

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. District of Columbia, United States of America
2. This public document has been signed by NAZHA BENCHALN
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
NAZHA BENCHALN, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 8 day of MAY 2014
7. by Secretary of the District of Columbia
8. No. 297571
9. Seal/Stamp



10. Signature:

Cynthia Brock-Smith

Cynthia Brock-Smith

MERCK SHARR & FOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

BEAT
TRAMP
INDOLE 1°
FRANCE
INDOCH

ARTURO BARRERA
#07180

2014

HORTIGUERA
FOLIO 209
MESA DE ENTRADES

Merck Sharp & Dohme Corp.
WP37A-104
P.O. Box 4
West Point, PA 19486



May 05, 2014

Declaration

Gardasil™ [Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Recombinant Vaccine]

Dear Sir or Madam:

Merck Sharp and Dohme Corp. (Merck) certifies that the stoppers used to manufacture Gardasil™ [Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Recombinant Vaccine] are compliant with the testing requirements described in the United States Pharmacopeia (USP) chemical test chapter *Elastomeric Closures for Injection, Biological Tests <381>*. The stoppers (West 4432/50) are manufactured by West Pharmaceutical Services (West). The elastomeric compound used to manufacture the stoppers was tested in accordance with the USP for *in vitro* and *in vivo* toxicity by NAMSA Laboratory, a subcontractor of West. The elastomeric compound was tested for *in vitro* biocompatibility based on International Organization for Standardization (ISO) 10993: Biological Evaluation of Medical Devices, Part 5: Tests for Cytotoxicity: *in vitro* methods guideline. ISO 10993 is equivalent to USP general test chapter *Biological Reactivity Tests, In Vitro <87>*, a required test within USP <331>. Merck reviewed the *In vitro <87>* testing results provided by West/NAMSA and the data were satisfactory. In addition, the elastomeric compound was tested for USP systemic toxicity in mouse and USP intracutaneous toxicity in rabbit according to USP general test chapter *Biological Reactivity Tests, In Vivo <88>*. Merck reviewed the *In Vitro <88>* testing results provided by West/NAMASA and the data were satisfactory.

Merck does not have a contract with West that includes the use of the NAMSA testing laboratory. Merck has reviewed West's GMP standard operating procedures and has concluded they adhere to relevant industry guidelines and are acceptable to Merck.

Sincerely,

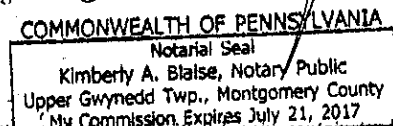
Mic McGoldrick
Associate Director
215-652-9917
mic_mcgoldrick@merck.com

Commonwealth of Pennsylvania
County of Montgomery

Sworn and subscribed to before me this

5 day of May, 2014
Kimberly A. Blaise

Notary Public



Information and documents hereon are confidential, trade secrets, or privileged, or confidential information, which is the property of Merck Sharp & Dohme Corp. and government agencies are not authorized to make public without written permission from Merck Sharp & Dohme Corp.

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

Argentinian



INCO
FAN
IN

BARROSO
REPUBLICA
F-193 CAP. FED.
F-194 CAP. FAS.
FPOBA N° 1234

I Certify That This is An
Original Document

District of Columbia: SS

Subscribed and sworn to before me, in my presence,
this 7th day of March, 2014

by
Kazha Benchein, Notary Public
My Commission Expires January 31, 2015





COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina

Ley 20.305

ACTUACION PROFESIONAL

TRADUCCIÓN PÚBLICA: DECLARACIÓN

APOSTILLA

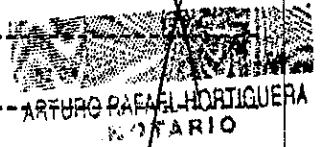
Esta Apostilla no es válida para su utilización dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones. Ella certifica únicamente la autenticidad de la firma y el carácter en que actúa la persona que firmó el documento público y, cuando corresponde, la identidad del sello o la estampilla que lleva dicho documento público. Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se emitió.

APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de Norteamérica.
- 2. Este documento público ha sido firmado por Nazha Benchaln.
- 3. quien actuó en su carácter de Escribano Público del Distrito de Columbia.
- 4. lleva el sello de Nazha Benchaln, Escribano Público del Distrito de Columbia.

Certificado

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el ocho de mayo de 2014.
- 7. por el *Secretario del Distrito de Columbia*
- 8. N° 297571
- 9. Sello (se observa una oblea redonda dorada en relieve que dice: Distrito de Columbia).
- 10. Firma: Se observa una firma que dice Cynthia Brock-Smith y la aclaración impresa abajo, que repite: Cynthia Brock-Smith.



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

1090
PUBLICA
CAP. FED.
CAP. FED.
N° 1223



En una hoja con membrete de Merck Sharp & Dohme Corp -
WP37A-104 - P.O.Box 4 - West Point, PA 19486, se lee lo siguiente:

Mic McGoldrick - Director Adjunto - Vacunas - CMC -----

5 de mayo de 2014 -----

Declaración -----

**Gardasil™ [Vacuna recombinante y cuadrivalente contra el
papiloma virus humano (tipos 6, 11, 16 y 18)]** -----

Estimado señor o señora: -----

Merck Sharpe & Dohme Corp. (Merck) certifica que los tapones empleados para fabricar Gardasil™ [Vacuna recombinante y cuadrivalente contra el papiloma virus humano (tipos 6, 11, 16, y 18)] cumplen con los requisitos de análisis descritos en el capítulo de análisis químicos *Cierres de elastómero para inyectables, pruebas biológicas <381>* de la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Los tapones (West 4432/50) son fabricados por West Pharmaceutical Services (West). El compuesto de elastómero empleado para fabricar los tapones fue analizado de acuerdo con la USP por NAMSA Laboratory, un subcontratista de West, a fin de evaluar la toxicidad *in vitro* e *in vivo*. El compuesto de elastómero fue analizado para evaluar su biocompatibilidad *in vitro* basándose en la Norma 10993 de la International Organization for Standardization (ISO): Evaluación Biológica de los Dispositivos Médicos, Parte 5: Pruebas de Citotoxicidad: guía de métodos *in vitro*. La ISO 10993 es equivalente al capítulo de pruebas generales de la USP *Pruebas Biológicas de Reactividad, In Vitro <87>*, una



COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina


Ley 20.305

ACTUACION PROFESIONAL

prueba exigida en la USP <331>. Merck revisó los resultados de las pruebas *in vitro* <87> suministrados por West/ NAMSA y los datos eran satisfactorios. Además, el compuesto de elastómero fue analizado para determinar la toxicidad sistémica según la USP en ratones, y la toxicidad intracutánea según la USP en conejos, de acuerdo con el capítulo de pruebas generales de la USP *Pruebas Biológicas de Reactividad, In Vivo* <88>. Merck revisó los resultados de las pruebas *in vitro* <88> proporcionados por West/ NAMSA y los datos fueron satisfactorios.

Merck no celebró ningún contrato con West que incluya el uso del laboratorio de análisis NAMSA. Merck revisó los procedimientos operativos estándar sobre Buenas Prácticas de Fabricación de West, y llegó a la conclusión que cumplían con las pautas pertinentes de la industria, y que son aceptables para Merck.

Atentamente,

Figura una firma ilegible. 
ARTURO RAFAEL HORTIGUERA

Aclaración: Mic McGoldrick - Director Adjunto - 215-652-9917
mic_mcgoldrick@merck.com

La información y los datos que aquí se presentan contienen secretos comerciales, o es información privilegiada o confidencial de propiedad de Merck Sharp & Dohme Corp. Los organismos gubernamentales no están autorizados a hacerlos públicos sin permiso por escrito de Merck Sharp & Dohme Corp.

Mancomunidad de Pensilvania

Condado de Montgomery

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

1000
FARMACIA
CAP. F.E.O.
N° 1226



Juró y firmó ante mí este 5º día de mayo de 2014. -----

Sigue luego una firma que dice: Kimberly A. Blaise, y abajo, impreso se lee: Escribana Pública. -----

Sobre la izquierda, abajo, se observa un sello rectangular en tinta negra en el cual se lee: Mancomunidad de Pensilvania - Sello Notarial - Kimberly A. Blaise, Escribana Pública. Upper Gwynedd Twp., Condado de Montgomery. Mi autorización vence el 21 de julio de 2017.-----

En el reverso del documento figura una certificación:-----

Certifico que este es un documento original. Sigue luego una firma ilegible. -----

Distrito de Columbia: Declaración Jurada. -----

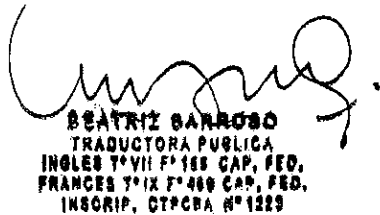
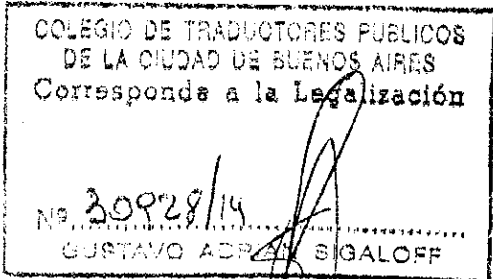
Firmó y juró ante mí, en mi presencia, este 7º día de Mayo de 2014. -----

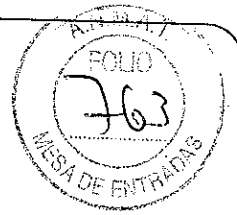
por: (Firma ilegible) Nazha Benchaln - Escribano Público -----

Mi autorización vence el 31 de enero de 2015. -----

Se observa a continuación un sello redondo en relieve en el cual se lee: Nazha Benchaln - Escribano Público - Distrito de Columbia.-----

ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma español, del documento adjunto en idiomas Inglés y francés, que tengo ante mí, y al cual me remito, en Buenos Aires, a los veintisiete días del mes de mayo de 2014. -----

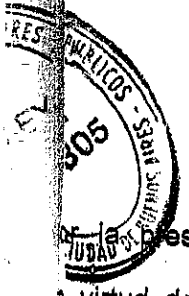




COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305

LEGALIZACIÓN



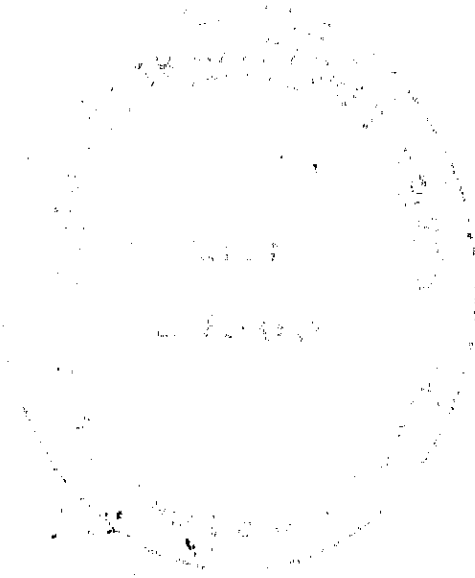
Presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc.d) de la ley 20.305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

del/a Traductor/a Público/a, **BARROSO, BEATRIZ**

que obran en los registros de esta Institución en el folio **480** del Tomo **9** en el idioma **FRANCÉS**
166 **7** **INGLÉS**

Legalización Número: **30928**

Buenos Aires, 27/05/2014



[Signature]
MARCELO F. SIGALOFF
Gerente de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires



MAYO 2014

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control Interno: 20496330928



Av. Corrientes 1834 - C1045AAN - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - 4373-7173 y líneas rotativas

[Signature]

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA PROFESIONAL 15486

THE COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Sworn translators association of the city of Buenos Aires) pursuant to 20305 act, section 10, subsection d, hereby certifies that the signature and the seal on the translation attached hereto match the signature and seal of the Sworn Translator (Traductor Público) in our files.

THIS CERTIFICATION IS NOT VALID WITHOUT THE PERTINENT CONTROL STAMP ON THE LAST PAGE OF THE TRANSLATION ATTACHED HERETO.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre de Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions que lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Con la presente il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Collegio dei Traduttori Giurati della Città di Buenos Aires) ai sensi della facoltà conferitagli dall'articolo 10, comma d), della Legge 20.305, CERTIFICA, esclusivamente, la firma ed il timbro del Traductor Público (Traduttore Giurato), apposti in calce alla qui unita traduzione, in conformità alla firma ed al timbro depositati nei propri registri.

LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL'ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições, de conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do Traductor Público (Tradutor Público) que subscreve a tradução anexa conferem com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta Instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ SERÁ CONSIDERADA VÁLIDA COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO

BEGLAUBIGUNG. Der COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der Vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires), kraft der Befugnisse, die ihr nach Artikel 10, Abs.d) des Gesetzes 20.305 zustehen, bescheinigt hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des Traductor Público (Vereidigten Übersetzers), die in den Registern dieser Institution hinterlegt worden sind.

DIESE BEGLAUBIGUNG IST NICHT GÜLTIG OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG.

CERTIFICO QUE LA ATESTACION CORRESPONDIENTE A ESTA FOTOCOPIA SE FORMALIZA EN EL FOLIO DE ACTUACION NOTARIAL N° EAA09037730
VICENTE LOPEZ PCIA. BS. AS. 29-MAYO-2014
ARTURO RAFAEL VORTIGUERA
NOTARIO



CERTIFICACIÓN DE REPRODUCCIONES

EAA09037736

HORTIGUERA

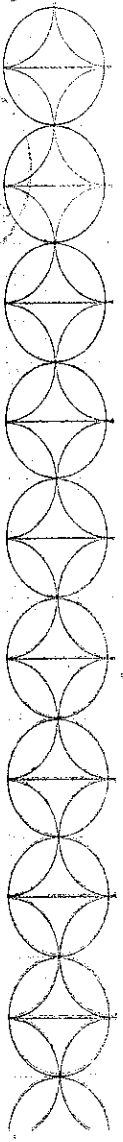


1 **CERTIFICO** que el documento adjunto que consta de CINCO fojas que lleva
 2 mi sello y firma, es copia fiel de su original, que tengo a la vista, doy fe.- Regis-
 3 tro número 33 del Distrito de Vicente López. Lugar y fecha: Vicente López,
 4 Provincia de Buenos Aires, veintinueve de Mayo dos mil catorce.-

5
6
7
8
9
10

ARTURO RAFAEL HORTIGUERA
NOTARIO

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15435



EAA09037736



STUDY TITLE:

CYTOTOXICITY STUDY USING THE ISO ELUTION METHOD

(IX MEM Extract)

TEST ARTICLE:

1816 Gray

IDENTIFICATION NO.:

1816 Gray

TEST FACILITY:

**NAMSA
2261 Tracy Road
Northwood, OH 43619-1397**

SPONSOR:

**WENDY MARQUARDT
WEST PHARMACEUTICAL SERVICES
101 GORDON DRIVE
PO BOX 645
LIONVILLE, PA 19341**

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

NAMSA

**Ensuring Medical Device
Safety and Compliance™**

Corp. Hdqtrs: 2201 Tracy Road, Northwood, OH 43619-1397 / 419.866.9455 / Fax 419.866.2254
3400 Gobb International Blvd., Kansas, GA 30151-7801 / 770.427.3101 / Fax 770.426.6682
8 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3288
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

1003U

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

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

TABLE OF CONTENTS



SUMMARY 3

INTRODUCTION 4

MATERIALS 4

METHODS 5

RESULTS 6

CONCLUSION 6

RECORD STORAGE 6

TABLE
I - REACTIVITY GRADES FOR ELUTION TESTING 7

ghu

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15430

NAMSA

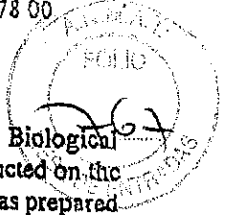
Ensuring Medical Device
Safety and Compliance

Corp. Hdqts: 2281 Tracy Road, Norwood, OH 43018-1397 / 419.666.9485 / Fax 419.666.2954
3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7801 / 770.427.3101 / Fax 770.426.5692
8 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is received pending NAMSA's written approval.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15430

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15430



SUMMARY

An *in vitro* biocompatibility study, based on the International Organization for Standardization 10993: Biological Evaluation of Medical Devices, Part 5: Tests for Cytotoxicity: *in vitro* Methods guidelines, was conducted on the test article, 1816 Gray, to determine the potential for cytotoxicity. A single extract of the test article was prepared using single strength Minimum Essential Medium supplemented with 5% serum and 2% antibiotics (1X MEM). This test extract was placed onto three separate confluent monolayers of L-929 mouse fibroblast cells propagated in 5% CO₂. Three separate monolayers were prepared for the reagent control, negative control and for the positive control. All monolayers were incubated at 37°C in the presence of 5% CO₂ for 48 hours. The monolayer in the test, reagent control, negative control and positive control wells was examined microscopically at 48 hours to determine any change in cell morphology.

Under the conditions of this study, the 1X MEM test extract showed no evidence of causing cell lysis or toxicity. The 1X MEM test extract met the requirements of the test since the grade was less than a grade 2 (mild reactivity). The reagent control, negative control and the positive control performed as anticipated.

Study and Supervisory

Personnel:

- Michelle Weingate-Furiate, BA
- Anthony M. Jackson, BA
- Jan L. Koenker, BS, MS
- Ryan S. Webb, BS
- Jennifer N. Moritz, BA
- Laura L. Tasse, BS, ALAT
- Suzanne E. Brinacombe
- Claire E. Chmura, B.S

Approved by:

Cherie M. McCoy for
Joshua D. Moninger, BS
Technical Reviewer

4/28/02
Date Completed

/dt
MS

[Handwritten signature]

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

NAMSA

Ensuring Medical Device
Safety and Compliance™

Corp. Hdqtrs: 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43618-1387 / 419.866.8455 / Fax 419.886.2954
2400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7801 / 770.427.3101 / Fax 770.426.5882
8 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.991.3110 / Fax 949.951.3280
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written permission.

[Handwritten signature]
Jose Norberto
Agüero

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

METHODS



Test System Management:

L-929, mouse fibroblast cells, (ATCC CCL 1, NCTC Clone 929, of strain L, or equivalent source) were propagated and maintained in open wells containing single strength Minimum Essential Medium supplemented with 5% serum and 2% antibiotics (1X MEM) in a gaseous environment of 5% carbon dioxide (CO₂). For this study, 10 cm² wells were seeded, labeled with passage number and date, and incubated at 37°C in 5% CO₂ to obtain confluent monolayers of cells prior to use. Aseptic procedures were used in the handling of the cell cultures following approved NAMSA Standard Operating Procedures.

Experimental Procedure:

Triplicate culture wells were selected which contained a confluent cell monolayer. The growth medium contained in triplicate cultures was replaced with 2 ml of the test extract. Similarly, triplicate cultures were replaced with 2 ml of the reagent control, negative control and the undiluted and each titer of the positive control. Each well was labeled with the corresponding lab number, replicate number, dilution (as applicable) and the dosing date. The wells were incubated at 37°C in 5% CO₂ for 48 hours.

Following incubation, the cultures were examined microscopically (100X) to evaluate cellular characteristics and percent lysis.

Evaluation Criteria:

The confluency of the monolayer was recorded as (+) if present and (-) if absent. In addition, the color of the test medium was observed and compared to the negative control medium. A color shift toward yellow was associated with an acidic pH range and a color shift toward magenta to purple was associated with an alkaline pH range. Each culture well was evaluated for percent lysis and cellular characteristics using the following criteria:

Grade	Reactivity	Observations	
0	None	Discrete intracytoplasmic granules	No lysis
1	Slight	Not more than 20% of the cells are round, loosely attached, and without intracytoplasmic granules	Not more than 20% lysis
2	Mild	Not more than 50% of the cells are round and devoid of intracytoplasmic granules	Not more than 50% lysis
3	Moderate	Not more than 70% of the cell monolayer contains rounded cells	Not more than 70% lysis
4	Severe	Nearly complete destruction of the cell monolayer	Greater than 70% lysis

For the test to be valid, the reagent control and the negative control must have had a reactivity of none (grade 0) and the positive control must have been a grade 3 or 4. The test sample met the requirements of the test if the biological response was less than or equal to grade 2 (mild). The test would have been repeated if the controls did not perform as anticipated and/or if all three test wells did not yield the same conclusion.

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

[Handwritten signature]

NAMSA
Ensuring Medical Device
Safety and Compliance

Corp. México: 2201 Tracy Road, Northwood, OH 43019-1397 / 419.866.9455 / Fax 419.866.2354
3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7801 / 770.427.3101 / Fax 770.426.5682
8 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

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

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

1003U

RESULTS



See Table I for results.

pH Observation: The test medium was similar to the negative control medium at 48 hours.

Results and conclusions apply only to the test article tested. No further evaluation of these results is made by NAMS. Any extrapolation of these data to other samples is the responsibility of the sponsor. All procedures were conducted in conformance with good laboratory practice and ISO 17025.

CONCLUSION

Under the conditions of this study, the 1X MEM test extract showed no evidence of causing cell lysis or toxicity. The 1X MEM test extract met the requirements of the test since the grade was less than a grade 2 (mild reactivity). The reagent control, negative control and the positive control performed as anticipated.

RECORD STORAGE

All raw data pertaining to this study and a copy of the final report are to be retained in designated NAMS archive files.

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

NAMSA

Ensuring Medical Device
Safety and Compliance

Corp. Hdqtrs: 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43019-1397 / 419.668.8455 / Fax 419.688.2954
3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7801 / 770.427.3101 / Fax 770.428.5682
9 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

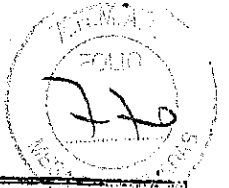
1009U

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
José Barrios
ApoGerado

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

TABLE I

REACTIVITY GRADES FOR ELUTION TESTING



Well	Confluent Monolayer	Percent Rounding	Percent Cells Without Intracytoplasmic Granules	Percent Lysis	Grade	Reactivity
Test (1A)	(+)	0	0	0	0	None
Test (1B)	(+)	0	0	0	0	None
Test (1C)	(+)	0	0	0	0	None
Negative Control (1A)	(+)	0	0	0	0	None
Negative Control (1B)	(+)	0	0	0	0	None
Negative Control (1C)	(+)	0	0	0	0	None
Reagent Control (1A)	(+)	0	0	0	0	None
Reagent Control (1B)	(+)	0	0	0	0	None
Reagent Control (1C)	(+)	0	0	0	0	None
Positive Control (1A) 1:4 Dilution	(-)	100	100	100	4	Severe
Positive Control (1B) 1:4 Dilution	(-)	90	90	90	4	Severe
Positive Control (1C) 1:4 Dilution	(-)	90	90	90	4	Severe

(+) = Present (-) = Absent

[Handwritten signature]

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

NAMSA

Ensuring Medical Device Safety and Compliance

Corp. Hdqtrs: 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43019-1397 / 419.666.9455 / Fax 419.656.2894
3400 Cobb International Blvd., Kennesaw, GA 30152-7601 / 770.427.3101 / Fax 770.426.5092
2 Morgan, Irvine, CA 92618-2078 / 949.951.3110 / Fax 949.951.3280
Affiliates: France • Germany • Israel • Taiwan • United Kingdom

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

1003U

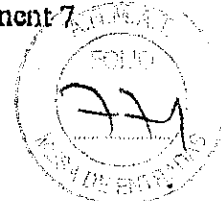
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
José Heróns
Aprobado

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



**NORTH AMERICAN
SCIENCE ASSOCIATES,
INCORPORATED**

1816 Gray FC
Attachment 7



2261 Tracy Road - Northwood, Ohio 43619-1397 - Phone 419/666-9455

THE WEST COMPANY
TECHNICAL CENTER, ROUTE 113
PHOENIXVILLE, PA 19460

LAB NO. 88T-04942-00
P.O.NO. TC-B0344-
15TS STAT
LOT NO. N/S

ATTN: LYNN MORABITO

CYTOTOXICITY - MEM ELUTION - M1023

Material(s): 1816 Gray PURCOAT®

Sample Size Used: 23.6 sq. cm (2.6 grams)

Procedure: A monolayer of L-929 Mouse Fibroblast cells was grown to confluency and exposed to an extract of the test sample prepared by placing the sample material in 19 ml of Minimum Essential Medium (Eagle) and bovine serum (5%) and extracting at 37 degree C for 24 hours. An MEM aliquot was used as a negative control. After exposure to the extract, the cells were examined microscopically for cytotoxic effect (CTE), presence (+) or absence (-) of a confluent monolayer, intracellular granulation, cellular swelling and crenation and the percentage of cellular lysis were recorded.

CTE was scored as either Nontoxic(N), Intermediate(I) or Toxic(T).

N = Indicates a negative or nontoxic response.

I = Indicates an intermediate response, a subjective assessment of the extent of cellular response.

T = Indicates a positive or toxic response consisting of greater than 50% cell death.

Results:	Confluent Monolayer	Intracellular Granulation	Swelling	Crenation	% Lysis	CTE Score
24 HOURS						
Test Extract	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N
Negative Control	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N
48 HOURS						
Test Extract	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N
Negative Control	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N
72 HOURS						
Test Extract	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N
Negative Control	(+)	(-)	(-)	(-)	0	N

Positive control, T-6500-5-1, was toxic at a dilution of 1:2 at 24 hours.

Conclusion: Nontoxic

Comments:

Date Initiated: 4-15-88 Date Terminated: 4-19-88 Media Lot#: 4-12-88

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Darío Goldenberg
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

par Completed 4-19-88 Tech. BH/LN Approved Jose Norona MT023-100

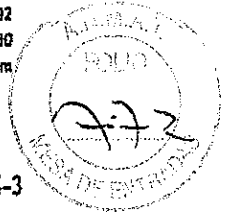
All reports are submitted to the Department of Communications. Authorization for duplication in whole or part is reserved pending our written approval and mutual protection.

Jose Norona
Approved

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Darío Goldenberg
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Confidential
TU012-500

WENDY MARQUARDT
WEST PHARMACEUTICAL SERVICES
101 GORDON DRIVE
PO BOX 645
LIONVILLE, PA 19341



Lab No. 02T 00878 00
P.O. No. R9AKURU174-3
ID No. 1816 Gray

USP SYSTEMIC TOXICITY STUDY IN THE MOUSE

Test Article: 1816 Gray

The test article was received on 1-18-02.

Preparation: Based on an elastomeric ratio of 25 cm²:20 ml, a 31.5 cm² portion of the test article was covered with 25 ml of the vehicle. The test article was extracted in SC and CSO at 121°C for 1 hour. The extraction vehicles without test article were similarly prepared to serve as control blanks.

Condition of Extracts:

	<u>Test</u>	<u>Control</u>
SC:	clear with particulates*	clear
CSO:	cloudy	clear

*The test extract was filtered with a 0.8 µm filter disc to yield a clear, particulate free extract.

Experimental Procedure:

Five, healthy, previously unused albino mice ranging in body weight from 17 to 19 grams were selected for each test extract and each corresponding control blank. The animals were identified by ear punch and group housed in stainless steel suspended cages. Animals received a commercial rodent feed on a daily basis and tap water was freely available.

Each animal was injected with the appropriate test extract or control blank at a dose of 50 ml/kg (SC and CSO). The SC was injected by the intravenous (IV) route while the CSO was injected by the intraperitoneal (IP) route. The animals were returned to their cages and observed for adverse reactions immediately after dosing, and at 4, 24, 48 and 72 hours. Body weights were recorded at dosing and following the 72 hour observation.

If, during the observation period, none of the mice treated with the individual test article extract exhibited a significantly greater reaction than the corresponding control mice, the test article met the USP requirements. If two or more mice died, or if abnormal behavior such as convulsions or prostration occurred in two or more mice, or if body weight loss greater than 2 grams occurred in three or more mice, the test sample did not meet the USP test requirements.

Date Prepared: 1-21-02
Date Terminated: 1-27-02

Date Injected: 1-24-02

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
José Marquardt
Analista

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



BODY WEIGHT AND MORTALITY DATA:

Extract, Route and Dose	TEST EXTRACT				CONTROL BLANK			
	Animal Number	Weight (g)		#Dead/ #Tested	Animal Number	Weight (g)		#Dead/ #Tested
		Day 0	Day 3			Day 0	Day 3	
0.9% sodium chloride USP solution (SC) IV; 50 ml/kg	81	18	24	0/5	41	17	23	0/5
	82	18	25		42	18	24	
	83	18	23		43	18	23	
	84	19	26		44	17	21	
	85	18	24		45	19	24	
cottonseed oil, NF (CSO) IP; 50 ml/kg	86	17	20	0/5	46	18	25	0/5
	87	18	22		47	18	23	
	88	18	23		48	18	23	
	89	17	21		49	19	24	
	90	17	20		50	18	24	

CLINICAL OBSERVATIONS:

	TEST EXTRACT		CONTROL BLANK	
	SC	CSO	SC	CSO
Immediate	AN	AN	AN	AN
4 Hours	AN	U	AN	U
24 Hours	AN	U	AN	U
48 Hours	AN	U	AN	U
72 Hours	AN	U	AN	AN

AN = Appeared Normal

[Handwritten signature]

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



Results:

The test animals injected with cottonseed oil, NF appeared ungroomed 4, 24, 48 and 72 hours after dosing. The control animals injected with cottonseed oil, NF appeared ungroomed 4, 24 and 48 hours after dosing. This was considered to be an expected effect due to the unctuous nature of the extract. All other animals appeared clinically normal throughout the study.

The test article extracts would not be considered systemically toxic to the mouse at the prescribed USP dosage. Each test article extract met the USP requirements.

Results and conclusions apply only to the test article tested. No further evaluation of these results is made by NAMSA. Any extrapolation of these data to other samples is the responsibility of the sponsor. All procedures were conducted in conformance with good laboratory practice and ISO 17025.

Record Storage: All raw data pertaining to this study and a copy of the final report are to be retained in designated NAMSA archive files.

Test Facility: NAMSA, 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43619-1397.

Jag
Rm

Date Completed February 1, 2002

Approved By Joshua D. Moninger, BS

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

Page 3 of 3

10000

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Norone
Buenos Aires

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



Lab No. 02T 00878 00
P.O. No. R9AKURU174-3

ID No. 1816 Gray

WENDY MARQUARDT
WEST PHARMACEUTICAL SERVICES
101 GORDON DRIVE
PO BOX 645
LIONVILLE, PA 19341

USP INTRACUTANEOUS TOXICITY STUDY IN THE RABBIT

Test Article: 1816 Gray

The test article was received on 1-18-02.

Preparation: Based on a ratio of 25 cm², a 31.5 cm² portion of the test article was covered with 25 ml of the vehicle. The test article was extracted in SC and CSO at 121°C for 1 hour. The extraction vehicles without test article were similarly prepared to serve as control blanks.

Condition of Extracts:

	<u>Test</u>	<u>Control</u>
SC:	clear with particulates	clear
CSO:	clear with particulates	clear

Experimental Procedure:

Two healthy New Zealand White rabbits, free of mechanical irritation or trauma that could interfere with the test, were selected for each extract or pair of extracts. Animals were identified by ear tag and housed individually in suspended cages. Animals received a commercial rabbit feed on a daily basis and tap water was freely available. Prior to injection, the fur was closely clipped from the back and from both sides of the spinal column of each rabbit. A 0.2 ml dose of the test article extract was injected intracutaneously into five separate sites on the right side of the back of each animal while 0.2 ml of the control blank was injected into five separate sites on the left side. Injection sites were examined 24, 48 and 72 hours after injection for erythema and edema. The average tissue reaction to the extract of the test article was compared with the control. The requirements of the test were met if the difference was 1.0 or less.

Date Prepared: 1-18-02
Date Terminated: 1-26-02

Date Injected: 1-23-02

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

Page 1 of 3

2004-01-26
MDE/RES/000

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



Results:

ERYTHEMA (ER)		EDEMA (ED)	
0	No erythema	0	No edema
1	Very slight (barely perceptible)	1	Very slight (barely perceptible)
2	Well-defined (pink)	2	Slight (edges of area well-defined by definite swelling)
3	Moderate to severe (red)	3	Moderate (raised approximately 1 mm)
4	Severe (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth)	4	Severe (raised more than 1 mm, may extend beyond the area of exposure)

Rabbit Number	Gender	Extract	Scoring Interval												
			24 Hours				48 Hours				72 Hours				
			Test		Control		Test		Control		Test		Control		
			ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	
28268	Female	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28269	Female	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28268	Female	CSO	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
28269	Female	CSO	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0

ER = Erythema
ED = Edema

SC = 0.9% sodium chloride USP solution
CSO = cottonseed oil, NF

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

Page 2 of 3

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



Extract	Average Test (-) Average Control = Difference = Assessment			
SC	0.0	0.0	0.0	Passed
CSO	0.6	0.4	0.2	Passed

Results and conclusions apply only to the test article tested. No further evaluation of these results is made by NAMSA. Any extrapolation of these data to other samples is the responsibility of the sponsor. All procedures were conducted in conformance with good laboratory practice and ISO 17025.

Record Storage: All raw data pertaining to this study and a copy of the final report are to be retained in designated NAMSA archive files.

Test Facility: NAMSA, 2261 Tracy Road, Northwood, OH 43619-1397.

[Handwritten signature]

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

rl
LAG

Date Completed February 4, 2002

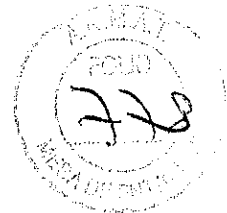
Approved By [Signature]
 Joshua D. Moring, BS

Page 3 of 3

10080

Authorization for duplication of this report, except in whole, is reserved pending NAMSA's written approval.

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



- 9 ABR 2014

MESA DE ENTRADAS INAME

Notifíquese al Laboratorio: **MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**

en relación al expediente 1-0047-0000-000346-13-4

presentado en un Formulario 1.2 5

para el producto: **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE**

que a partir del día de la fecha se suspenden los plazos a los que hace referencia el Decreto 150/92, producido por la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS y TECNOLOGIA MEDICA.

Dicha suspensión fue solicitada por los siguientes Departamentos del INAME por los motivos que se detallan a continuación:

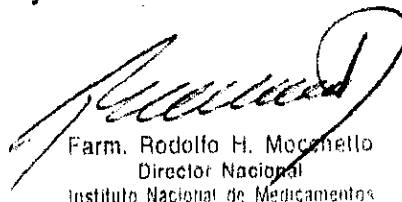
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

Forma Farmacéutica: **SUSP ESTERIL [1]**

De las Composiciones

PROT.RECOMB. L1-HPV6 SIMILAR PAPILOMAVIRUS HUMANO(HPV-VLPS) 20,00000 MCG

: Test de react. biol.: Lo aportado a fs.703 y subs. es una descripción general de la técnica. Falta adjuntar resultados de los lotes analizados y convenio con tercerista donde figure la fecha de realización .

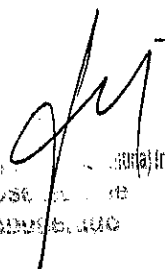


Farm. Rodolfo H. Mognatto
Director Nacional
Instituto Nacional de Medicamentos


Firma y Sello

DIRECCION INAME

- 9 ABR 2014



Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
INAME



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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

ANEXO II

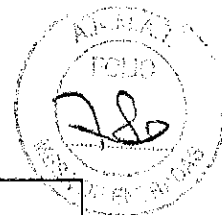
INDICE DE LA PRESENTACIÓN - TEMA / DOCUMENTO

A.- DATOS A COMPLETAR EN EL FORMULARIO.

1.	DEL SOLICITANTE.	
1.1.	Carácter.	
1.2.	Nombre o Razón Social.	
1.3.	Número de legajo.	
1.4.	Domicilio legal.	
1.5.	Dirección Técnica.	
1.6.	Representante legal o Apoderado firmante de la solicitud.	
2.	DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.	
2.1.	Apellido y Nombre o Razón Social.	
2.2.	Domicilio legal.	
3.	DEL PRODUCTO.	
3.1.	Nombre/s.	
3.2.	Forma/s farmacéutica/s y su/s vía/s de administración.	
3.3.	Código/s ATC (Aplicación/es terapéutica/s).	
3.4.	Concentración/es	
3.5.	Fórmula completa por gr., ml., por unidad de dosis:	
3.6.	Origen de la materia prima	
3.7.	Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:	
3.8.	Envases/s primario/s: Presentaciones:	
3.9.	Contenido por unidad de venta:	
3.10.	Período de vida útil:	
3.11.	Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz)	
3.12.	Condición de expendio propuesta:	
3.13.	Restricciones de uso:	
4	DATOS DE/LOS ESTABLECIMIENTOS/S ELABORADOR/ES.	
4.1.	Establecimiento elaborador propio.	
4.2.	Establecimientos contratados y actividades a desarrollar por cada uno.	
4.3.	Establecimientos contratados	

[Handwritten signature]
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

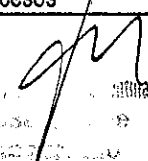
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

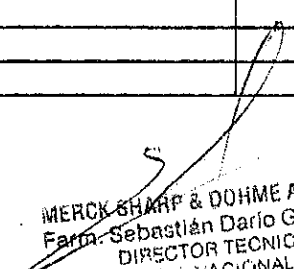


ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

B.- DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

1.	Comprobante de pago de arancel	
2.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio propio, para la elaboración y control de calidad en la actividad declarada para elaboradores Argentinos	
3.	Copia del certificado de habilitación del laboratorio contratado/s para la actividad declarada.	
4.	Copia del documento de habilitación como representante de empresa extranjera, de corresponder.	
5.	Copia del/los contrato/s con laboratorio/s contratado/s para la elaboración y control de calidad, en la actividad declarada de acuerdo a las BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN Y CONTROL de la OMS/1992 o la modificatoria vigente	
6.	CERTIFICADO DE GMP tipo OMS emitido por Autoridad Sanitaria de Elaborador para la planta de elaboración y/o terceristas intervinientes	
7.	Disposición habilitante de Inspección INAME para países de Anexo II y no Anexo I o II	
8.	Copia del certificado en el país de origen para el caso de vacunas que ya cuenten con la autorización de comercialización en el mundo.	
9.	Nomina de países donde la vacuna esta registrada y comercializada para el caso de vacunas ya comercializándose en el mundo	
10.	INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO	
10.1	Proceso de producción	
10.1.1	Fórmula Maestra	
10.1.2	Materiales de partida	
10.1.3	Método de elaboración de cada uno de los antígenos componentes	
10.1.4	Método de elaboración del producto final	
10.1.4.1	Identificación de pasos críticos	
10.1.4.2.	Criterios de aceptación o rechazo de reprocesos para cada etapa	
10.1.5	Controles en proceso	
10.1.6	Procedimientos de acondicionamiento	
10.1.7	Procedimientos de cadena de frío	
10.1.8	Validación de procesos	


Firma: Sebastián Darío Goldentul
MATERIALES DE LABORATORIO


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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

	10.2	Control de Calidad	
	10.2.1	Control de Materias Primas	
	10.2.2	Control de Productos Intermedios	
	10.2.3	Control de Producto Terminado	
	10.2.4	Materiales de Referencia	
	10.2.5	Certificados analíticos	
	10.2.6	Validación de métodos analíticos	
	10.3	Estudios de Estabilidad	
	10.4	Consistencia de Producción	
	10.5	Listado de Procedimientos Operativos Estándar	
	10.6	Proyecto de Rótulos	
	10.7	Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.	
	10.8	Proyecto de Protocolo resumido de fabricación y control del lote	


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

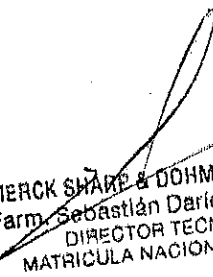
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

	11	INFORMACIÓN SOBRE EL ESTABLECIMIENTO ELABORADOR	
	11.1	Localización de los edificios de producción y control	
	11.2	Circulación de personal y materiales	
	11.3	Instalaciones para animales	
	11.4	Sistemas de agua, aire y vapor	
	11.5	Sistemas de drenaje y evacuación de efluentes	
	11.6	Personal	
	11.6.1	Organigrama	
	11.6.2	Planes de capacitación	
	12	INFORMACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA	
	13	PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	
	14	PODER LEGAL	


Merck Sharp & Dohme Argentina S.A.
José Verónica
Gerente General


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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

1. DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter: (marcar lo que corresponda)

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera:

1.2. Nombre o Razón Social: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

1.3. N° de legajo: 6.312

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número: **Cazadores de Coquimbo 2841/57, 4to Piso**
Localidad: **Munro**
Código postal: **B1605AZE**
Provincia: **Buenos Aires**
Teléfono: **6090-7200**
Fax: **6090-7200**

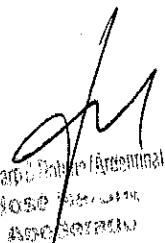
1.5. Dirección Técnica:
Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:
Apellido y Nombre: **Goldentul, Sebastián**
DNI N°: **26.949.238**
N° de Matrícula: **9172**

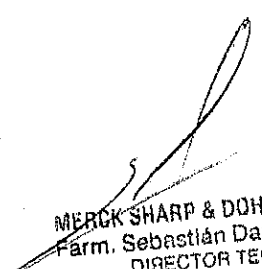
1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud
Apellido y Nombre: **José Nerone**
DNI N°: **27.508.808**

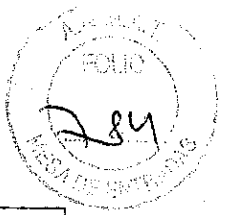
2. DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social: **Merck Sharp & Dohme Corp.**

2.2. Domicilio Legal:
Calle y número: **One Merck Drive**
Localidad: **White Station**
Código Postal: **08889**
Provincia: **New Jersey**
País: **EEUU**
Teléfono: **(908) 423-1000**
Fax:


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


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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

3.	DATOS DEL PRODUCTO.
-----------	----------------------------

- 3.1. Nombre comercial: **SILGARD VPH**
- 3.2. Forma/s farmacéutica/s: **Suspensión líquida estéril**
- 3.3. Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s): **J07BM01 – Vacuna vírica.**
- 3.4. Concentración/es **N/A**
- 3.5. Fórmula completa por gr., ml, por unidad de dosis:

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

Partículas similares a virus de Papiiloma Humano (HPV-VLPs):	
Proteína L1 del HPV 6	20 µg
Proteína L1 del HPV 11	40 µg
Proteína L1 del HPV 16	40 µg
Proteína L1 del HPV 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.

- 3.6 Origen de la materia prima:
- Biológico:
 Biotecnológico:
 Otro:

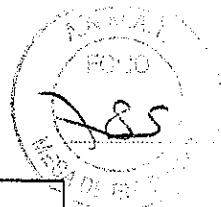
Descripción sucinta de fuente de obtención de la/s materia/s prima/s:

La vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano, es una suspensión líquida estéril preparada a partir de los cuatro graneles de productos monovalentes adsorbidos de los tipos 6, 11, 16 y 18. Se envasa en viales o jeringas de dosis única, de modo tal que se garantice un volumen recuperable mínimo de 0,5 mL para inyección intramuscular. Los componentes activos de cada producto monovalente adsorbido a granel son las partículas parecidas a virus (PPV) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (L1) de ese tipo particular de VPH. Las partículas parecidas a virus se adsorben en un adyuvante a base de aluminio (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo).

Para preparar la vacuna recombinante tetravalente contra el VPH, se combinan los cuatro graneles de productos monovalentes adsorbidos en Buffer de histifina y alumbre 2X en solución salina con PS-80 (una formulación adyuvante a base de aluminio).

Mercck Sharp & Dohme Argentina S.A.
 Jorge Fernández
 Asesor Médico

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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

3.8 Envases/s primario/s: Presentaciones: Vial de vidrio tipo I con tapón (elastómero de clorobutilo revestido de FluroTec o Teflon) y tapa desprendible de plástico "flip off" (precinto ondulado de aluminio) - envase de 1, 5, 10 ó 20 unidades.

Jeringa prellenada de vidrio tipo I con tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo revestido de FluroTec siliconizado o elastómero de clorobutilo no revestido) y tapón en el extremo (bromobutilo) sin aguja o con una ó dos aguja(s) - envase de 1, 5, 10 ó 20 unidades.

3.9 Contenido por unidad de venta: Estuche conteniendo 1, 5, 10 ó 20 viales.
Estuche conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.

3.10 Período de vida útil: 36 meses.

3.11 Forma de conservación (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):

Conservar a temperatura entre 2° y 8°C. No Congelar. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.


3.11.1 Forma de conservación de la forma farmacéutica reconstituida (rango de temperatura, influencia de la humedad y sensibilidad a la luz):
N/A

3.12 Condición de expendio propuesta: VENTA BAJO RECETA

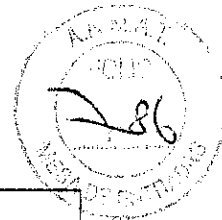
3.13 Restricciones de uso:

Uso profesional exclusivo:

Uso institucional exclusivo:


Merck Sharp & Dohme Argentina
José María
Gerente


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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

4	DATOS DEL/LOS ESTABLECIMIENTO/S ELABORADOR/ES
----------	--

4.1. - Elaborado en: 770 Sumneytown Pike. West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486.

Establecimiento (s) Merck Sharp & Dohme Corp.

PAÍS DE ANEXO I:

PAÍS DE ANEXO II:

Establecimiento (s) en ARGENTINA: N/A

Importado a granel (Resolución S.S. N° 34/95), fraccionado, envasado y acondicionado en ARGENTINA:

Producto Terminado

País de origen: Estados Unidos.

País de procedencia: **HOLANDA (Empaque Secundario) MERCK SHARP & DOHME B.V. -Waarderweg 39, 231 BN Haarlem, HOLANDA.**

4.2. Establecimientos propios ARGENTINA:

Nombre de la Razón Social: **MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Certificado de habilitación N°: **Disposición N° 3921/09**

Nombre del Director Técnico: **Sebastián Darío Goldentul - Farmacéutico.**

Dirección

Calle y número: **Ruta 8 Km. 60, Calle 9 S/N - Parque Industrial Pilar**

Provincia: **BUENOS AIRES**

Localidad: **PILAR**

Código postal: **B1629MXA**

Teléfono: **02304536545**

Fax: **02322-536530**

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JOSÉ MARÍA
APROBADO

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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

4.3. Establecimiento/s contratado/s: **NO**

4.3.1. Su participación en la elaboración del producto hasta el granel.

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.2. Su participación en el control analítico del granel:

Etapas (descripción)(*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección: -----

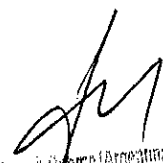
País: -----

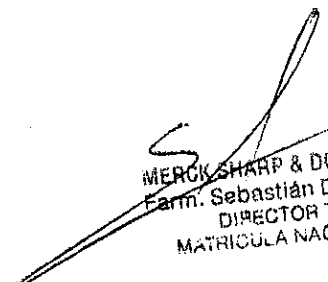
Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Ltd.
José Néstor Agüero


MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL
Firm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	1.2.VAC
	REGISTRO DE VACUNAS	

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.3. Su participación en el fraccionamiento: -----

Etapas (descripción)(*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

4.3.4. Su participación en el envasado: -----

Etapas (descripción)(*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: -----

Calle y número: -----

JOS. MESTRE
B. BARRERO

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



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

Fax: -----

(*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

4.3.5. Su participación en el control del producto terminado: -----

Etapas (descripción)(*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: ARGENTINA-----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----

Teléfono: -----

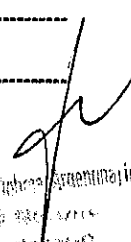
Fax: -----

4.3.6. Depósito: -----

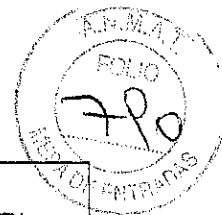
Etapas (descripción) (*): -----

Nombre de la Razón Social: -----

Certificado de habilitación N°: -----


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
JOSÉ MARÍA
DIRECTOR TÉCNICO


MERC SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	1.2.VAC
	REGISTRO DE VACUNAS	

Nombre del Director Técnico: -----

Dirección -----

País: -----

Calle y número: -----

Provincia: -----

Localidad: -----

Código postal: -----


Teléfono: -----

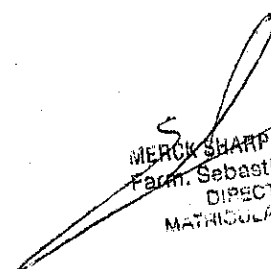
Fax: -----

(*) Repetir tantas veces como etapas sean realizadas por laboratorios contratados

(.) Para el caso de especialidades medicinales importadas a granel, no contenidas en su envase primario, (R.S. N° 34/95), deberá consignarse en el rótulo: Importado de (país de origen), y fraccionado y acondicionado en ARGENTINA.

(..) Fraccionado y acondicionado en ARGENTINA. Sólo deberá presentarse la etapa de elaboración en la ARGENTINA y el método de control del granel y del producto terminado.


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
José María Goldentul
DIRECTOR TECNICO


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Facm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 13436



ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

INFORMACION CONFIDENCIAL EN LOS TERMINOS DE LA LEY 24766

DE FOJAS: A FOJAS

ARTÍCULO 1º: Las personas físicas o jurídicas podrán impedir que la información que esté legítimamente bajo su control se divulgue a terceros o sea adquirida o utilizada por terceros sin su consentimiento de manera contraria a los usos comerciales honestos, mientras dicha información reúna las siguientes condiciones:

a) Sea secreta en el sentido que no sea, como cuerpo o en la configuración y reunión precisa de sus componentes, generalmente conocida ni fácilmente accesible para personas introducidas en los círculos en que normalmente se utiliza el tipo de información en cuestión. ; y

b) Tenga un valor comercial por ser secreta. ; y

c) Haya sido objeto de medidas razonables, en las circunstancias, para mantenerla secreta, tomadas por la persona que legítimamente la controla.

Se considerará que es contrario a los usos comerciales honestos el incumplimiento de contratos, el abuso de confianza, la instigación y adquisición de información no divulgada por terceros que supieran o no, por negligencia grave, que la adquisición implicaba tales prácticas.

ARTÍCULO 3º: Toda persona que con motivo de su trabajo, empleo, cargo, puesto, desempeño de su profesión o relación de negocios, tenga acceso a una información que reúna las condiciones enumeradas en el artículo 1º y sobre cuya confidencialidad se lo haya prevenido, deberá abstenerse de usarla y revelarla sin causa justificada o sin consentimiento de la persona que guarda dicha información y de su usuario autorizado.

ARTÍCULO 12º: Quien incurriera en la infracción de lo dispuesto en la presente Ley en materia de confidencialidad, quedará sujeto a la responsabilidad que correspondiera conforme con el Código Penal, y otras normas penales.

[Handwritten signature]
ANMAT
SECRETARÍA DE ESTADO
ADJUNTO

[Handwritten signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentou
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

