

**3.2 Procedimientos analíticos**

**3.2.1 Pureza de los cultivos**

El procedimiento de control (PC) 9110.775, ensayos de pureza de los cultivos para los inóculos y el producto de fermentación de la vacuna contra el VPH, es un análisis microbiológico empleado para confirmar la ausencia de agentes biológicos contaminantes (a saber, bacterias, levaduras y hongos) en el cultivo celular. En la Tabla 14 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.775.


**Tabla 14.**

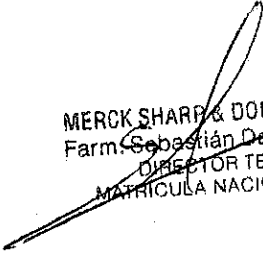
**Resumen del procedimiento de control 9110.775 para pureza de los cultivos**

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Inóculo secundario, cultivo celular final
Patrón de referencia	No aplicable
Control positivo	No aplicable
Control negativo	Una placa de agar y un medio de cultivo no inoculados para cada condición analizada
Plan de muestreo	Las muestras se someten a ensayos por duplicado para cada condición analizada
Resultado reportable	Los resultados se reportan como "Cumple" o "No cumple"

**3.2.2 Identidad de el inóculo huésped**

El PC 9110.7790, técnica de replicación en placa de agar (replica plating) para levaduras recombinantes de VPH, es un análisis microbiológico que se emplea para confirmar la identidad de el inóculo huésped como *S. cerevisiae* CANADE 3C-5 en los bancos de células y los cultivos de fermentación. Se emplea el método de replicación en placa de agar para buscar la presencia de marcadores genéticos clave. En la Tabla 15 se presenta un resumen de los principales atributos del procedimiento.

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

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



99

Tabla 15

Resumen del procedimiento de control 9110.770 para la identidad de el inóculo huésped

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Inóculo secundario, cultivo celular final
Patrón de referencia	No aplicable
Control positivo	<i>S. cerevisiae</i> inóculo 1890 ( <i>Ade<sup>+</sup> Can<sup>+</sup> Leu<sup>+</sup></i> )
Control negativo	<i>S. cerevisiae</i> inóculo 1895 ( <i>Ade<sup>+</sup> Can<sup>+</sup> Leu<sup>+</sup></i> ), <i>S. cerevisiae</i> inóculo YF-10
Plan de muestreo	Se realiza un solo análisis con cada muestra. De cada análisis, se evalúan 48 unidades formadoras de colonias para confirmar la identidad de el inóculo huésped.
Resultado reportable	Los resultados se reportan como "Cumple" o "No cumple"

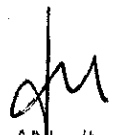
3.2.3 Concentración de proteínas

El PC 9110.768, determinación de la concentración total de proteínas en muestras del producto acuoso final (PAF) de la vacuna contra el VPH mediante análisis con ácido biquinínico, es un análisis bioquímico con detección colorimétrica empleado para medir la concentración de proteínas en muestras de producto acuoso final. El análisis se basa en la reducción cuantitativa del Cu<sup>2+</sup> a Cu<sup>1+</sup> por las proteínas a un pH alcalino, con el ácido biquinínico (4,4'-dicarboxi- 2,2'-biquinolina, también conocido como ácido bicinconínico o BCA) como detector del Cu<sup>1+</sup>. La concentración de proteínas medida permite determinar la dilución apropiada para los pasos subsecuentes del proceso. En la Tabla 16 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.768.

Tabla 15

Resumen del procedimiento de control 9110.768 para la concentración de proteínas

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Inóculo secundario, cultivo celular final
Patrón de referencia	No aplicable
Control positivo	<i>S. cerevisiae</i> inóculo 1890 ( <i>Ade<sup>+</sup> Can<sup>+</sup> Leu<sup>+</sup></i> )
Control negativo	<i>S. cerevisiae</i> inóculo 1895 ( <i>Ade<sup>+</sup> Can<sup>+</sup> Leu<sup>+</sup></i> ), <i>S. cerevisiae</i> inóculo YF-10
Plan de muestreo	Se realiza un solo análisis con cada muestra. De cada análisis, se evalúan 48 unidades formadoras de colonias para confirmar la identidad de el inóculo huésped.
Resultado reportable	Los resultados se reportan como "Cumple" o "No cumple"

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

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



### 3.2.4 Pureza de las proteínas y porcentaje de monómero intacto

El PC 9110.767, determinación del porcentaje de pureza y del porcentaje de monómero intacto para muestras de la vacuna contra el VPH, se emplea para medir la pureza de las proteínas del principio activo y la integridad del monómero de L1. Las muestras se desnaturalizan y se reducen mediante calentamiento, en presencia de dodecilsulfato de sodio (SDS, por sus siglas en inglés) y ditiotreitól, antes de someterlas a electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) y detección mediante azul de Coomassie. El porcentaje de pureza es la razón entre las áreas de los picos de todas las proteínas relacionadas con la L1 y el área total del pico de proteínas, expresada como porcentaje. El porcentaje de monómero intacto es la razón entre el área pico del monómero de L1 y el área total del pico de proteínas, expresada como porcentaje. La Tabla 16 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.767.


Tabla 16

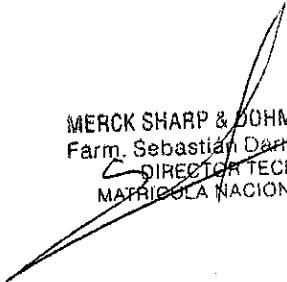
#### Resumen del procedimiento de control 9110.767 para el porcentaje de pureza y el porcentaje de monómero intacto

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Producto acuoso final (PAF)
Patrón de referencia	Albúmina sérica de bovino (2 mg/ml)
Control positivo	Albúmina sérica de bovino (al 7%)
Control negativo	Diluyente del análisis (NaCl 0.5 M)
Plan de muestreo	Cada muestra se analiza en dos series de ensayos por separado (dos "corridas"). En cada serie, se analizan tres preparaciones independientes de las muestras.
Resultado reportable	El valor promedio de dos resultados de los análisis separados, redondeado al número entero más cercano y reportado en µg/ml.

### 3.2.5 Potencia relativa In vitro

El PC 9110.769, enzimoimmunoanálisis para la determinación de la potencia relativa in vitro (PRIV) y del grado de adsorción de las partículas parecidas a virus (PPV) del virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18, es un inmunoanálisis con detección colorimétrica. Este análisis mide cuantitativamente la concentración de sitios antigénicos en la muestra de vacuna, usando un par definido de anticuerpos monoclonales específicos del tipo para las partículas parecidas a virus de cada uno de los cuatro tipos del VPH. La potencia se

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

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



determina con relación a un patrón de referencia tetravalente fabricado por la propia empresa. En la Tabla 17 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.769.

Tabla 17

Resumen del procedimiento de control 9110.769 para la potencia relativa in vitro

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Producto acuoso final (PAF)
Patrón de referencia	Patrones comerciales para peso molecular
Control positivo	Producto acuoso final de VPH
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Se analizan las muestras y los controles en cada uno de los dos análisis por separado
Resultado reportable	El <u>porcentaje de pureza</u> es la razón entre la cantidad de las áreas pico de todas las proteínas relacionadas con la L1 y el área total del pico de proteínas, expresada como porcentaje. El <u>porcentaje de monómero intacto</u> es la razón entre el área pico del monómero de L1 y el área total del pico de proteínas, expresada como porcentaje. Se reporta el resultado promedio de dos series independientes de ensayos para cada parámetro. Los resultados se reportan a dos cifras significativas...

3.2.6 Identidad

El PC 9110.769, enzimo-inmunoanálisis para la determinación de la potencia relativa in vitro (PRIV) y del grado de adsorción para las partículas parecidas a virus (PPV) del virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18, es un inmunoanálisis con detección colorimétrica que se emplea para confirmar la identidad del principio activo, basado en la presencia del antígeno correcto en la muestra. El principio en el que se basa este método es el mismo que el de la potencia relativa in vitro. En la Tabla 18 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.769.

Tabla 18

Resumen del procedimiento de control 9110.769 para la identidad

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Granel de Producto monovalente adsorbido (PMAG)
Patrón de referencia	Patrón de trabajo del producto tetravalente en envase definitivo
Control positivo	No aplicable
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Las muestras se someten a ensayos por duplicado en tres placas de análisis
Resultado reportable	La media aritmética de la PRIV obtenida para tres series independientes de una muestra de ensayo se redondea al número entero más cercano y se reporta como unidades/ml

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

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



**3.2.7 Esterilidad**

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

**3.2.8 Endotoxina**

El PC 9110.678, ensayo para endotoxinas bacterianas con lisado de amebocito de Limulus (LAL) por métodos turbidimétricos y cromógenos cinéticos, se emplea para confirmar la ausencia de endotoxina. El procedimiento cumple con la USP, Sección <85>, y con la Ph. Eur.

**3.2.9 Aluminio**

El PC 9110.699, análisis de aluminio para biológicos, se emplea para medir la concentración de aluminio en muestras que contienen el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo. El método entraña la aplicación de espectrofotometría de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente. Las muestras se tratan previamente con ácido clorhídrico para disolver el adyuvante, y a continuación se determina la concentración de aluminio contra una curva estándar de dos puntos. En la Tabla 19 se presenta un resumen de los principales atributos del PC 9110.699.

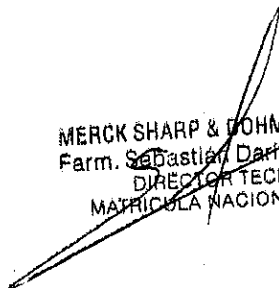
**Tabla 19**

**Resumen del procedimiento de control 9110.699 para el aluminio**

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Granel de Producto monovalente adsorbido (PMAG)
Patrón de referencia	Patrón para el aluminio (1000 ppm) <sup>a</sup>
Control positivo	Diluyente que contiene el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	La muestra y los patrones se analizan por triplicado
Resultado reportable	El valor promedio de los resultados del análisis que se hizo por triplicado se redondea a los dos decimales más cercanos y se reporta como mg/ml

<sup>a</sup> El patrón para el aluminio es un patrón de referencia certificado obtenido de un proveedor comercial.

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

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



### 3.2.10 pH

El procedimiento estándar de operación (POE) 224-388, operación del medidor de pH Accumet AB15, se emplea para determinar el pH de la sustancia farmacéutica. En la Tabla 20 se presenta un resumen de los principales atributos del POE 224-388.

Tabla 20  
 Resumen del POE 224-388 para determinación del pH

Atributo	Descripción
Muestras de ensayo	Granel de Producto monovalente adsorbido (PMAG)
Patrón de referencia	Soluciones amortiguadoras certificadas <sup>a</sup>
Control positivo	No aplicable
Control negativo	No aplicable
Plan de muestreo	Cada muestra se analiza por triplicado
Resultado reportable	El valor promedio de los resultados del análisis que se hizo por triplicado

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

## 4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

En esta sección, se presenta un resumen del estudio de validación para cada uno de los procedimientos de análisis empleados para la liberación de los productos.

### 4.1 Pureza de los cultivos

El PC 9110.775 ha sido validado para el cultivo celular final y para las muestras de las inóculos. Muestras representativas de el inóculo de trabajo del tipo 18, del cultivo celular final del tipo 18 y de la matriz para el cultivo celular final del tipo 11 fueron adicionadas con un inóculo objetivo de menos de 200 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml). Para probar diversas condiciones de vigencia, subalícuotas de las muestras enriquecidas se analizaron de inmediato o se conservaron entre 2 y 8 °C hasta por 24 horas o a -70 ± 10 °C durante 7 y 14 días.

La recuperación de los microorganismos se comparó con la recuperación de los microorganismos adicionados en soluciones salinas y analizadas de inmediato. Cada uno de los cinco microorganismos de ensayo se recuperó satisfactoriamente de la matriz para el

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

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



cultivo de las inóculos después de congelarlos durante 2 días y luego mantenidos a temperatura ambiente hasta por 6 horas para descongelarlos. Cada uno de los cinco microorganismos de ensayo se recuperó satisfactoriamente de la matriz para el cultivo de fermentación después de mantener las muestras adicionadas entre 2 y 8 °C hasta por 24 horas y a  $-70 \pm 10$  °C durante 7 y 14 días. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

#### 4.2 Identidad de el inóculo huésped

El PC 9110.770 se ha validado para muestras de inóculos para el cultivo celular final. En el estudio de validación se usó una muestra de el inóculo del tipo 16 preparada en el laboratorio. Como parámetros de validación se evaluaron la robustez y la especificidad. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

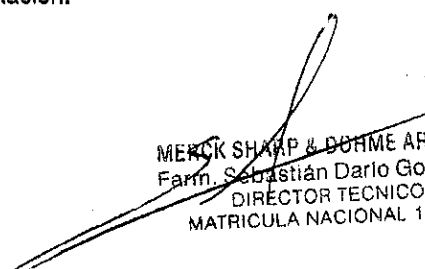
#### 4.3 Concentración de proteínas

El PC 9110.768 se ha validado para muestras del producto acuoso final. Como parámetros de validación, se evaluaron la exactitud, precisión, repetibilidad, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, rango y robustez. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

#### 4.4 Porcentaje de pureza y porcentaje de monómero intacto

El PC 9110.767 se ha validado para muestras del producto acuoso final. Se realizó un estudio inicial con muestras del tipo 18 que no contenían histidina. Para garantizar que el desempeño del análisis sea uniforme para los cuatro tipos de VPH y que la presencia de histidina en la matriz de muestra no interfiera con el análisis, se hicieron experimentos adicionales usando muestras de los cuatro tipos de VPH que contenían histidina. Las muestras con histidina se emplearon para evaluar la exactitud, la precisión, la repetibilidad, el rango y la linealidad del análisis para los cuatro tipos de VPH. Las muestras sin histidina se emplearon para evaluar la especificidad, el límite de detección, el límite de cuantificación y la robustez. No se espera que la presencia de histidina en la matriz de muestra afecte a estos parámetros. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

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

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



#### 4.5 Potencia relativa in vitro

El PC 9110.769 ha sido validado para muestras de producto granel de producto monovalente adsorbido (PMAG). Se realizó un estudio de validación por separado para cada tipo de VPH. En cada estudio, se sometieron a ensayo tres muestras o más en el adyuvante, con concentraciones que variaron de 50 a 200 µg/ml. Se analizaron tres preparaciones independientes de cada muestra en cada una de las seis corridas y cada muestra adsorbida en el adyuvante se preparó de manera independiente tres veces por corrida. En la Tabla 21 se presenta un resumen de los resultados para los estudios de validación. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

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

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



Tabla 21

Resumen de los parámetros evaluados durante la validación del procedimiento de control 9110.769 para la potencia relativa in vitro

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

<sup>a</sup> DER: desviación estándar relativa

<sup>b</sup> Adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio

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

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

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



#### 4.6 Identidad

El PC 9110.769 ha sido validado. Se evaluaron los siguientes criterios de validación: especificidad, límite de detección, solidez y robustez. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

#### 4.7 Esterilidad

El PC 9110.001 es un método registrado en las farmacopeas y cumple con la USP, Sección <71>, con la Ph. Eur., Sección 2.6.1, y con la norma 21 CFR 610.12. En el análisis se han certificado exitosamente muestras de producto acuoso final y de granel de producto monovalente adsorbido (PMAG).

#### 4.8 Endotoxina

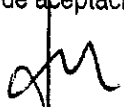
El PC 9110.678 es un método registrado en las farmacopeas y cumple con la USP, Sección <85>, y con la Ph. Eur., Sección 2.6.14. En el análisis se han certificado exitosamente muestras de granel de producto monovalente adsorbido (PMAG).

#### 4.9 Aluminio

El PC 9110.669 se ha validado para muestras de producto granel de producto monovalente adsorbido (PMAG). Se determinaron la exactitud, precisión, especificidad y linealidad usando el tipo 18 como el sistema modelo. Se valoraron el rango y la robustez durante la validación del análisis para PedvaxHIB® (vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae b [conjugado de proteínas meningocócicas]). Los estudios no se repitieron con muestras de VPH porque no se espera que las diferencias en la matriz de muestra influyan en el rango y la robustez del análisis. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

#### 4.10 pH

El PEO 224-388 se validó usando los gránulos de producto monovalente adsorbido (PMAG) de los tipos 18 y 11 y el producto tetravalente en el envase definitivo como sistemas modelo. Se evaluaron la precisión y la robustez como criterios de validación. Los resultados cumplieron con todos los criterios de aceptación.

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

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



## 5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

### Análisis por lotes a granel

En la Tabla 22, presenta un resumen de los lotes a granel del principio activo empleados en los estudios no clínicos, los estudios clínicos esenciales, los estudios de estabilidad primarios y la validación de los procesos. Se indican la fecha de fabricación, el proceso seguido para fabricar el lote y el uso del mismo, junto con los números de lote de los productos intermedios del proceso. En las Tablas 23 a 36 se presentan los análisis por lote sólo de aquellos lotes que fueron preparados siguiendo el proceso de fabricación final. También se presentan los datos de los ensayos de liberación específicos para los lotes fabricados a escala completa que se usaron para establecer los criterios de aceptación para los ensayos de liberación. Todos los lotes se fabricaron en Merck & Co., West Point, Pennsylvania, EE.UU.

Los ensayos y los criterios de aceptación de las tablas reflejan los criterios vigentes al momento en que cada lote fue analizado y liberado. En las especificaciones finales, ya no se incluyen algunas de estos ensayos. Más aún, en la preparación para la fabricación de rutina, muchos de los análisis empleados para los ensayos de liberación de los lotes enumerados en la presente sección se han transferido de los laboratorios de desarrollo a los laboratorios de control de calidad de la División de Fabricación. En la Tabla 37 se presenta una lista de los análisis que han sido transferidos. En la Tabla 38 se ofrece un resumen de los otros cambios en los análisis empleados para la liberación de la sustancia farmacéutica, así como los fundamentos para eliminar ciertos análisis de las especificaciones de la sustancia farmacéutica.

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

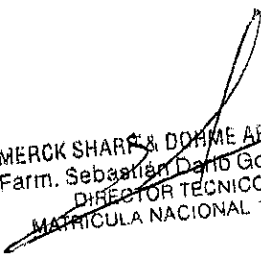
  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Dario Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRÍCULA NACIONAL 15436



Tabla 22  
 Seguimiento del número de lote, fecha de fabricación y uso clínico de los lotes presentados en esta sección

Lote de inóculo primario	Lote de inóculo secundario	Lote de fermentación	Lote de PAF	Lote de PMAG	Fecha de fabricación <sup>a</sup>	Uso del lote <sup>b</sup>	Proceso <sup>c</sup> (Fermentación/ Purificación)	Protocolo clínico
<b>Tipo 6</b>								
HPV6MS98008	HPV6WS98009	HPVP6FM9904	HPVP6PR9901	HPV6MCO3209901	03-sep-1999	C, N	PDF/PDF	007
	HPV6WS0001	2081254	2085434	2085434	23-abr-2001	C, N, E, VP	PFF/PFF	011, 012, 015, 016
		2084752	2087097	2087097	06-ago-2001	C, E, VP	PFF/PFF	012, 015
		2083945	2087916	2087916	17-sep-2001	Ninguno <sup>d</sup>	PFF/PFF	Ninguno
HPV11MS98025	C138714	2098720	2092662	2092662	07-jun-2002	C, N, E	PFF/PFF	015, 018
		2098720	2099911	2099911	10-jun-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>e</sup>
		HPV11WS98026	HPVP11FM9901	HPV11MONO3209901	21-sep-1999	C, N	PDF/PDF	007
HPV11MS98025	HPV11WS0001	2080223	2085790	2085790	24-may-2001	C, N, VP	PFF/PFF	011, 012, 015, 016
		2081610	2086860	2086860	15-jun-2001	C, E, VP	PFF/PFF	012, 015
		2081129	2087095	2087095	29-jun-2001	E	PFF/PFF	Ninguno
	C138715	2097326	2092663	2092663	21-jun-2002	C, N, E	PFF/PFF	015, 018
		2097328	2098864	2098864	23-abr-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno
		2081610	2099152	2099152	05-may-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>e</sup>
		2080223	2096213	2096213	22-nov-2002	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>e</sup>
	2097326	2098787	2098787	28-mar-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>e</sup>	

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT  
 Farm. Sebastián Darío Goldentu  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



**Tabla 22 (cont.)**

**Seguimiento del número de lote, fecha de fabricación y uso clínico de los lotes presentados en esta sección**

Lote de inóculo primario	Lote de inóculo secundario	Lote de fermentación	Lote de PAF	Lote de PMAG	Fecha de fabricación <sup>a</sup>	Uso del lote <sup>b</sup>	Procesos <sup>c</sup> (Fermentación/Purificación)	Protocolo clínico	
Tipo 16  HPV1697.01-02	HPV1697.01-03	HPV1697.06-01	HPV16PR98002	HPV16FN9802A	25-jun-1998	C	PDF/PDI	004, 005	
				HPV16FN9802D		C	PDF/PDI	004, 005	
				HPV16FN9802C-1	26-jun-1998	C	PDF/PDI	004, 005	
				HPV16FN9802B-1		C	PDF/PDI	004	
				HPV16FN9802B-2		C	PDF/PDI	004	
		HPV16MONO800101	27-jul-2001	C	PDF/PDI	C	PDF/PDF	012	
		HPV16MONO3209901	14-sep-1999	HPV16PPR9901	2085432	07-may-2001	C, N	PDF/PDF	007
		HPV16WS0001	2083134	2085432	2085432	07-may-2001	C, N, E, VP	PFF/PFF	011, 012, 015, 016
		C:138716	2083531	2086710	2086710	12-jul-2001	C, E, VP	PFF/PFF	012, 015
	2083693		2086818	2086818	17-ago-2001	D <sup>e</sup>		PFF/PFF	Ninguno
2083979	2092059		2092059	24-may-2002	C, N, E		PFF/PFF	015, 018	
		2083134	2096668	2096668	10-ene-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>d</sup>	
		2083979	2100996	2100996	22-ago-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>d</sup>	
		2100313	2100630	2100630	17-jul-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>d</sup>	
		2099728	2100630	2100630	17-jul-2003	PF	PFF/PFF	Ninguno <sup>d</sup>	

*Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.*  
 Jose Terone  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Sebastian Darío Goidentu  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA NACIONAL 16436



Tabla 22 (cont.)

Seguimiento del número de lote, fecha de fabricación y uso clínico de los lotes presentados en esta sección

Lote de inóculo primario	Lote de inóculo secundario	Lote de fermentación	Lote de PAF	Lote de PMAG	Fecha de fabricación <sup>a</sup>	Uso del lote <sup>b</sup>	Procesos <sup>c</sup> (Fermentación/Purificación)	Protocolo clínico
Tipo 18								
HPV1898.01-02	HPV1898-03	HPV18FM9805	HPVP18PR9901	HPV18MNO3209901	02-ago-1999	C, N	PDF/PDF	007
	HPV18WS0001	2076941	2085433	2085433	16-may-2001	C, E, VP	PFF/PFF	011, 012, 015, 016
		2078583	2086629	2086629	25-sep-2001	VP	PFF/PFF	Ninguno
		2078933	2085437	2085437	24-ago-2001	C, E, VP	PFF/PFF	012, 015
		2079377	2093109	2093109	01-jul-2002	C, N, E	PFF/PFF	015, 018

<sup>a</sup> Se refiere a la fecha en que los productos diluidos a granel se adsorben en el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo para elaborar el granel de producto monovalente adsorbido.

<sup>b</sup> C se refiere a estudios clínicos, N se refiere a estudios no clínicos, E se refiere a los estudios de estabilidad, VP se refiere a la validación de los procesos de producción a granel y PF se refiere al componente de un producto farmacéutico empleado en lotes para la validación de procesos o para estudios formales de estabilidad.

<sup>c</sup> PDI se refiere al proceso de desarrollo inicial, PDF se refiere al proceso de desarrollo final y PFF se refiere al proceso de fabricación final.

<sup>d</sup> El lote 2087916 se usó en los estudios de caracterización.

<sup>e</sup> El lote 2086818 también se usó en los estudios de caracterización.

<sup>f</sup> Estos lotes no se usaron en los estudios clínicos descritos en este dossier.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG- INC  
 Farm. Sebastián Dami Goldentu  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



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

Tabla 23

Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2081254, 2084752, 2083945 y 2098720 del tipo 6

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			2081254	2084752	2083945	2098720
Pureza de los cultivos	PA 919.5022 o PC 9110.775	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055 o PC 9110.770	Cumple con las características de crecimiento prescritas	Cumple con las características de crecimiento prescritas	Cumple con las características de crecimiento prescritas	Cumple con las características de crecimiento prescritas	Cumple con las características de crecimiento prescritas
Identidad de la especie	PC 9110.516	Se identifica como <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Identificada como <i>S. cerevisiae</i>	Identificada como <i>S. cerevisiae</i>	Identificada como <i>S. cerevisiae</i>	Identificada como <i>S. cerevisiae</i>

PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
FARM. Sebastián Darío Goldentu  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

