of Authorized Official

24 June 2006  
 \_\_\_\_\_  
 Date

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

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Firm Sebastián Darío Goldent  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15438



11-Jul-2006 12:47pm From: NHS/FDA/CBER/DCBQ/DNPD/PRB

381-584-6924

T-085 P 001/005 F-025



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

July 11, 2006

Merck & Co, Inc  
P O Box 4  
Sunneytown Pike  
West Point, Pennsylvania 19486

Report on action taken on product submitted:

Released for Further Manufacturing Use

Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine

Lot No(s):  
2103197  
2106117  
2108156

Sincerely,

*[Handwritten Signature]*  
Jessica Goodman, M.D., MPH  
Director  
Center for Biologics Evaluation and Research

125126-0 /0002 /B

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

*[Handwritten Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Firm, Sebastián Darío Goldentú  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



## ANEXO

### 1 Instalaciones y equipo

La Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) es una vacuna recombinante derivada de ADN, elaborada con partículas parecidas a virus (PPV). La presente sección resume lo siguiente: 1) el flujo de producto, equipo, materiales, personal y desechos; 2) la preparación, esterilización y almacenamiento del producto que está en contacto con los equipos; y 3) los procedimientos y características de diseño de la instalación para evitar la contaminación per se o la contaminación cruzada de áreas y equipo.

#### 1.1 Información general sobre el VPH

La fabricación a granel y la manufactura secundaria de la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH se llevan a cabo en la planta de la empresa en West Point, Pennsylvania, EE.UU., una instalación para múltiples productos que está aprobada para la fabricación de productos farmacéuticos y biológicos para la salud humana. La fabricación del principio activo de la vacuna y del sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo se realiza en el Edificio 60. Todas las operaciones secundarias de manufactura, incluida la formulación, el llenado y la inspección, se llevan a cabo en el Edificio 38.

#### 1.2 Edificio 60: Descripción de las instalaciones y del flujo

El Edificio 60 es una instalación para múltiples productos. Los módulos de fabricación (con excepción del Módulo de productos nuevos o MPN, conocido en inglés por las siglas NPS), las instalaciones de apoyo y la infraestructura del Edificio 60 actualmente están autorizadas para fabricar RECOMBIVAX HB®/HBvaxPRO®, PedvaxHIB® y la vacuna combinada COMVAX®. La planta consta de tres niveles de fabricación (el primero, el tercero y parte del cuarto nivel), dos niveles mecánicos (el segundo y parte del cuarto nivel) y un nivel de sótano para los servicios. En el primer nivel se lleva a cabo la fermentación en el módulo de fermentación, y la purificación y la adsorción de

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fern. Sebastián Darío Goldentou  
DIRECTOR TÉCNICO  
MÁTRICULA NACIONAL 15438



adyuvante se realizan en el módulo de productos nuevos. Las funciones de soporte para estas áreas (por ej., fabricación de medios, buffer y adyuvante, lavado de los componentes y esterilización) se llevan a cabo en módulos del tercer nivel. El cuarto nivel contiene una estación de transferencia de producto para el adyuvante y depósitos para almacenamiento de temperatura controlada. Se emplean dos elevadores controlados y dos elevadores de regreso para transportar personal, materiales y equipo entre estos tres niveles.

Las bolsas con el inóculo secundario congelado se transportan en un recipiente aislado de un depósito de temperatura controlada a  $\leq -60$  °C al módulo de fermentación, y se almacenan en un freezer controlado hasta su uso. Después de la fermentación, la suspensión final de células se deposita en bolsas, que se transfieren a un depósito de temperatura controlada a  $\leq -60$  °C, ya sea en la planta de Merck & Co., Inc., (West Point, Pennsylvania, EE.UU.) o a una instalación de congelación independiente (en Hatfield, Pennsylvania, EE.UU.) para su almacenamiento por tiempo prolongado. Las bolsas con la suspensión celular se empaquetan y se transportan en un contenedor aislado para transporte, de conformidad con un protocolo aprobado. Conforme se requiere, las bolsas de suspensión celular congelada se extraen del depósito de temperatura controlada para usarse en el proceso de purificación. Después de la purificación y la adsorción del adyuvante, el granel de producto monovalente adsorbido para cada tipo de VPH se deposita en recipientes estériles para almacenamiento, que se transfieren a un depósito de temperatura controlada para almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C.

Las materias primas empleadas para la fermentación se envían del área de materias primas y pesadas al módulo de fabricación de medios, en el tercer nivel, o directamente al módulo de fermentación del primer piso. La mayoría de los medios y el buffer empleados en la fermentación se transfieren por tuberías rígidas desde los módulos de fabricación de medios o de buffer al módulo de fermentación. Las materias primas y los buffers empleados para la purificación se envían desde el área de materia prima y

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

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




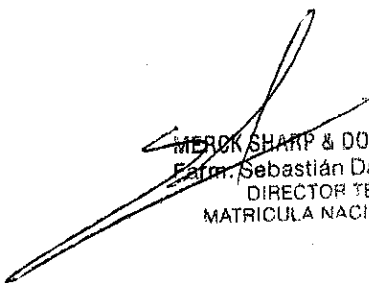
pesada o del área o rampa de carga. Las materias primas y los bufferes se almacenan en alguna de varias áreas de almacenamiento controladas o, cuando es necesario, en instalaciones para almacenamiento de temperatura controlada. El adyuvante sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo empleado en el proceso de adsorción se envía al MPN desde varios depósitos de temperatura controlada. El adyuvante se usa inmediatamente, o bien se almacena a temperatura controlada.

El equipo se envía al módulo de fermentación, al módulo de productos nuevos y a las áreas de fabricación de apoyo desde el área de preparación de equipo, en el tercer nivel, por medio de los elevadores controlados. El equipo usado se retira de las áreas por los elevadores de regreso y se envía al área de desensamble, en el tercer nivel, para su limpieza y esterilización.

Todos los desechos líquidos no peligrosos se transfieren por tuberías rígidas al sistema de neutralización de desechos, localizado en el sótano del Edificio 60. Allí, los desechos son tratados y se vierten al alcantarillado. Los desechos sólidos no peligrosos se separan, se colocan en recipientes adecuados y se transportan a la rampa de desechos. La eliminación de los desechos químicos peligrosos del Edificio 60 se lleva a cabo de conformidad con los procedimientos aprobados. Todos los desechos son retirados de la rampa de desechos y de los depósitos de desechos por el departamento de manejo de desechos de la planta.

El personal recibe adiestramiento sobre los procedimientos de vestuario, y se le exige que, antes de ingresar a los módulos de manufactura, siga las instrucciones contenidas en los procedimientos de operación estándar aprobados. Los miembros del personal pueden ingresar a las áreas clasificadas por el primero, tercero o cuarto niveles, y son responsables del movimiento de productos, materias primas, medios de cultivo, bufferes, adyuvante y equipo a través de las áreas de manufactura clasificadas.

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fabr. Sebastián Darío Goldent  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 1543F



### 1.3 Edificio 60: Diseño de las instalaciones y procedimientos para evitar la contaminación

Los sistemas de la planta fueron certificados previamente y se han usado en la producción regular. Los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado de la planta están diseñados para brindar los ritmos adecuados de intercambio de aire y cumplir con las clasificaciones de limpieza para la actividad que se realiza en cada módulo compuesto por varias salas. Todos los módulos están separados por unidades específicas de manejo de aire, dispuestas de modo que una unidad primaria abastezca de aire preacondicionado para los procesos a varias unidades secundarias. Estas unidades secundarias se conectan a los módulos de producción por ductos sin conexiones cruzadas, de modo que el módulo y su unidad secundaria de manejo de aire están segregados de los otros módulos. El aire de escape no regresa a los módulos.

Para fines de bioseguridad, las áreas de fermentación están bajo presión negativa con relación a las esclusas neumáticas para equipo y personal, y las esclusas neumáticas están bajo presión positiva con respecto a los corredores adyacentes. Para todas las demás áreas, los diferenciales de presión entre salas contiguas se controlan en orden descendente de clasificación de aire, de modo que las salas con una clasificación de limpieza más alta tienen una presión estática positiva con respecto a las áreas adyacentes con una clasificación inferior.

El agua empleada para la manufactura del producto tiene calidad de agua inyectable. Esto incluye el agua empleada para los buffers, los medios, las formulaciones de los productos, para la limpieza in situ, para alimentar los generadores de vapor limpio y para la alimentación de los procesos de lavado y enjuague. El equipo de pretratamiento y de generación empleado para producir el agua inyectable está en el Edificio 60. Se usa vapor limpio, generado a partir de agua inyectable, en los sistemas de esterilización in situ, sanitización y estilización en autoclave. El Edificio 60 alberga dos generadores

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

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




de vapor limpio. Este vapor limpio se distribuye usando un sistema de tuberías de acero inoxidable 316L.

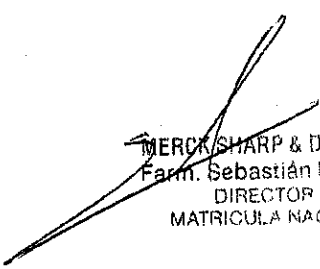
El módulo de fermentación y el módulo de productos nuevos son áreas de fabricación de múltiples productos. El módulo de fermentación se usa actualmente para la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH y para RECOMBIVAX HB®/HBvaxPRO®, y el módulo de productos nuevos actualmente se usa sólo para la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH. Los procedimientos de limpieza y de cambio de producto, que incluyen la descontaminación del módulo de fermentación y de todas las superficies en contacto con los productos, evitan la contaminación cruzada entre campañas de diferentes vacunas. Pueden fabricarse múltiples lotes de Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH simultáneamente (es decir, puede empezarse un lote mientras la fabricación del lote previo se encuentra en una etapa subsecuente en el mismo módulo). Se aplican controles de procedimientos y de automatización para lograr la segregación entre lotes. Se emplean procedimientos validados de limpieza para todas las superficies que entran en contacto con los productos.

Las operaciones de preparación de filtros y limpieza de columnas para apoyar la purificación pueden realizarse en el módulo de productos nuevos o en el módulo de preparación de filtros y limpieza de columnas para múltiples productos, usado actualmente para la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH y para RECOMBIVAX HB®/HBvaxPRO®. Se aplican procedimientos de aseo y de cambio de producto para evitar la contaminación cruzada entre campañas de diferentes productos de vacunación. Los filtros y las columnas son específicos para cada producto.

#### 1.4 Edificio 60: Diseño del equipo y procedimientos para evitar la contaminación

El equipo que entra en contacto con los productos está diseñado con materiales lisos, fáciles de limpiar, no porosos, resistentes al vapor y a las sustancias químicas, principalmente acero inoxidable 316L pulido. Se emplean otros materiales cuando su

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

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



función así lo requiere, incluidos los materiales empleados para sellar las conexiones de las tuberías sanitarias y los ejes rotatorios, así como para segmentos de líneas flexibles, asientos de válvulas e instrumentos. El equipo se ha diseñado y probado para garantizar un acceso total de los agentes limpiadores y una distribución uniforme del vapor saturado.

En el Edificio 60, el equipo que entra en contacto con los productos consiste en recipientes fijos, equipo portátil, columnas para cromatografía y filtros. Se emplean procedimientos de limpieza y esterilización o sanitización del equipo para evitar la contaminación cruzada. Los procedimientos de limpieza de las superficies que entran en contacto con los productos están validados en cuanto a la eliminación de todo material residual, incluidos residuos de los procesos, de los productos y de los agentes limpiadores. Los soportes de cromatografía, las columnas empaquetadas para cromatografía y los filtros se someten a procedimientos validados de sanitización química que reducen la carga biológica. La limpieza con vapor es un ciclo validado de esterilización in situ (cuando el proceso lo requiere) o bien un ciclo de sanitización con vapor certificado para el control de la carga biológica. En cuanto al equipo para procesos que se sanitiza con vapor, el ciclo aprobado se basa en los mismos principios de diseño que los de la esterilización.

Se lleva a cabo una validación de la esterilización para demostrar un nivel mínimo de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ . Se emplea un método de sobreexterminación (*overkill*) para las cargas termorresistentes, que combina el modelo matemático de inactivación microbiana ( $F_0$ ) y la demostración de inactivación microbiológica, capaz de una reducción teórica  $\geq 12$ -log de las esporas de *Geobacillus stearothermophilus* resistentes al calor húmedo. Los ciclos de esterilización, incluidos los de esterilización in situ y en autoclave, han sido validados exitosamente, y se han realizado evaluaciones periódicas.

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

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




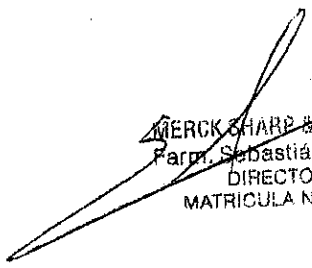
**1.5 Edificio 60: Diseño de los procesos y procedimientos para evitar la contaminación**

Los preparados de células del inóculo de trabajo se llevan a cabo usando solamente un cultivo único (de cada tipo del VPH) dentro de las áreas de procesamiento. Todas las manipulaciones asépticas se llevan a cabo en un gabinete de bioseguridad o un aislador de inóculos de laboratorio, que se trata con desinfectante entre una operación y otra. El personal usa vestuario de protección estándar y guantes al manipular el cultivo. La propagación del microorganismo se realiza usando prácticas microbiológicas estándar, y equipo y medios de cultivo estériles. Los cultivos se almacenan en forma individual como cultivos de reserva congelados en bolsas de inóculo de 2 litros, que se llenan asépticamente a partir de un fermentador. Cada inóculo de trabajo se propaga y se procesa subsecuentemente por separado, y se verifican la pureza e identidad del cultivo.

El proceso de fermentación está diseñado para garantizar la pureza del cultivo. Para cada paso de la fermentación, los componentes no estériles se esterilizan in situ después de su adición al fermentador. Todos los pasos subsecuentes de la fermentación se llevan a cabo con un método de sistema cerrado, y todas las adiciones y transferencias se hacen a través de tuberías rígidas o conexiones de tubería estériles que se han esterilizado in situ.

Los procedimientos y el equipo usados en el proceso de purificación están diseñados para evitar la contaminación. Los pasos del proceso y las transferencias a contracorriente de la filtración estéril final se llevan a cabo de modo que se controle la carga biológica. La mayoría de las adiciones se realizan a través de mangueras flexibles sanitizadas y tubería esterilizada por una válvula de adición. Los pasos del proceso y las transferencias después de la filtración estéril final se realizan con un método de sistema cerrado estéril. Todas las transferencias de producto estéril se hacen a través de tuberías esterilizadas. Las conexiones de la tubería se efectúan usando una soldadora validada para tubería estéril. El equipo y los recipientes de

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

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



producto se esterilizan antes de su uso, y los envases para almacenamiento del producto tienen cierres validados.

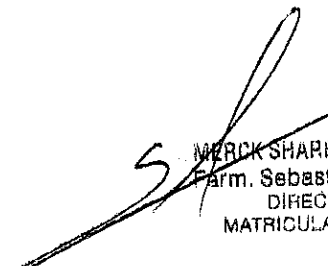
#### 1.6 Edificio 60: Monitoreo microbiológico del ambiente

Se estableció un plan de monitoreo ambiental para las áreas clasificadas y los sistemas de servicios, a fin de garantizar que operen continuamente a un nivel aceptable de control. Se realiza un monitoreo de las áreas críticas donde se realizan manipulaciones asépticas abiertas y donde hay exposición de producto estéril que no se esteriliza subsecuentemente. No se realizan pruebas de área crítica en el módulo de productos nuevos porque allí no hay manipulaciones asépticas abiertas. El monitoreo sistemático, que incluye una combinación de pruebas para partículas suspendidas en el aire, microbios suspendidos en el aire y microbios en las superficies, se realiza en el módulo de productos nuevos de Clase 100,000, así como en las áreas clasificadas circundantes.

Los servicios clasificados, incluidos el de agua inyectable, vapor limpio, aire comprimido y nitrógeno, se monitorean sistemáticamente. El agua inyectable se monitorea mediante pruebas para microbios y endotoxinas y con las pruebas químicas y físicas de la Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia, o USP) y la Farmacopea Europea (European Pharmacopoeia, o Ph. Eur). El vapor limpio se monitorea mediante pruebas para endotoxinas y las pruebas químicas y físicas de la USP. Los gases certificados se monitorean mediante pruebas para microbios y partículas y pruebas de identidad. Se llevan a cabo investigaciones con relación a todos los resultados recurrentes de nivel de alerta o que requieran tomar medidas pertinentes.

Las pruebas de exposición de los medios a granel simulan todos los pasos, tiempos de espera, condiciones de procesamiento y cualesquiera otras operaciones que tienen lugar después del paso de la filtración estéril final. Se realizaron tres pruebas de exposición de los medios a granel, para calificar el proceso aséptico de adsorción del adyuvante desde la filtración estéril hasta el envasado del producto a granel. Se han

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.  
Farm. Sebastián Darío Goldent  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15438



llevado a cabo tres pruebas adicionales de exposición de los medios para el proceso de adsorción del producto monovalente adsorbido a granel, para cumplir con el requisito de recertificación anual. Los resultados de todos los estudios fueron satisfactorios.

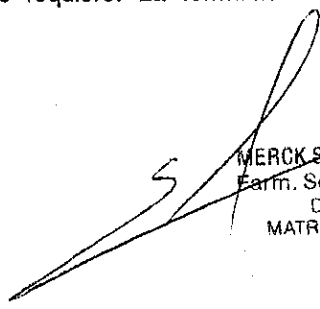
**1.7 Edificio 38: Instalaciones y descripción de los flujos**

La formulación, el llenado y la inspección se realizan en el Edificio 38, una instalación de dos pisos para múltiples productos, diseñada para fabricar, empacar y realizar pruebas de control de calidad en productos biológicos y farmacéuticos; para envasar vacunas con material biológico a granel y productos farmacéuticos orales en suspensión; y para producir agua de un alto grado de pureza. Con excepción de la línea de llenado de jeringas, todos los módulos de fabricación, instalaciones de apoyo e infraestructura en la Planta de operaciones de barrera del Edificio 38 actualmente están autorizados para la fabricación de RECOMBIVAX HB®/HBvaxPRO®, VAQTA® y el diluyente estéril. La línea de llenado de jeringas y el área de inspección del edificio 38 son una instalación nueva para múltiples productos, no aprobada todavía, que también se usará para fabricar VAQTA® y RECOMBIVAX HB®/HBvaxPRO®.

La mezcla de los cuatro productos monovalentes a granel con alumbre 2X en solución salina con PS-80 y Buffer de Histidina para obtener granel de producto tetravalente adsorbido se lleva a cabo en el módulo de formulación. El llenado de los viales con el granel de producto tetravalente adsorbido, la colocación del tapón de goma y el sellado, y la inspección de los viales llenos en busca de partículas extrañas o defectos del recipiente se realiza a cabo en los módulos de llenado e inspección de viales. Cada módulo de llenado contiene un sistema automatizado de aislamiento de barrera.

Antes de la formulación, el granel de productos monovalentes adsorbidos se transporta, ya sea al módulo de formulación o a un depósito frío de temperatura controlada, hasta que se les requiere. De igual manera, el Buffer de Histidina y el alumbre 2X en solución salina con PS-80 se llevan a la instalación y se almacenan en un depósito frío de temperatura controlada hasta que se les requiere. La formulación del granel de

  
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
José Merone  
Apo...

  
MERCK SHARP & DOHME ARG INC  
Firm. Sebastián Darío Goldenti  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 1543E




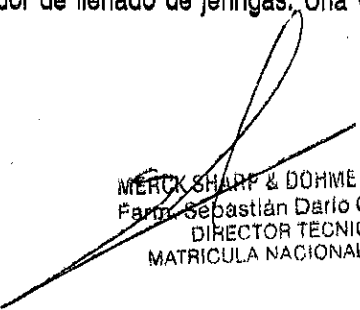
producto tetravalente adsorbido se lleva acabo en un tanque portátil, que a continuación se transfiere ya sea a un área de almacenamiento fría de temperatura controlada hasta que se programa el llenado, o bien se transporta directamente al área de llenado.

Los viales, tapones de goma y tapas de plástico se entregan en el área de producción de la planta. Antes de usarse, los viales se limpian en la lavadora de viales, se transfieren por un transportador mecánico al túnel de eliminación de pirógenos y se envían al aislador de barrera. Las jeringas, que se reciben del proveedor en bolsas con tinas y bolsas con émbolos, se transportan al area de producción. A partir de allí, los materiales se llevan a la Sala de preparación de etapas para sacarlos del embalaje de embarque y después se trasladan al área de llenado de jeringas. El equipo estéril se lleva a los módulos de formulación y de llenado desde el depósito de tanques limpios o desde alguna de las áreas de preparación de equipos.

Antes de llenar los viales, el tanque portátil que contiene el producto tetravalente adsorbido se conecta a la estación de acoplamiento en el módulo de llenado de viales. A continuación, el producto tetravalente adsorbido se transfiere del tanque, a través de las tuberías de proceso, a la máquina de llenado, y se llenan con él los viales que están dentro del aislador de barrera. Una vez llenos, los viales se tapan dentro del aislador y se mueven directamente por un transportador mecánico a la zona de sellado para sellarlos. A continuación, los viales salen de la zona de sellado y son transportados al área de inspección. Los viales llenos son inspeccionados, ya sea manualmente o en las máquinas de inspección automatizada, se colocan en plataformas y se transportan a un depósito frío de temperatura controlada.

Antes de llenar las jeringas, el tanque portátil que contiene el producto tetravalente adsorbido se conecta a la estación de acoplamiento en el módulo de llenado de jeringas. A continuación, el producto tetravalente adsorbido se transfiere del tanque, a través de las tuberías de proceso, a la máquina de llenado, y se llenan con él las jeringas estériles que están dentro del aislador de llenado de jeringas. Una vez llenas

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

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



las jeringas, se les coloca el émbolo dentro del aislador de llenado de jeringas. Las jeringas llenas se transportan en las tinas al área de inspección y empaque dentro del módulo. Las jeringas llenas son inspeccionadas, ya sea manualmente o en la máquina de inspección automatizada, se colocan en tinas y se transportan a un depósito frío de temperatura controlada.


Los recipientes de producto a granel y los equipos intermedios usados se retiran del módulo de formulación para su limpieza y reprocesado. Los tanques portátiles usados se retiran de los módulos de llenado y se regresan al cuarto de lavado de tanques de limpieza in situ, para su limpieza y esterilización.

La instalación para operaciones de barrera del Edificio 38 contiene un sistema de neutralización de desechos. Los desechos líquidos no peligrosos se transfieren por tuberías rígidas al sistema de neutralización de desechos. Allí, los desechos son tratados y se vierten al alcantarillado. Los desechos sólidos no peligrosos se separan, se colocan en recipientes adecuados y se transportan a la rampa de carga. A continuación, son retirados por el departamento de manejo de desechos de la planta.

El personal recibe adiestramiento sobre los procedimientos de vestuario, y se le exige que, antes de ingresar a los módulos de manufactura, siga las instrucciones contenidas en los procedimientos de operación estándar aprobados. Los miembros del personal son responsables del movimiento de equipo, componentes y productos a través de las áreas clasificadas.

#### 1.8 Edificio 38: Diseño de las instalaciones y procedimientos para evitar la contaminación

La instalación para operaciones de barrera del Edificio 38 es un área de manufactura para múltiples productos que incluye las instalaciones para la formulación, el llenado de viales y el llenado de jeringas. Los procedimientos de limpieza y de cambio de producto evitan la contaminación cruzada entre las campañas de diferentes productos de

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


  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Fam. Sebastián Darío Goldentui  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



vacunación. Todo el equipo se limpia y se esteriliza con vapor o se sanitiza según procedimientos validados.

La instalación para la formulación incluye el Módulo de fabricación de formulación y las áreas de apoyo para los procesos. La instalación para el llenado de viales incluye el Módulo de preparación de viales, el Módulo de llenado y aislador de barrera de viales, el Módulo de inspección de viales y las áreas de apoyo para los procesos. La instalación para el llenado de jeringas incluye la Sala de preparación de etapas, el Módulo de llenado y aislador de barrera de jeringas, el Módulo de inspección de jeringas y las áreas de apoyo para los procesos.

Las áreas de producción de la instalación para operaciones de barrera se dividen en módulos compuestos por varias salas, diseñados para contar con los ritmos adecuados de intercambio de aire y cumplir con las clasificaciones de limpieza para la actividad que se realiza en cada módulo. Las áreas de producción certificadas de la instalación para operaciones de barrera cuentan con dos unidades de manejo de aire, cada una de las cuales está conectada por ductos a una sola sala de producción o a un grupo de salas para operaciones similares dentro de un módulo de producción. Los sistemas de manejo de aire son sistemas de aire recirculado, con una cantidad fija de aire externo para impedir la presurización de las salas y el escape de aire de las mismas. El abastecimiento de aire de cada sala se somete a filtración terminal usando un filtro HEPA (siglas en inglés de High Efficiency Particulate Air, o Filtro de alta eficiencia para partículas en el aire). Los diferenciales de presión entre las salas se controlan en orden descendiente de clasificación del aire. Las salas con una clasificación de limpieza más alta están diseñadas para tener una presión estática positiva con respecto a las áreas adyacentes que tienen una clasificación inferior. Las instalaciones para el llenado de viales y jeringas emplean tecnología de aislador de barrera para brindar un área de Clase 100 que permita los procesos de llenado aséptico.

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

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darfo Goldentu  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

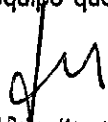


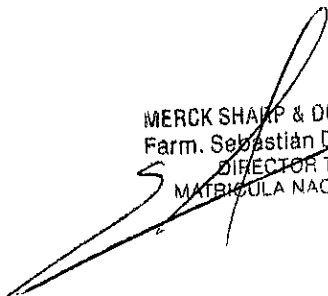
El agua inyectable producida en el Edificio 38 se emplea para las formulaciones de producto, para la limpieza in situ, para alimentar los generadores de vapor limpio y para la alimentación de los procesos de lavado y enjuague de los componentes. Se usa vapor limpio en los sistemas de esterilización in situ y sanitización. El vapor limpio se produce a partir de agua inyectable y se distribuye usando un sistema de tuberías de acero inoxidable 316L.

**1.9 Edificio 38: Diseño del equipo y procedimientos para evitar la contaminación**

El sistema de formulación, la línea de llenado de viales y la línea de llenado de jeringas están diseñados para separar al producto, el equipo y los componentes estériles de los operadores y del ambiente externo circundante de Clase 100,000. Se emplean características de diseño tales como dispositivos de manipulación con guantes, compuertas de transferencia esterilizables y sistemas de limpieza in situ y de esterilización in situ. El equipo que entra en contacto con los productos está diseñado con materiales lisos, fáciles de limpiar, no porosos, resistentes al vapor y a las sustancias químicas, principalmente acero inoxidable 316L pulido. Se emplean otros materiales cuando su función así lo requiere, incluidos los materiales empleados para sellar las conexiones de las tuberías sanitarias y los ejes rotatorios, así como los empleados para segmentos de líneas flexibles, asientos de válvulas e instrumentos. El equipo se ha diseñado y probado para garantizar un acceso total de los agentes limpiadores y una distribución uniforme del vapor saturado.

Los procedimientos y equipos están diseñados para evitar la contaminación per se y la contaminación cruzada entre lotes. El equipo que entra en contacto con los productos incluye tanques portátiles, tuberías fijas de procesos, aisladores de barrera y equipo portátil. Los procedimientos de limpieza de las superficies que entran en contacto con los productos están validados en cuanto a la eliminación de todo residuo de los procesos, de los productos y de los agentes limpiadores.. Después de la limpieza, todo el equipo que entra en contacto con los productos se esteriliza mediante un ciclo de

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

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




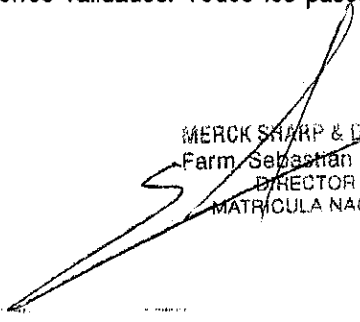
esterilización validado. El equipo que entra en contacto con los productos empleado para la fabricación de producto farmacológico es desechable o bien es equipo compartido para múltiples productos.

Según el equipo y su aplicación, la esterilización se realiza mediante esterilización in situ, autoclave de vapor, esterilización con calor seco, esterilización y eliminación de pirógenos en túnel continuo de calor seco, vapor y peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno vaporizado o rayos gamma. Los ciclos de esterilización se han validado para demostrar un nivel mínimo de garantía de esterilidad de  $10^{-6}$ . Además, la validación de la eliminación de pirógenos demuestra una reducción real de 3-log en la endotoxinas. Se emplea un método de sobreexterminación (*overkill*), que combina el modelo matemático de inactivación microbiana ( $F_0$ ) y la demostración de inactivación microbiológica, lo cual resulta en una reducción teórica  $\geq 12$ -log del microorganismo objetivo. El microorganismo objetivo ("blanco microbiano") se elige con base en su resistencia al método particular de esterilización en cuestión. Los métodos de esterilización con vapor y peróxido de hidrógeno y con rayos gamma no emplean valores de F; sin embargo, los ciclos de esterilización están basados en los valores de D, es decir, el tiempo de exposición que logra una reducción de 1-log de un blanco microbiano para el modo de esterilización aplicable. Los ciclos de esterilización requeridos para apoyar los procesos de formulación y llenado han sido validados con éxito.

#### 1.10 Edificio 38: Diseño de los procesos y procedimientos para evitar la contaminación

Los procesos de formulación y de llenado están diseñados para garantizar la esterilidad del producto tetravalente adsorbido a granel y del producto tetravalente en el recipiente definitivo. Para la formulación, los insumos estériles no formulados (los cuatro productos monovalentes adsorbidos no formulados, el alumbre 2X en solución salina con PS-80 y el Buffer de Histidina) se suministran en recipientes estériles para almacenamiento de producto a granel con cierres validados. Todos los pasos de los

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

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

