



- VAQTA (Certificado 46.210)

Vacuna anti-hepatitis A inactivada (Antígeno del Virus de la Hepatitis A)

- ZOSTAVAX – actualmente en registro bajo expediente 1896-07-5

Vacuna con virus vivos ATENUADOS (Oka/ Merck) del herpes Zoster.

Por otra parte, informamos las solicitudes de registro, a presentarse próximamente, de vacunas elaboradas en la planta de referencia:

- VARIVAX

Vacuna a virus vivos contra la varicela.

- PROQUAD (Formulación Refrigerada)

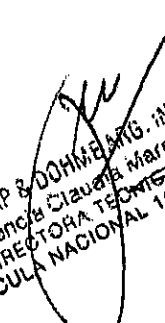
Vacuna contra el virus de la varicela, rubeola, parotiditis y sarampión a virus vivo.

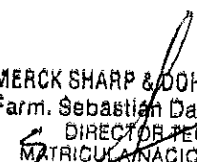
A tal efecto, adjuntamos la siguiente documentación:

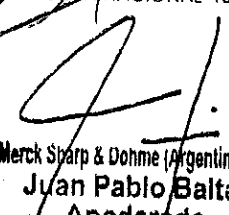
- Comprobante del pago del arancel.
- Copia del certificado de inscripción de establecimiento otorgado por ANMAT a Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
- Copia de la Disposición 5141 del 08-Sep-2010 que certifica la Buenas Prácticas de Fabricación y control en los términos de la Disposición ANMAT N° 705/5 de la planta de referencia.
- Copia del certificado de Buenas Prácticas de Fabricación de Merck Sharp & Dohme Corp - EEUU, emitido por la FDA
- Listado de formas farmacéuticas que se elaboran en la misma.
- Listado de principios activos que se manipulan en la misma.
- Listado de formas farmacéuticas que se pretenden importar.
- Participación de Terceros.
- Site Master File de la planta Merck Sharp & Dohme Corp, EEUU – Planta Elaboradora de vacunas

Sin otro particular, saludamos muy atentamente,


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claustra Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darlo Goldentru
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Juan Pablo Baltar
Apoderado

Nómina de países donde la vacuna se encuentra registrada

- Argentina
- Aruba
- Austria
- Bosnia
- Camerún
- Chile
- Costa Rica
- Curazao
- Dinamarca
- Ecuador
- El Salvador
- Francia
- Grecia
- Honduras
- Italia
- México
- Nueva Zelanda
- Nigeria
- Paraguay
- Rumania
- Singapur
- España
- Taiwan
- Emiratos Árabes Unidos
- Uruguay
- EMA
- Armenia
- Australia
- Bélgica
- Bulgaria
- Canadá
- Colombia
- Croacia
- República Checa
- República Dominicana
- Egipto
- Finlandia
- Alemania
- Guatemala
- Israel
- Malasia
- Holanda
- Nicaragua
- Panamá
- Portugal
- Rusia
- Sudáfrica
- Suiza
- Tailandia
- Reino Unido
- USA


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


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

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

1) INTRODUCCIÓN GENERAL

Composición Cual-cuantitativa:

Cada dosis de vacuna de 0,5 ml contiene:

Componente	Cantidad por dosis de 0.5 ml
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 6	20 µg
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 11	40 µg
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 16	40 µg
Partículas Parecidas a virus de papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 18	20 µg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg
Cloruro de sodio	9.56 mg
L-histidina	0.78 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyectables	c.s.

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

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

1.1 Acerca de la vacuna

El principio activo esta compuesto por cuatro gránulos de productos monovalentes adsorbidos (PMAG), uno para cada uno de los cuatro tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano, tipos 6, 11, 16, 18 . Los componentes activos de cada granel de producto monovalente adsorbido son las partículas parecidas a virus (PPV) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (L1) para ese tipo específico de VPH. L1 es la principal proteína estructural de la cápside del virus del papiloma humano.

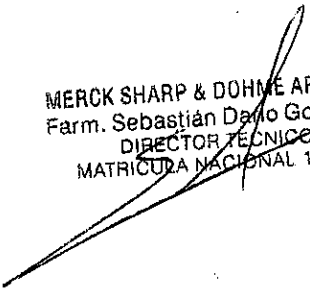
1.2 Nomenclatura

Los papilomas virus, que son virus pequeños de ADN icosaédricos no encapsulados, se clasifican según la homología de la secuencia de su proteína L1. El polipéptido L1 de la cápside de cada uno de los cuatro tipos que constituyen la vacuna se expresa en una fermentación por separado de un inóculo semilla recombinante de la levadura de panadería, *Saccharomyces cerevisiae*, y se autoensambla para formar las partículas parecidas a virus, que semejan la estructura de la cápside de los viriones naturales. Las partículas parecidas a virus de un tipo determinado de VPH se purifican para producir el producto acuoso final monovalente (PAF). A continuación, el producto acuoso final monovalente se adsorbe en un adyuvante, el sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, para preparar el granel de producto monovalente adsorbido (PMAG).

1.3 Estructura

Los viriones naturales del papiloma virus tienen una simetría icosaédrica, consistente en 72 pentámeros de la proteína L1. Los viriones naturales son casi esféricos, con un diámetro aproximado de 60 nm. Las partículas parecidas a virus bien formadas semejan la estructura de la cápside de los viriones. El Tipo 16, que se muestra de manera esquemática en la Figura 1, ilustra el ensamblado de las proteínas L1 individuales para formar capsómeros (pentámeros), y de los capsómeros para formar partículas parecidas a virus. La estructura de tipo cristalino de la proteína L1 de las partículas parecidas a virus del tipo 16, que contiene 12 capsómeros

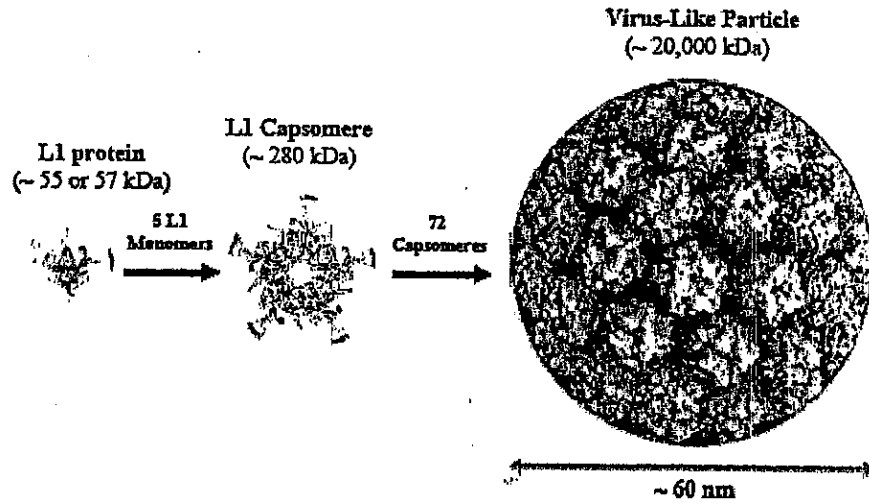

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Danilo Goldentel
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

47

("partículas parecidas a virus pequeñas") fue dilucidada por X. S. Chen y cols. La imagen empleada para representar la partícula parecida a virus está tomada de Y. Modis y cols.

Figura 1
Representación esquemática de la partícula parecida al virus de VPH.



1.4 Propiedades generales

Las partículas parecidas a virus del principio activo son de alta pureza; la proteína relacionada con L1 comúnmente representa 98% o más de las proteínas totales en el caso de los tipos 6, 11 y 16 y 95% o más en el caso del tipo 18. Prácticamente todas las proteínas L1 están presentes como partículas parecidas a virus bien formadas.

Los epítomos neutralizantes son las estructuras críticas más destacada de las partículas parecidas a virus en cuanto a la función y la actividad inmunológica. La inmunización con la vacuna recombinante contra el VPH desencadena la producción de anticuerpos que se unen a dichos epítomos y neutralizan al virus. Además, se ha demostrado que un subgrupo de anticuerpos monoclonales que se unen a estos epítomos son neutralizantes y compiten efectivamente con los anticuerpos del suero positivo para VPH, lo cual indica que las interacciones entre los epítomos y el sistema inmunitario son los factores clave que contribuyen a la eficacia de la vacuna.

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Aprobado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

PRINCIPIO ACTIVO

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRINCIPIO ACTIVO.

2.1 Elaborador

Todas las operaciones de manufactura a granel de la Vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18) se realizan en el Edificio 60 en la siguiente ubicación:

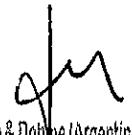
Sumneytown Pike
P. O. Box 4
West Point, Pennsylvania 19486-0004
Estados Unidos

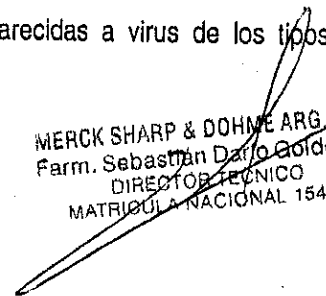
2.2 Descripción del proceso de manufactura del principio activo y controles del proceso

El proceso de fabricación del granel de producto monovalentes adsorbidos de VPH adsorbido a granel, que se esboza en la Figura 2, y consta de dos pasos principales: 1) fermentación y cultivo de suspensión celular de levadura recombinante y 2) purificación de las partículas parecidas a virus y adsorción de las partículas parecidas a virus purificadas en el adyuvante a base de aluminio para formar el granel de producto monovalente adsorbido.

Las partículas parecidas a virus se generan por un proceso de fermentación, que consiste en una fermentación a una escala de 200 litros para expandir el inóculo semilla de trabajo, y una producción de fermentación a una escala de 3000 litros para aumentar todavía más la masa celular y producir las partículas parecidas a virus para su obtención y purificación. Las células que contienen las partículas parecidas a virus se recolectan por microfiltración para producir la suspensión celular, que se congela y envasa para su almacenamiento.

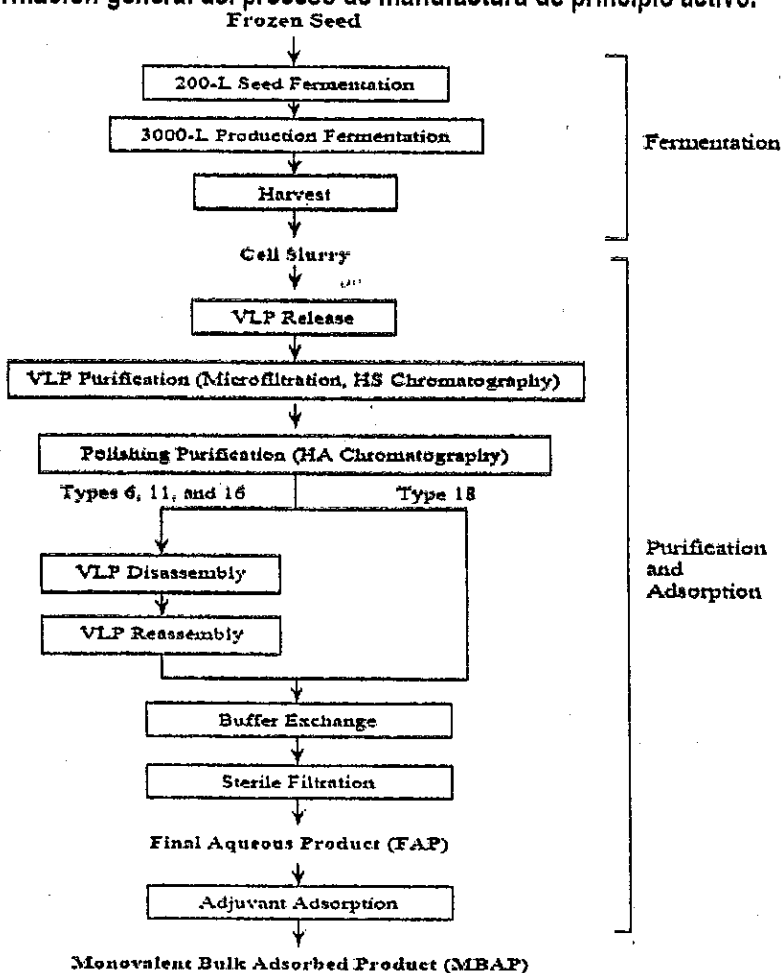
El proceso de purificación se inicia descongelando la suspensión celular congelada y liberando las partículas parecidas a virus de las células de levadura mediante homogeneización. Las partículas parecidas a virus se purifican mediante filtración con membranas de flujo cruzado y dos pasos de cromatografía. Las partículas parecidas a virus de los tipos 6, 11 y 16 se


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULACIÓN NACIONAL 15436

desensamblan usando ditioneitol (DTT) y se vuelven a ensamblar para mejorar la estabilidad del producto. Las partículas parecidas a virus del tipo 18 no necesitan desensamblarse y volver a ensamblarse porque intrínsecamente están bien formadas y son estables. Los pasos finales del proceso de purificación para los cuatro tipos son un intercambio en buffer y la filtración estéril, para obtener el producto acuoso final. A continuación, el producto acuoso final de cada tipo se adsorbe en el adyuvante (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) para producir el granel de producto monovalente adsorbido. (PMAG).

Figura 2
Información general del proceso de manufactura de principio activo.



2.2.1 Fermentación y cultivo

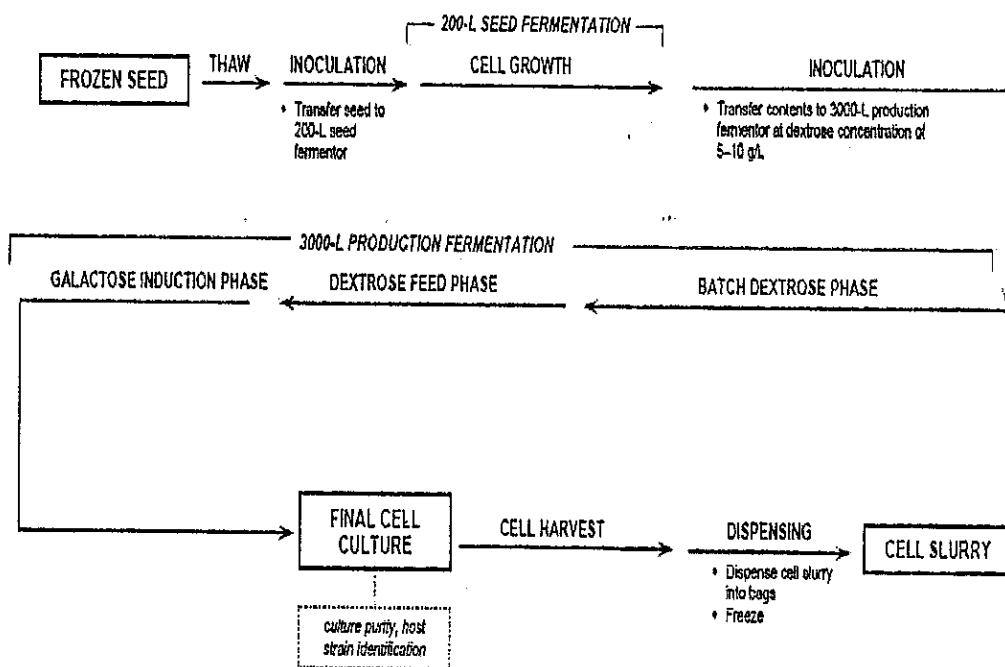
La Figura 3 presenta una panorámica de los procesos de fermentación y cultivo para los cuatro tipos de VPH. Después de esterilizar el medio, se hacen adiciones a la fermentadora a través

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

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

de líneas de transferencia de tubería rígida esterilizadas con vapor, o bien a través de tuberías desechables esterilizadas, conectadas a una válvula de entrada. El material se transfiere entre los recipientes fijos a través de líneas de transferencia de tubería rígida esterilizadas con vapor, y la suspensión celular se envasa en una campana de flujo laminar de Clase 10.000. Los ensayos de control analítico se muestran en los puntos correspondientes de muestreo. Los buffers, soluciones y otras materias primas que se emplean en la fermentación se describen en otra sección.

Figura 3
 Proceso de fermentación y cultivo.



2.2.2 Purificación y adsorción.

Los procesos de purificación y adsorción son idénticos para los tipos 6, 11 y 16 de VPH. Para la purificación y adsorción del tipo 18 se sigue un proceso ligeramente diferente. Las figuras 3, 4, 5 y 6 muestran los diagramas de flujo de los procesos para los tipos 6, 11 y 16, y las figuras 7, 8, 9 y 10 muestran los diagramas de flujo de los procesos para el tipo 18. Los

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

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

ensayos de control analítico se presentan en los puntos correspondientes de muestreo. Los buffers, soluciones y otras materias primas que se emplean en la fermentación se describen en otra sección.

Figura 4
Liberación de las partículas parecidas a virus de los tipos 6, 11 y 16.

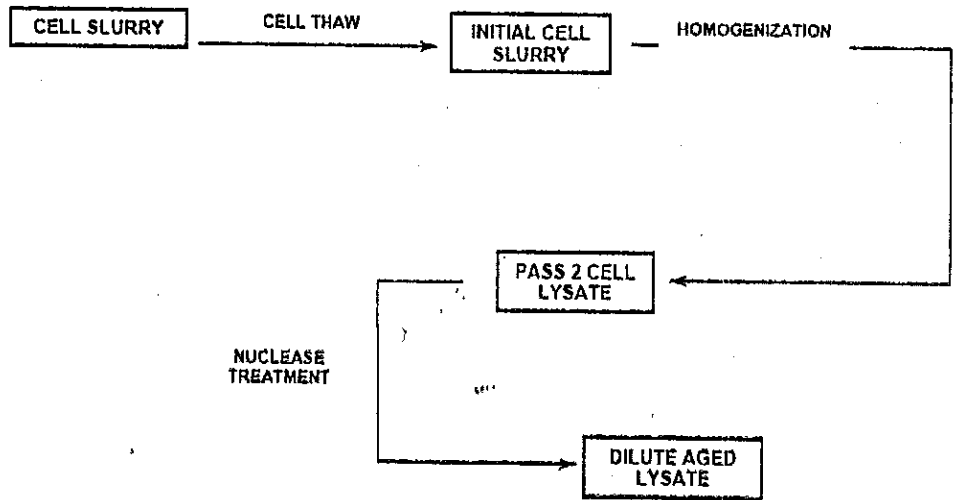
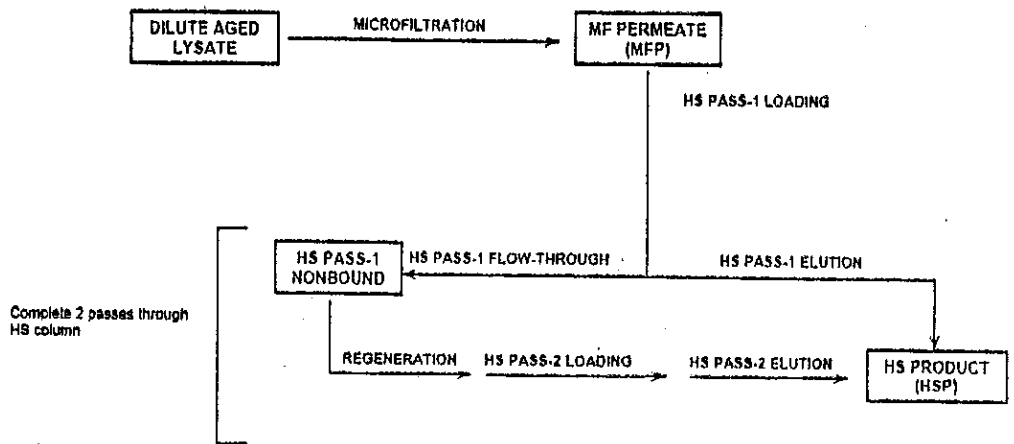


Figura 5
Microfiltración y cromatografía HS de los tipos 6, 11 y 16.



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

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

Figura 6
 Cromatografía con hidroxapatita (HA) de los tipos 6, 11 y 16, reensamblado de las PPV e intercambio de buffer.

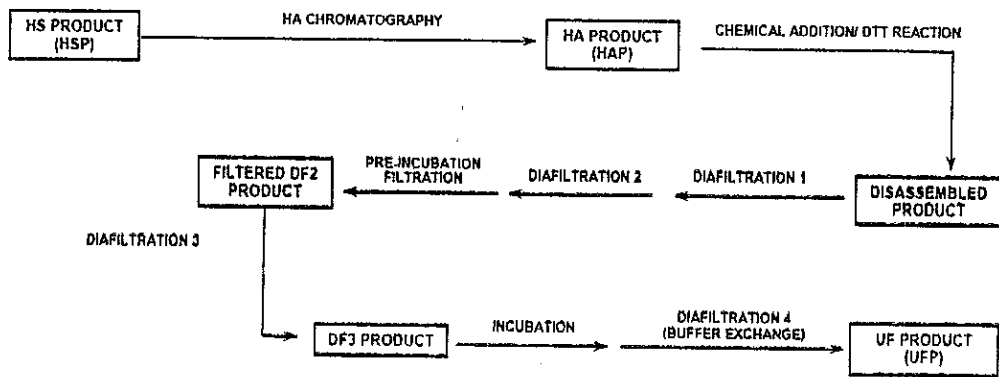
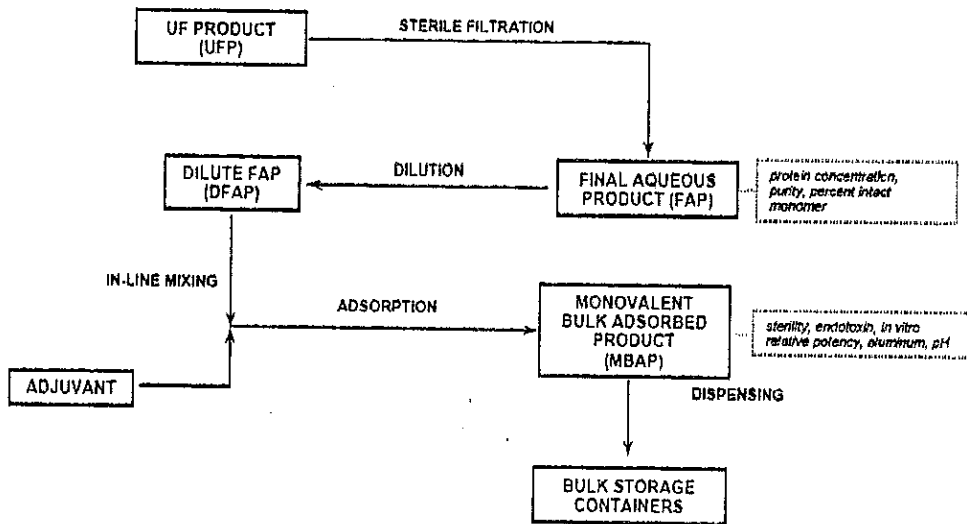


Figura 7
 Filtración estéril y adsorción en el adyuvante de los tipos 6, 11 y 16.



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

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

