

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (12/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG1

VPH 11

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetravalente con adyuvante</b>												
96R060	1	50	10	10	250	250	50	10	10	250	250	10
00R031	1	50	50	50	1,250	1,250	250	250	250	6,250	6,250	250
00R030	1	10	50	250	1,250	1,250	1,250	250	250	6,250	1,250	1,250
00R025	1	1	1	1	50	50	50	10	10	250	250	1
00R019	1	50	50	10	1,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	250
<b>Tetravalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	10	10	250	250	50	10	10	250	50	10
96R052	1	1	1	10	50	50	50	50	10	50	50	10
96R051	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1	1
00R022	1	1	1	1	10	1	1	1	1	10	10	1
00R021	1	1	1	1	50	50	10	10	10	50	50	10
<b>MGT</b>												
Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. c/ adyuv.	1	17	17	17	476	476	181	69	50	1,250	906	60
Tetrav. s/ adyuv.	1	1	2	3	23	14	8	5	4	36	17	4

~~MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Faci. Sebastián Darío Goldentui  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15438~~



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (13/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG1

VPH 16

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetraivalente con adyuvante</b>												
96R060	1	10	10	10	250	250	50	10	10	50	250	10
00R031	1	50	250	250	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	6,250	250
00R030	1	50	50	250	1,250	1,250	1,250	1,250	250	6,250	1,250	250
00R025	1	1	10	10	250	250	250	50	50	250	250	50
00R019	1	10	50	50	1,250	1,250	250	250	250	250	1,250	250
<b>Tetraivalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	50	10	250	250	50	50	50	250	250	50
96R052	1	1	1	1	50	50	50	50	10	5	50	10
96R051	1	1	1	1	10	10	10	10	10	50	50	10
00R022	1	1	1	1	10	10	10	1	1	10	10	1
00R021	1	1	1	1	50	10	10	10	10	50	50	10
MGT	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. c/ adyuv.	1	12	36	50	906	657	345	131	95	657	906	95
Tetrav. s/ adyuv.	1	1	2	2	36	26	19	12	9	32	50	9

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (14/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG1

VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	1	1	10	1	250	50	10	10	1	50	50	10
00R031	1	50	250	250	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	6,250	1,250
00R030	1	10	50	50	1,250	250	250	50	50	1,250	1,250	250
00R025	1	1	10	10	250	250	50	50	50	250	250	50
00R019	1	10	10	10	1,250	250	250	50	50	250	250	50
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	10	10	250	50	10	10	10	50	50	50
96R052	1	1	1	1	50	10	10	1	1	10	10	1
96R051	1	1	1	1	10	10	1	1	1	10	10	1
00R022	1	1	1	1	10	10	10	1	1	10	10	1
00R021	1	1	1	1	10	10	1	1	1	10	10	1
<b>MGT</b>												
	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tet. c/ adyuv.	1	5	26	17	906	250	131	50	32	476	476	95
Tet. s/ adyuv.	1	1	2	2	26	14	4	2	2	14	14	2

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (15/27)

Títulos en la dilución del punto final: Ig4

VPH 6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetravalente con adyuvante</b>												
96R060	1	1	1	1	250	1,250	50	10	10	250	50	1
00R031	1	10	50	50	1,250	1,250	250	250	250	6,250	1,250	50
00R030	1	1	10	50	250	250	250	250	50	1,250	1,250	10
00R025	1	1	10	10	50	50	50	10	10	250	250	1
00R019	1	1	10	10	1,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	1
<b>Tetravalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	10	10	1	50	50	10	10	10	250	50	1
96R052	1	1	1	1	10	10	10	1	1	50	10	1
96R051	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	1
00R022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00R021	1	1	1	1	50	10	10	1	1	50	50	1
MGT	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. c/ adyuv.	1	2	9	12	345	476	131	69	36	906	476	3
Tetrav. s/ adyuv.	1	2	2	1	8	5	4	2	2	23	12	1

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (16/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG4  
 VPH 11

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetravalente con adyuvante</b>												
96R060	1	10	10	10	250	1,250	50	10	10	50	50	1
00R031	1	10	10	10	1,250	1,250	250	250	50	6,250	1,250	10
00R030	1	10	50	250	1,250	1,250	1,250	250	250	6,250	1,250	10
00R025	1	1	1	1	250	250	50	50	10	250	250	1
00R019	1	50	50	10	1,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	1
<b>Tetravalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	1	1	250	50	50	10	50	250	250	1
96R052	1	1	1	1	50	50	10	10	10	50	50	1
96R051	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00R022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	1
00R021	1	1	1	1	50	10	10	10	10	50	50	1
<b>MGT</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>20</b>	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>52</b>
Tetrav. c/ adyuv.	1	9	12	12	657	906	181	95	36	906	476	3
Tetrav. s/ adyuv.	1	1	1	1	14	8	5	4	5	23	23	1

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (17/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG4

VPH 16

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	1	1	10	10	250	250	50	10	10	50	50	1
00R031	1	10	50	50	1,250	1,250	250	250	250	6,250	1,250	250
00R030	1	50	250	50	1,250	1,250	1,250	250	250	31,250	1,250	50
00R025	1	1	50	10	1,250	1,250	250	50	50	250	250	1
00R019	1	50	50	50	6,250	1,250	1,250	250	250	1,250	1,250	50
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	1	1	250	50	10	10	10	250	50	1
96R052	1	1	1	1	50	50	50	10	10	50	50	1
96R051	1	1	1	1	10	10	1	1	1	50	10	1
00R022	1	1	1	1	10	1	1	1	1	10	10	1
00R021	1	1	10	1	50	10	10	10	1	50	50	1
<b>MGT</b>												
Tetrav. c/ adyuv.	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. s/ adyuv.	1	8	50	26	1,250	906	345	95	95	1,250	476	14
Tetrav. s/ adyuv.	1	1	2	1	36	12	5	4	3	50	26	1

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



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 José Néstor  
 Adgerar

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (18/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG4  
 VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetravalente con adyuvante</b>												
96R060	1	1	10	1	250	50	50	10	10	50	50	1
00R031	1	10	250	250	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	1,250	250
00R030	1	10	50	50	1,250	250	250	50	50	1,250	1,250	50
00R025	1	1	10	10	250	250	50	50	10	250	250	1
00R019	1	10	10	10	1,250	250	250	50	50	250	250	10
<b>Tetravalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	1	1	250	50	10	10	10	250	50	1
96R052	1	1	1	1	10	10	10	1	1	10	10	1
96R051	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00R022	1	1	1	1	10	10	1	1	1	10	10	1
00R021	1	1	1	1	10	10	1	1	1	10	10	1
<b>MGT</b>												
Tetrav. c/ adyuv.	1	4	26	17	906	250	181	50	36	476	345	10
Tetrav. s/ adyuv.	1	1	1	1	12	9	3	2	2	12	9	1

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (19/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgA

VPH 6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	50	1,250	250	250	31,250	6,250	1,250	1,250	1,250	6,250	31,250	1,250
00R031	1	6,250	6,250	1,250	781,250	156,250	31,250	6,250	6,250	781,250	781,250	156,250
00R030	250	6,250	31,250	31,250	781,250	781,250	156,250	156,250	156,250	781,250	781,250	31,250
00R025	50	50	250	250	6,250	6,250	6,250	1,250	1,250	31,250	31,250	1,250
00R019	50	1,250	1,250	1,250	781,250	156,250	31,250	31,250	6,250	156,250	156,250	31,250
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	50	1,250	1,250	1,250	31,250	1,250	1,250	1,250	1,250	156,250	31,250	1,250
96R052	1,250	250	250	250	6,250	6,250	1,250	1,250	1,250	6,250	6,250	250
96R051	250	50	50	50	250	250	250	250	250	1,250	1,250	50
00R022	50	250	250	250	1,250	250	250	250	250	1,250	1,250	250
00R021	10	250	250	50	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	6,250	1,250
<b>MGT</b>												
Tet. c/ adyuv.	32	1,250	1,725	1,250	156,250	59,489	16,416	8,623	6,250	113,247	156,250	11,898
Tet. s/ adyuv.	95	250	250	181	3,283	906	657	476	476	6,250	4,530	345

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



2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (20/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgA

VPH 11

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	50	1,250	250	250	6,250	6,250	1,250	1,250	1,250	6,250	6,250	250
00R031	1	1,250	6,250	1,250	156,250	31,250	31,250	6,250	6,250	781,250	781,250	31,250
00R030	250	6,250	31,250	781,250	781,250	781,250	781,250	156,250	781,250	781,250	781,250	31,250
00R025	10	50	50	50	6,250	6,250	1,250	1,250	250	31,250	31,250	250
00R019	10	250	250	250	781,250	156,250	31,250	31,250	6,250	156,250	156,250	6,250
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	250	1,250	1,250	1,250	156,250	6,250	1,250	1,250	6,250	781,250	156,250	250
96R052	250	250	50	250	6,250	6,250	1,250	1,250	1,250	6,250	6,250	250
96R051	250	50	50	50	250	250	250	250	250	1,250	1,250	50
00R022	50	50	50	50	1,250	1,250	250	250	250	1,250	1,250	50
00R021	10	50	50	50	6,250	1,250	1,250	1,250	250	6,250	6,250	1,250
<b>MGT</b>												
Tetav. c/ adyuv.	17	657	906	1,250	82,079	43,117	16,416	8,623	6,250	113,247	113,247	3,283
Tetav. s/ adyuv.	95	131	95	131	4,530	1,725	657	657	657	8,623	6,250	181

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

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







2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (22/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgA

VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	10	250	250	50	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	6,250	250
00R031	1	6,250	6,250	6,250	781,250	156,250	156,250	6,250	6,250	781,250	781,250	156,250
00R030	10	1,250	6,250	31,250	781,250	781,250	156,250	31,250	31,250	781,250	781,250	31,250
00R025	1	10	50	250	31,250	6,250	1,250	1,250	250	6,250	6,250	1,250
00R019	1	250	250	250	781,250	31,250	6,250	6,250	6,250	6,250	31,250	6,250
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1,250	250	250	31,250	6,250	1,250	1,250	1,250	156,250	31,250	1,250
96R052	10	50	50	50	6,250	1,250	250	250	250	1,250	1,250	50
96R051	50	50	10	50	1,250	250	250	250	50	1,250	1,250	50
00R022	10	50	50	50	1,250	250	250	250	250	1,250	1,250	50
00R021	1	50	10	10	250	250	50	50	50	1,250	1,250	50
<b>MGT</b>												
Tetrev. c/ adyuv.	3	345	657	906	156,250	31,250	11,898	3,283	2,380	43,117	59,489	6,250
Tetrev. s/ adyuv.	5	95	36	50	2,380	657	250	250	181	3,283	2,380	95

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

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



2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (23/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgM

VPH6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetralente con adyuvante</b>												
96R060	50	250	50	50	50	50	50	50	50	50	250	10
00R031	1	250	250	50	1,250	250	250	50	250	1,250	1,250	250
00R030	10	250	250	50	1,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	50
00R025	10	10	10	10	50	250	50	1	10	250	250	10
00R019	50	250	50	50	1,250	1,250	250	250	250	1,250	1,250	250
<b>Tetralente sin adyuvante</b>												
96R058	10	50	50	10	50	10	10	10	10	250	50	50
96R052	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	10	50
96R051	10	10	10	10	50	50	10	10	10	50	50	10
00R022	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	10
00R021	10	50	50	10	250	50	50	50	50	250	250	10
MGT	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetray. c/ adyuv.	12	131	69	36	345	345	131	44	69	476	657	50
Tetray. s/ adyuv.	14	26	26	14	50	26	19	19	19	44	50	19

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

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (24/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgM

VPH 11

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	10	50	50	10	50	50	10	10	10	50	250	10
00R031	1	50	10	10	1	1	1	1	1	1	50	10
00R030	10	50	250	250	1,250	1,250	250	1	1	1,250	6,250	250
00R025	10	10	10	10	250	250	50	10	10	250	1,250	10
00R019	10	50	50	50	6,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	10
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	10	50	50	10	50	50	10	10	10	10	50	10
96R052	10	10	10	10	1	1	50	10	10	1	1	10
96R051	10	50	50	10	50	50	50	50	50	50	50	10
00R022	10	10	10	50	50	50	50	10	10	50	50	10
00R021	10	50	50	50	250	250	50	50	50	250	1,250	10
<b>MGT</b>												
Tetrav. c/ adyuv.	6	36	36	26	158	114	32	8	5	114	657	19
Tetrav. s/ adyuv.	10	26	26	19	32	32	36	19	19	23	44	10

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



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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (25/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgM

VPH 16

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetavalente con adyuvante</b>												
96R060	1	50	10	10	50	50	10	10	10	50	250	10
00R031	1	250	250	50	1,250	250	250	50	50	6,250	6,250	250
00R030	1	50	50	50	1,250	1,250	1,250	1,250	250	1,250	1,250	250
00R025	10	10	10	10	1,250	1,250	250	250	50	1,250	1,250	50
00R019	1	50	50	50	6,250	1,250	1,250	1,250	250	1,250	6,250	250
<b>Tetavalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	50	50	10	250	50	10	10	10	50	50	10
96R052	1	10	1	1	250	50	50	1	10	1	10	10
96R051	1	50	50	10	10	50	10	10	10	50	50	1
00R022	10	10	10	10	50	50	10	10	10	50	50	1
00R021	1	50	10	1	250	50	50	50	50	250	250	10
<b>MGT</b>												
	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tet. c/ adyuv.	2	50	36	26	906	476	250	181	69	906	1,725	95
Tet. s/ adyuv.	2	26	12	4	95	50	19	9	14	32	50	4

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

485



2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (26/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgM

VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
<b>Tetravalente con adyuvante</b>												
96R060	1	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00R031	1	250	250	50	1,250	50	10	1	1	1	1	250
00R030	1	50	1	1	250	1	1	1	1	250	1	50
00R025	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
00R019	1	50	10	1	250	250	1	1	1	1	1	10
<b>Tetravalente sin adyuvante</b>												
96R058	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
96R052	1	50	10	10	10	10	10	1	10	1	10	1
96R051	1	1	1	1	10	10	10	10	10	10	10	1
00R022	1	1	1	1	10	1	1	1	1	50	10	1
00R021	1	50	1	1	50	1	1	1	1	50	50	1
<b>MGT</b>												
Tetrav. c/ adyuv.	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. s/ adyuv.	1	23	8	2	38	7	2	1	1	3	3	52
Tetrav. s/ adyuv.	1	5	2	2	9	3	3	2	3	8	9	2

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

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



2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (27/27)

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

**Conclusiones:** En conclusión, la inyección intramuscular de tres dosis de vacuna tetravalente de partículas parecidas a virus de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en monos rhesus fue generalmente bien tolerada a lo largo de 52 semanas. No hubo muertes ni signos físicos relacionados con el tratamiento. Se examinó la inmunogenicidad de la vacuna con y sin el adyuvante de aluminio de Merck a lo largo de las tres inyecciones intramusculares y durante un período de seguimiento de 6 meses en monos rhesus. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes específicos por tipo contra el VPH se midieron usando un radioinmunoanálisis competitivo con Luminex®. Las partículas parecidas a virus de los cuatro tipos fueron inmunógenas en los monos rhesus, tanto con adyuvante de aluminio como sin este; sin embargo, cuando la formulación incluía el adyuvante, se alcanzaron y se mantuvieron títulos de anticuerpos más elevados. El orden de magnitud de la respuesta de IgG total para los cuatro tipos fue similar. Se mantuvo una respuesta inmune específica contra las partículas parecidas a virus de un nivel considerable a lo largo de las 52 semanas; con la vacuna con adyuvante, los títulos de IgG a las 52 semanas fueron entre 1 y 2 órdenes de magnitud más altos que los obtenidos con la vacuna sin adyuvante. Se generaron títulos de los anticuerpos de los isotipos IgG1, IgG4, IgA e IgM contra los cuatro tipos de VPH, 6, 11, 16 y 18.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Ing. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 16438



PARTE E

2.6.7.1 Toxicología

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

Panorámica (1/3)

Material de prueba: L-000931225

Tipo de estudio	Especie/ cepa	Método de administración	Duración de la administración	Dosis	Sujeto a GLP	Instalación de la prueba	Número del estudio	Ubicación M4 Vol. no.
Toxicidad de dosis únicas	Ratón/ CD1 Rata/ Sprague-Dawley	IM	Dosis única con un período de observación de 14 días	100 µl por ratón y 200 µl por rata de 160/160/80/160 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	Sí	MRL-WP	Ref. 4.2.3.1: TT992667, TT992668	1
Toxicidad de dosis repetidas	Ratón/ BALB/c	IM	1 o 3 dosis, a intervalos de 4 semanas, con un período de observación de 64 días	100 µl por dosis de 160/160/80/160 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	Sí	MRL-WP	Ref. 4.2.3.2: TT010260	1
Toxicidad reproductiva y del desarrollo	Rata/ Sprague-Dawley	IM	Cuatro dosis (5 y 2 semanas antes de la cohabitación, y los días 6 de la gestación y 7 de la lactancia) o dos dosis (los días 6 de la gestación y 7 de la lactancia)	0.5 ml por dosis de 40/80/80/40 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	Sí	MRL-WP	Ref. 4.2.3.5.2: TT037030	1-3

(Continúa)

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



*JN*  
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 Jose Nerone  
 Anunciado

**6.7.1 Toxicología**

**Panorámica (2/3)**

Material de prueba: L-000931225

Tipo de estudio	Especie/ cepa	Método de administración	Duración de la administración	Dosis	Sujeto a GLP	Instalación de la prueba	Número del estudio	Ubicación M4 Vol. no.
Tolerancia local	Conejo/blanco de Nueva Zelanda	IM	Dosis única con un período de observación de 14 días	0.5 ml por conejo de 40/80/80/40 µg/ml o bien 80/80/80/80 µg/ml o bien 160/80/160 µg/ml o bien 160/80/160/80 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	Si	MRL-WP	Ref. 4.2.3.6: TT9926	3
Otros estudios de toxicidad Exploración de la inmunogenicidad	Ratas/Sprague-Dawley (sólo hembras no gestantes)	IM	2, 3 o 4 dosis en el curso de 25 semanas	0.2 ml por dosis de 40/80/80/40 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	No	MRL-WP	Ref. 4.2.3.7: TT027066	3

(Continúa)

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



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 Jorge Barone  
 Aprobado

*[Signature]*

2.6.7.1 Toxicología

Panorámica (3/3)

Material de prueba: L-000931225

Tipo de estudio	Especie/cepa	Método de administración	Duración de la administración	Dosis	Sujeto a GLP	Instalación de la prueba	Número del estudio	Ubicación M4 Vol. no.
Otros estudios de toxicidad (cont.) Exploración de la inmunogenicidad	Ratas/Sprague-Dawley (sólo hembras no gestantes)	IM	Dos dosis a intervalos de 3 semanas, con un período de observación de 5 semanas	0.2 ml por dosis de 40/80/80/40 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	No	MRL-WP	Ref. 4.2.3.7.7: TT037036	3
IM = intramuscular GLP = condiciones de buenas prácticas de laboratorio MRL-WP = Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, EE.UU. PPV = partículas parecidas a virus								

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



Material de prueba: L-000931225

Sustancia farmacéutica (1/6)

Fig. 7.2 Toxicología

Número de lote a analizar	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225- 000W001 000W002	V501VA1015- K001	Potencia relativa <i>in vitro</i>  VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18	80-240 µg/ml 80-240 µg/ml 40-120 µg/ml 80-240 µg/ml	131 µg/ml 126 µg/ml 80 µg/ml 146 µg/ml	Ref. 4.2.3.1: TT992667, TT992668  Ref. 4.2.3.6: TT992669  Ref. 4.2.3.2: TT010260	Toxicidad de dosis únicas en ratones y ratas, tolerancia local en conejos y toxicidad de dosis repetidas en ratas
		Esterilidad	Sin proliferación	Sin proliferación		
		Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)	≤ 10 UE/ml	<0.5 UE/ml		

(Continúa)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
Aprobado

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



Material de prueba: L-000931225

Sustancia farmacéutica (2/6)

2.6.7.2 Toxicología

Número de lote a granel	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225-001S001	V501VA1014-1001	Potencia relativa <i>in vitro</i>	20-60 µg/mL 40-120 µg/mL 40-120 µg/mL 20-60 µg/mL	39 µg/mL 74 µg/mL 84 µg/mL 40 µg/mL	Ref. 4.2.3.6: TT992669	Tolerancia local
		VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18	Sin proliferación	Sin proliferación		
		Esterilidad	≤ 10 UE/ml	<0.5 UE/ml		
		Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)				

(Continúa)

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

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



**2.6.7.2 Toxicología**

**Sustancia farmacéutica (3/6)**

**Material de prueba: L-000931225**

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

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

Número de lote a granel	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225- J01U001	V501VAI014- J001	Potencia relativa <i>in vitro</i>  VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18	40-120 µg/mL 40-120 µg/mL 40-120 µg/mL 40-120 µg/mL	72 µg/ml 69 µg/ml 86 µg/ml 77 µg/ml	Ref. 4.2.3.6: TT992669	Tolerancia local
		Esterilidad	Sin proliferación	Sin proliferación		
		Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)	≤ 10 UE/ml	<0.5 UE/ml		

(Continúa)

443



2.6.7.2 Toxicología

Sustancia farmacéutica (4/6)

Material de prueba: L-000931225

Número de lote a granel	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225-004Y001	V501VAI016-L001	Potencia relativa <i>in vitro</i>  VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18  Esterilidad  Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)	80-240 µg/mL 40-120 µg/mL 80-240 µg/mL 40-120 µg/mL  Sin proliferación  ≤ 10 UE/ml	183 µg/ml 73 µg/ml 164 µg/ml 83 µg/ml  Sin proliferación  <0.5 UE/ml	Ref. 4.2.3.6: TT992669	Tolerancia local

(Continúa)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 Javier Bone  
 Apoderado

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



Material de prueba: L-000931225

Sustancia farmacéutica (5/6)

2.6.7.2 Toxicología

Número de lote a granel	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225- 001S003	V50TVA1025- T003	Potencia relativa <i>in vitro</i>  VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18  Esterilidad  Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)	≥20 µg/mL ≥40 µg/mL ≥40 µg/mL ≥20 µg/mL  Sin proliferación  ≤ 10 UE/ml	39 µg/ml 86 µg/ml 94 µg/ml 54 µg/ml  Sin proliferación  <10 UE/ml	Ref. 4.2.3.5.2: TT037030	Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo en ratas

(Continúa)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
AUTORIZADO

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

445



2.6.7.2 Toxicología

Sustancia farmacéutica (6/6)

Material de prueba: L-000931225

Número de lote a granel	# de lote correspondiente	Mediciones de potencia, esterilidad y pureza	Especificaciones propuestas	Resultados obtenidos	Número del estudio	Tipo del estudio
L-000931225-001S002	V501VA1018-1001	Potencia relativa <i>in vitro</i>  VPH de tipo 6 VPH de tipo 11 VPH de tipo 16 VPH de tipo 18	≥20 µg/mL ≥40 µg/mL ≥40 µg/mL ≥20 µg/mL	51 µg/ml 89 µg/ml 96 µg/ml 37 µg/ml	[Ref. 4.2.3.7.7: TT027066] [Ref. 4.2.3.7.7: TT037036]	Estudio exploratorio de la inmunogenicidad en ratas
		Esterilidad	Sin proliferación	Sin proliferación		
		Endotoxina (analizada al inicio, a la mitad y al final del llenado)	≤ 10 UE/ml	<10 UE/ml		

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TECNICO  
 MATRICULA NACIONAL 16436



**2.6.7.3 Toxicidad de las dosis únicas (1/1)**

Especie/cepa	Método de administración (Vehículo/formulación)	Dosis	Sexo y no. por grupo	Dosis máxima no letal observada	Dosis letal aproximada	Hallazgos destacables	Número del estudio
Ratón/CD-1	IM	100 µl por ratón y 200 µl por rata de 160/160/80/160 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18	5H y 5M por grupo	N/A	>100 µl/ratón >200 µl/rata	Ratón: No se observó toxicidad. aDL <sub>50</sub> > 100 µl  Nivel sin efectos adversos observados: 100 µl de 160/160/80/160 µg/ml  Rata: No se observó toxicidad. aDL <sub>50</sub> > 200 µl  Nivel sin efectos adversos observados: 200 µl de 160/160/80/160 µg/ml	Ref. 4.2.3.1: TT992667, TT992668

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

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

IM = intramuscular  
H = hembra(s)  
M = macho(s)  
N/A = no aplicable



2.6.7.4 Toxicidad de las dosis repetidas

Título del reporte: Estudio de toxicidad subaguda de 10 semanas tras la administración intramuscular en ratones (1/3)

Material de prueba: L-000931225

<p>Especie/cepa: Ratón/BALB/c</p> <p>Edad al inicio: 66 días</p> <p>Fecha de la primera dosis: 21-feb-2001</p> <p>Nivel sin efectos adversos observados: 100 µg/ml de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 después de hasta 3 dosis administradas con intervalos aproximados de 4 semanas</p> <p>Características especiales: Ninguna</p>	<p>Duración de la administración: 1 o 3 dosis, a intervalos de 4 semanas</p> <p>Lapso después de la dosis: 8 o 64 días</p> <p>Método de administración: Intramuscular</p> <p>Vehículo: Adyuvante de aluminio de Merck</p> <p>Formulación: Véase abajo</p>	<p>Estudio no.: Ref. 4.2.3.2: TT010260</p> <p>Ubicación en el dossier: M4, Vol. 1</p> <p>Se ajustó a las condiciones GLP: Si</p>
--	---	--

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

Formulaciones de la vacuna tetravalente contra el VPH y del placebo

<p>Ingredientes<sup>a</sup></p> <p>HPV 6/11/16/18</p> <p>Aluminio</p> <p>Cloruro de sodio</p> <p>L-histidina</p> <p>Polisorbato 80</p> <p><sup>a</sup>Preparados en agua inyectable</p>	<p>Vacuna tetravalente contra el VPH</p> <p>Lote # L-931225-003W002</p> <p>Concentración (µg/ml)</p> <p>160/160/80/160</p> <p>788</p> <p>18,700</p> <p>1,550</p> <p>150</p>	<p>Adyuvante de aluminio de control (placebo)</p> <p>Lote # L-931224-000F002</p> <p>Concentración (µg/ml)</p> <p>No aplicable</p> <p>900</p> <p>18,700</p> <p>1,550</p> <p>100</p>
---	---	--

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



2.6.7.4 Toxicidad de las dosis repetidas      Estudio no.: Ref. 4.2.3.2: TI010260 (cont.) (2/3)

Grupo de dosis	(Control) L-000931224		Dosis única <sup>a</sup> (L-000931225)		Tres dosis <sup>b</sup> (L-000931225)	
	H: 30	M: 30	H: 15	M: 15	H: 15	M: 15
Número de animales	0	0	0	0	0	0
Muertos o sacrificados moribundos						
Peso corporal (g, semana 1/semana 9)	20.4/23.9	24.3/28.6	-0.5 <sup>c</sup>	+0.4 <sup>c</sup>	-1.7 <sup>c</sup>	+0.3 <sup>c</sup>
Consumo de alimento (g/día, semana 1/semana 9)	5.4/5.2	5.6/5.5	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	1.8 <sup>c</sup>
Observaciones clínicas	-	-	-	-	-	-
Análisis de hematología	-	-	-	-	-	-
Análisis de bioquímica sérica	-	-	-	-	-	-
Peso de los órganos	-	-	-	-	-	-

H = hembra(s)  
 M = macho(s)  
 g = gramos

<sup>a</sup> Autopsia intermedia, después de 1 semana.

<sup>b</sup> Autopsia final ; después de 9 semanas.

<sup>c</sup> Porcentaje de cambio respecto al grupo de control.

- = sin hallazgos destacables.

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

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



2.6.7.4 Toxicidad de las dosis repetidas Estudio no.: Ref. 4.2.3.2: TT010260 (cont.) (3/3)

Grupo de dosis	(Control) L- 000931224		Dosis única (L-000931225)		Tres dosis (L-000931225)	
	H: 30	M: 30	H: 15	M: 15	H: 15	M: 15
Número de animales						
Hallazgos macroscópicos						
Ganglios linfáticos iliacos						
Aumento de volumen						
Autopsia intermedia (día 8 del estudio)	-	-	P	P	P	P
Autopsia final (día 64 del estudio)	-	-	P	P	P	P
Hallazgos histopatológicos						
Ganglios linfáticos						
Iliacos						
Hiperplasia						
Inguinales	11,1F	01,0F	15 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>
Hiperplasia						
Sitio de inyección	21,0F	11,0F	12 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>
Músculos cuádriceps						
Inflamación mixta	15,15F	15,15F	15 <sup>a</sup>	13	15 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>

- = sin hallazgos destacables.

F = presente (cambios relacionados con el tratamiento).

<sup>a</sup> Cambio relacionado con el tratamiento basado en su incidencia, intensidad o ambas.

<sup>b</sup> Autopsia intermedia (después de una sola dosis).

<sup>F</sup> Autopsia final (después de tres dosis).

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

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



2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal  
 Título del reporte: Estudio de toxicidad del desarrollo e inmunogenicidad tras la administración intramuscular en ratas, con evaluación después del destete (1/8)  
 Material de prueba: L-000931225

Diseño similar al ICH 4.1.2: Sí Diseño similar al ICH 4.1.3: Sí Especie/cepa: Rata/Sprague-Dawley Edad al inicio: ~ 5 semanas Fecha de la primera dosis: 28-abril-2003 Características especiales: Ninguna Nivel sin efectos adversos observados: Hembras F <sub>0</sub> : 4 dosis Generación F <sub>1</sub> : 4 dosis	Duración de la administración: 5 y 2 semanas antes del apareamiento, día 6 de la gestación y día 7 de la lactancia; o bien día 6 de la gestación y día 7 de la lactancia Día del apareamiento: Día 0 de la gestación Día de la cesárea: Día 21 de la gestación Método de administración: Intramuscular Volumen de la dosis: 250 µl por cuadriceps (500 µl por rata por dosis) Vehículo: Solución salina amortiguada con fosfato, adyuvante de aluminio de Merck Formulación: Véase abajo Camadas recortadas/no recortadas: Recortadas a 4 por sexo por camada	Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 Ubicación en el dossier: M4, Vols. 1-3 Se ajustó a las condiciones GLP: Sí
--	--	---

ICH = Comisión Internacional de Armonización

MERCK SHARP & DOHME (Argentina) Inc.  
 José Berone  
 Aprobado

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



2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal  
 Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 (cont.) (2/8)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 Jose M. Ferrone  
 Aprobado

Formulaciones de la vacuna tetravalente contra el VPH y del placebo

Ingrediente <sup>a</sup>	Vacuna tetravalente contra el VPH Lote # L-000931225-001S003	Ayudante de aluminio de control (placebo) Lote # L-000931224-000F004
	Concentración (µg/ml)	Concentración (µg/ml)
HPV 6/11/16/18	40/80/80/40	No aplicable
Aluminio	450	450
Cloruro de sodio	18,700	18,700
Borato de sodio	70,000	70,000
L-histidina	1,550	1,550
Polisorbato 80	100	100
<sup>a</sup> Preparados en agua inyectable		

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



**2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal**

Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 (cont.) (3/8)

Hembras F <sub>0</sub> :	Grupo de control 1 (SSA)	Grupo de control 2 (AAM)	Grupo 1 con vacuna (2 dosis)	Grupo 2 con vacuna (4 dosis)
No. de hembras apareadas	44	44	44	44
No. de gestantes al momento de la cesárea	20	21	22	20
No. de gestantes que dieron a luz naturalmente	22 <sup>a</sup>	22	22	21
No. muertas o sacrificadas moribundas	0	0	0	1
No. que abortó o con resorción total de la camada	0	0	0	0
Observaciones clínicas	-	-	-	-
Observaciones de la autopsia	-	-	-	-
Peso corporal durante la gestación (% <sup>a</sup> )	145	146	-2.7	-1.4
Peso corporal durante la lactancia (% <sup>a</sup> )	24	32	-34	-9.4
Consumo de alimento durante la gestación (% <sup>b</sup> )	29	31	-	-
Consumo de alimento durante la lactancia (% <sup>b</sup> )	57	58	-	-
No. medio de cuerpos lúteos	16.7	16.7	16.6	16.3
No. medio de implantaciones	15.9	15.9	15.7	15.3
% medio de pérdidas alrededor de la fecha de implantación (MC)	4.5	4.7	5.1	5.9
Duración media de la gestación (días)	22.1	22.1	22.4	22.3
Parto anormal	-	-	-	-

<sup>a</sup> Los valores de control son la media de los aumentos absolutos del día 6 al 21 de la gestación o del día 0 al 21 de la lactancia. Los valores de los grupos con tratamiento son el cambio porcentual respecto al Control 2.

<sup>b</sup> Los valores de control son el consumo promedio de alimento de las madres, medido el día 20 de la gestación o 12 de la lactancia. Los valores de los grupos con tratamiento son el cambio porcentual respecto al Control 2.

MC = media de la camada; SSA = solución salina amortiguada; AAM = adyuvante de aluminio de Merck (placebo de control).  
- = sin hallazgos destacables.

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

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



2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal  
 Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 (cont.) (4/8)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.  
 Buenos Aires, 1996

	Grupo de control		Grupo de control 2 (AAM)	Grupo 1 con vacuna (2 dosis)	Grupo 2 con vacuna (4 dosis)
	1 (SSA)				
<b>Camadas (hembras sometidas a cesárea):</b>					
No. de fetos vivos por hembra gestante	15.4		15.3	14.8	14.7
% medio de resorpciones/implantaciones (MC)	3.2		3.6	3.4	4.0
% medio de fetos muertos/implantaciones (MC)	0		0	1.9	0
% medio de pérdidas posteriores a la implantación (MC)	3.2		3.6	5.3	4.0
Peso corporal fetal medio (g, hembras/machos, MC)	4.79/5.11		4.84/5.15	4.84/5.11	4.83/5.10
Media de la proporción entre sexos (% machos, MC)	47		49	50	47
Anomalías fetales:					
Externas macroscópicas	-		-	-	-
Anomalías viscerales	-		-	-	-
Anomalías esqueléticas	-		-	-	-
MC = media de la camada; SSA = solución salina amortiguada; AAM = adyuvante de aluminio de Merck (placebo de control). - = sin hallazgos destacables.					

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



2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal

Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 (cont.) (5/8)

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

	Grupo de control 1 (SSA)	Grupo de control 2 (AAM)	Grupo 1 con vacuna (2 dosis)	Grupo 2 con vacuna (4 dosis)
<b>Camadas F<sub>1</sub> (antes del destete):</b>				
No. de camadas evaluadas	22	22	22	21
No. medio de crías vivas por camada el día posnatal 0	15.2	15.4	14.5	16.0
% medio de crías muertas por camada el día posnatal 0 (MC)	1.4	0.5	0.8	0.6
% medio de muertes de crías los días posnatales 1 a 3 (MC)	0.5	0	0.9	3.0
% medio de muertes de crías los días posnatales 4 a 21 (MC)	0.6	1.7	1.1	1.8
Peso corporal de las crías el día posnatal 0 (g, hembras/machos)	6.04/6.43	5.85/6.22	6.11/6.47	5.99/6.33
Peso corporal de las crías el día posnatal 21 (g, hembras/machos)	51.5/53.2	52.0/53.5	52.8/54.6	53.1/55.2
Media de la proporción entre sexos (% machos, MC)	56	53	47	45
Observaciones clínicas de las crías	-	-	-	-
MC = media de la camada; SSA = solución salina amortiguada; AAM = adyuvante de aluminio de Merck (placebo de control). - = sin hallazgos destacables.				

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



2.6.7.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: Efectos sobre el desarrollo embrionario y fetal  
 Estudio no.: Ref. 4.2.3.5.2: TT037030 (cont.) (6/8)

Machos F <sub>1</sub> (después del destete):	Grupo de control	Grupo de control	Grupo 1 con	Grupo 2 con
	1 (SSA)	2 (AAM)	vacuna (2 dosis)	vacuna (4 dosis)
No. evaluados después del destete	44	44	44	42
No. muertos o sacrificados moribundos	0	0	0	0
Observaciones clínicas	-	-	-	-
Cambio en el peso corporal (%a)	371	372	-3.0	-1.9
Media de edad a la separación del prepucio (días)	47.0	46.8	46.3	46.0
Función sensorial	-	-	-	-
Actividad motora	-	-	-	-
Aprendizaje y memoria	-	-	-	-
No. medio de días antes del apareamiento (periodos de 4 días)	1.33	1.10	1.14	1.29
Porcentaje de machos fértiles	100	100	100	100

\* Los valores de control son la media de los aumentos absolutos de la semana 1 a la 8 después del destete. Los valores de los grupos con tratamiento son el cambio porcentual respecto al Control 2.  
 SSA = solución salina amortiguada; AAM = adyuvante de aluminio de Merck (placebo de control).  
 -- = sin hallazgos destacables.

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

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

