

Tabla 24

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos del tipo 6 para los lotes 2085434, 2087097, 2087916 y 2092662

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
				2085434	2087097	2087916	2092662
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032	≥640 µg/ml	969 µg/ml	925 µg/ml	962 µg/ml	932 µg/ml
Pureza	PAF	PA 919.3029	≥90%	98%	99%	99%	98%
Monómero de L1 intacto	PAF	PA 919.3029	≥75%	90%	94%	94%	92%
Polisorbato 80	PAF	PA 919.2018	90-600 µg/ml	220 µg/ml	200 µg/ml	170 µg/ml	160 µg/ml
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml*	<10 UE/ml	<10 UE/ml	<10 UE/ml	<10 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4035	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224.384 o PEO 160-160	-1.28 a -0.96 °C	-1.13 °C	-1.16 °C	-1.16 °C	-1.15 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.43 mg/ml	0.41 mg/ml	0.39 mg/ml	0.37 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224.388 o PEO 160-106	5.7-6.7	6.2	6.2	6.3	6.4
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4048	≥160 µg/ml	391 µg/ml	305 µg/ml	337 µg/ml	390 µg/ml
Potencia en ratones	PMAG	PEO 874.3446	≤0.8 µg	0.2 µg	0.1 µg	<0.1 µg	0.1 µg
Concentración calculada de proteínas	PMAG	PEO 204-205TT	290-350 µg/ml	319 µg/ml	319 µg/ml	322 µg/ml	320 µg/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.
 * UE: unidades de endotoxina

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

José María...
 Ap...

MERCK SHARP & DOHME ARG IN:
 Fab. Sección Dario Goldenti
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JONAS
ADDON

Tabla 25

Resumen de los ensayos para el producto acuoso final y el granel de producto monovalente adsorbido del tipo 6 para el lote 2099911

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados
Concentración de proteínas	PAF	PC-9110.768	640 µg/ml	994 µg/ml
Pureza	PAF	PC-9110.767	≥90%	99%
Monómero de L1 intacto	PAF	PC-9110.767	≥75%	94%
Esterilidad	PMAG	PC-9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC-9110.678	≤10 UE/ml*	<5 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA-919.4057	>90%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO-224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.14 °C
Aluminio	PMAG	PC-9110.689	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml
pH	PMAG	PEO-224-388	5.7-6.7	6.3
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA-919.4056	≥192 unidades/ml	309 unidades/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

* UE: unidades de endotoxina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Erm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 26
 Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2080223, 2081610 y 2081129 del tipo 11

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados		
			2080223	2081610	2081129
Pureza de los cultivos	PA 919.5022	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055	Cumple con las características de crecimiento prescritas Se identifica como <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	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>

PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control.

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

Tabla 27
 Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2097326 y 2097328 del tipo 11

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			2097326	2097328
Pureza de los cultivos	PC 9110.775	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PC 9110.770	Cumple con las características de crecimiento prescritas Se identifica como <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	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>

PC: procedimiento de control

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darlo Goldentu
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 28

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos a granel del tipo 11 para los lotes 2085790, 2086860, 2087095 y 2092663

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
				2085790	2086860	2087095	2092663
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032	≥640 µg/ml	942 µg/ml	923 µg/ml	959 µg/ml	892 µg/ml
Pureza	PAF	PA 919.3029	≥90%	98%	99%	99%	99%
Monómero de L1 intacto	PAF	PA 919.3029	≥75%	97%	97%	95%	95%
Pollisorbato 80	PAF	PA 919.2018	90-600 µg/ml	210 µg/ml	210 µg/ml	170 µg/ml	160 µg/ml
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml*	<5 UE/ml	<5 UE/ml	<10 UE/ml	<10 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4035	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384 o PEO 160-160	-1.28 a -0.96 °C	-1.15 °C	-1.17 °C	-1.15 °C	-1.16 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.41 mg/ml	0.41 mg/ml	0.41 mg/ml	0.41 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388 o PEO 160-1-106	5.7-6.7	6.2	6.2	6.2	6.3
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4048	≥160 µg/ml	292 µg/ml	286 µg/ml	323 µg/ml	318 µg/ml
Potencia en ratones	PMAG	PEO 874.3302	<0.55 µg	0.04 µg	0.03 µg	0.04 µg	0.03 µg
Concentración calculada de proteínas	PMAG	PEO 204-205TT	290-350 µg/ml	320 µg/ml	320 µg/ml	319 µg/ml	321 µg/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.
* UE: unidades de endotoxina

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
C.O.S. N° 1016
Aprobado:

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

Tabla 29

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos del tipo 11 para los lotes 2098864, 2099152, 2096213 y 2098787

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
				2098864	2099152 ^a	2096213 ^a	2098787 ^a
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032	≥640 µg/ml	1332 µg/ml	1009 µg/ml	919 µg/ml	1096 µg/ml
Pureza	PAF	PC 9110.767	≥90%	99%	99%	98%	99%
Monómero de LI intacto	PAF	PC 9110.767	≥75%	97%	97%	95%	96%
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml ^b	<5 UE/ml	<5 UE/ml	<5 UE/ml	<5 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.13 °C	-1.13 °C	-1.16 °C	-1.13 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.49 mg/ml	0.43 mg/ml	0.42 mg/ml	0.39 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388	5.7-6.7	6.2	6.2	6.2	6.3
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4056	≥192 unidades/ml	329 unidades/ml	307 unidades/ml	294 unidades/ml	323 unidades/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Los lotes no se liberarán oficialmente hasta que se haya aprobado la solicitud de comercialización. Los resultados de los ensayos cumplen con las especificaciones actuales. Obsérvese que los resultados de los ensayos también cumplen con las especificaciones propuestas.

^b UE: unidades de endotoxina

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 F. Martín Sebastián Darío Goldentou
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José A. ...
Apodado

Tabla 30

Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2083134, 2083531, 2083693 y 2083979 del tipo 16

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			2083134	2083531	2083693	2083979
Pureza de los cultivos	PA 919.5022	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055	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.

Tabla 31

Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2100313 y 2099728 del tipo 16

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			2100313	2099728
Pureza de los cultivos	PC 9110.775	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PC 9110.770	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>

PC: procedimiento de control.

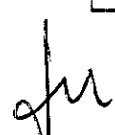
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 32

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos del tipo 16 para los lotes 2085432, 2086710, 2086818 y 2092059

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados		
				2085432	2086710	2086818
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032	≥640 µg/ml	940 µg/ml	962 µg/ml	988 µg/ml
Pureza	PAF	PA 919.3029	≥90%	99%	99%	99%
Monómero de L1 intacto	PAF	PA 919.3029	≥75%	91%	92%	93%
Polisorbato 80	PAF	PA 919.2018	90-600 µg/ml	190 µg/ml	170 µg/ml	180 µg/ml
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml ^a	<5 UE/ml	<10 UE/ml	<10 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4035	≥90%	>99%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384 o PEO 160-160	-1.28 a -0.96 °C	-1.14 °C	-1.15 °C	-1.17 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.44 mg/ml	0.39 mg/ml	0.41 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388 o PEO 160-106	5.7-6.7	6.2	6.3	6.2
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4048	≥160 µg/ml	411 µg/ml	412 µg/ml	458 µg/ml
Potencia en ratones	PMAG	PEO 874.3342	≤3.2 µg	<0.1 µg	<0.1 µg	<0.1 µg
Concentración calculada de proteínas	PMAG	PEO 204-205TT	290-350 µg/ml	319 µg/ml	318 µg/ml	317 µg/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación. ^a UE: unidades de endotoxina.


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

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

Tabla 33

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos del tipo 16 para los lotes 2096668 y 2100630

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
				2096668	2100630
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032 o PC 9110.768	≥640 µg/ml	975 µg/ml	941 µg/ml
Pureza	PAF	PC 9110.767	≥90%	>99%	>99%
Monómero de L1 intacto	PAF	PC 9110.767	≥75%	>92%	>89%
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml ^a	<10 UE/ml	<5 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.15 °C	-1.15 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.46 mg/ml	0.41 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388	5.7-6.7	6.2	6.2
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4056	≥192 unidades/ml	330 unidades/ml	327 unidades/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: graneles de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a UE: unidades de endotoxina

Tabla 34

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los graneles de productos monovalentes adsorbidos del tipo 16 para el lote 2100996

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados
Concentración de proteínas	PAF	PC 9110.768	≥640 µg/ml	979 µg/ml
Pureza	PAF	PC 9110.767	≥95%	>99%
Monómero de L1 intacto	PAF	PC 9110.767	≥80%	>92%
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml ^a	<5 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4057	≥90%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.14 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.41 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388	5.7-6.7	6.2
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4056	≥232 unidades/ml	304 unidades/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a UE: unidades de endotoxina


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

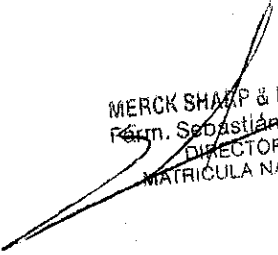

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fórm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 35

Resumen de los ensayos para los lotes de fermentación 2076941, 2078583, 2078933 y 2079377 del tipo 18

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			2076941	2078583	2078933	2079377
Pureza de los cultivos	PA 919.5022	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica	Sin crecimiento atípica
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055	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 (Argentina) Inc.
José Beronzi
Apoceros

MERCK SHARP & DOHME ARG. IIV
Farm. Sebastián Darío Goidenti
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 1543E



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

Tabla 36

Resumen de los ensayos para los productos acuosos finales y los productos monovalentes adsorbidos a granel del tipo 18 para los lotes 2085433, 2086629, 2085437 y 2093109

Ensayo	Muestra	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
				2085433	2086629	2085437	2093109
Concentración de proteínas	PAF	PA 919.6032	≥640 µg/ml	936 µg/ml	900 µg/ml	913 µg/ml	889 µg/ml
Pureza	PAF	PA 919.3029	≥90%	96%	95%	96%	95%
Monómero de L1 intacto	PAF	PA 919.3029	≥75%	85%	84%	85%	85%
Polisorbato 80	PAF	PA 919.2018	90-600 µg/ml	200 µg/ml	180 µg/ml	150 µg/ml	160 µg/ml
Esterilidad	PMAG	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina	PMAG	PC 9110.678	≤10 UE/ml ^a	<3 UE/ml	<4 UE/ml	<4 UE/ml	<10 UE/ml
Grado de adsorción	PMAG	PA 919.4035	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Punto de congelación	PMAG	PEO 224-384 o PEO 160-I-60	-1.28 a -0.96 °C	-1.16 °C	-1.16 °C	-1.01 °C	-1.15 °C
Aluminio	PMAG	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.41 mg/ml	0.40 mg/ml	0.42 mg/ml	0.42 mg/ml
pH	PMAG	PEO 224-388 o PEO 160-I-106	5.7-6.7	6.2	6.2	6.2	6.2
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PMAG	PA 919.4048	≥160 µg/ml	305 µg/ml	286 µg/ml	283 µg/ml	328 µg/ml
Potencia en ratones	PMAG	PEO 874.3445	≤0.8 µg	0.2 µg	0.2 µg	0.1 µg	0.1 µg
Concentración calculada de proteínas	PMAG	PEO 204-205TT	290-350 µg/ml	321 µg/ml	320 µg/ml	320 µg/ml	319 µg/ml

PAF: producto acuoso final; PMAG: granel de producto monovalente adsorbido; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.
^a UE: unidades de endotoxina.

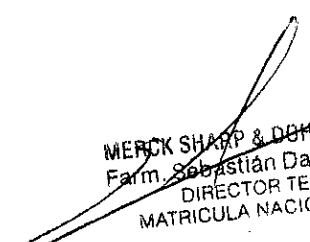
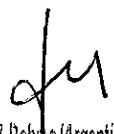

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

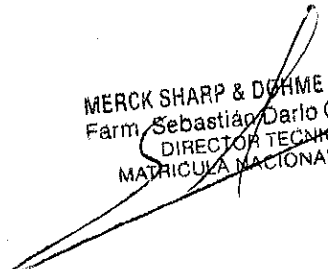
Tabla 37

Resumen de los análisis transferidos a la División de Fabricación

Análisis	Versión usada por los laboratorios de desarrollo	Versión usada por la División de Fabricación
Pureza de los cultivos	PA 919.5022	PC 9110.775
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055	PC 9110.770
Concentración de proteínas	PA 919.6032	PC 9110.768
Porcentaje de monómero intacto	PA 919.3029	PC 9110.767
Porcentaje de pureza	PA 919.3029	PC 9110.767
Grado de adsorción	PA 919.4057	PC 9110.769
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PA 919.4056	PC 9110.769

PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control.


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


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

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

Tabla 38
Resumen de los cambios en los procedimientos de análisis

Método de ensayo	Número del procedimiento	Descripción	Aplicación	Descripción/Fundamento para el cambio
Pureza de los cultivos	PA 919.5022	Microbiológico	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	El PA 919.5022 se sustituyó por el procedimiento actual, el PC 9110.775, que es similar. El PA 919.5022 usaba un medio adicional, menores volúmenes de inoculación y condiciones de incubación diferentes.
Identidad de el inóculo huésped	PA 919.5055	Replicación en placa	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	El PA 919.5055, que usaba dos medios de agar para analizar tres marcadores fenotípicos, se sustituyó por el procedimiento actual, el PC 9110.770, que usa un solo medio de agar. El cambio no repercute en los resultados reportables.
Identidad de la especie	PC 9110.516	Cromatografía de gases - espectrometría de masas	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	El método usaba la composición de ácidos grasos de la pared celular para identificar a los microorganismos cultivados hasta el nivel de especie. La identidad de la especie ya no se propone como ensayo de liberación. En cambio, la ensayo se realiza como parte del PC 9110.770, técnica de replicación en placa para levaduras recombinantes de VPH, que también se conoce como análisis de identidad de el inóculo huésped.
Concentración de proteínas	PA 919.2015	Método de la 4,4'-dicarboxi-2,2'-biquinolina	Fase inicial del desarrollo	El PA 919.6032 y el PA 919.2015 eran análisis similares con 4,4'-dicarboxi-2,2'-biquinolina (ácido biquinólico, o BCA). En comparación con el PA 919.2015, el PA 919.6032 usaba una curva estándar ampliada, y se le agregaba histidina al patrón de referencia para equipararlo con la adición de histidina a la matriz de muestra. El procedimiento actual, el PC 9110.768, se basa en el PA 919.6032.
	PA 919.6032	Método de la 4,4'-dicarboxi-2,2'-biquinolina	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	
Potencia relativa in vitro	PA 910.0070	Enzaimunoenálisis	Todos los lotes clínicos descritos en este dossier	Los PA 910.0070 y 919.4048 son métodos equivalentes de PRIV que se aplicaron usando los patrones para PFE/PAP ^a descritos en la Sec. 2.3.S.5-v0501. El PA 919.4056 es equivalente al PA 919.4048, salvo porque se usa el patrón de trabajo para el PTEEP descrito en la 2.3.S.5-v0501. El procedimiento de PRIV actual, el PC 9110.769, se basa en el PA 919.4056, pero los ensayos se realizan en un laboratorio diferente.
	PA 919.4048	Enzaimunoenálisis		

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Demio Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

	PA 919.4056	Enzimoimmunoanálisis	Lotes de fabricación sistemática	
--	-------------	----------------------	----------------------------------	--

Tabla 38 (cont.)
Resumen de los cambios en los procedimientos de análisis

Método de ensayo	Número del procedimiento	Descripción	Aplicación	Descripción/Fundamento para el cambio
Endotoxina	PEO WGM030/1	Método turbimétrico/cromogéno cinético	Lote HPV16MNC0600101	El PEO WGM030/1 y el procedimiento actual, el PC 9110.678, son equivalentes. Ambos se basan en la reacción enzimática del lisado de arabeocito de <i>Limulus</i> con el lipopolisacárido. Los procedimientos difieren sólo en la ubicación de los ensayos.
	PA 919.3027	SDS-PAGE	Fase inicial del desarrollo	Los PA 919.3027 y 919.3035 eran métodos similares de electorótesis SDS-PAGE usados para analizar muestras del tipo 16 y de los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Antes de la validación de los procesos de fabricación a granel, los métodos se combinaron con el procedimiento para medir el porcentaje de pureza (PA 919.3029) por motivos de eficiencia. En el PA 919.3029, las muestras se cargan en dos concentraciones para mejorar la sensibilidad. También se modificaron el tipo del gel y el agente reductor. El procedimiento actual, PC 9110.767, es equivalente al PA 919.3029, pero se realiza en un laboratorio diferente.
	PA 919.3035	SDS-PAGE	Fase inicial del desarrollo	
Porcentaje de monómero intacto	PA 919.3029	SDS-PAGE	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	Los PEO 160-I-60, 244-384 y 224-384X son procedimientos equivalentes empleados para medir la osmolalidad de la muestra de ensayo con respecto a una solución de referencia. Este análisis ya no se propone como ensayo de liberación porque los controles de los procesos controlan adecuadamente la depresión del punto de congelación.
	PEO 160-I-60	Osmometría	Todos los lotes clínicos descritos en este dossier	El PA 919.7003 es equivalente al PEO 160-I-106 y al procedimiento actual, el PEO 224-388, pero los ensayos se realizan en diferentes laboratorios. No hay repercusión alguna en los resultados reportables.
	PEO 224-384	Osmometría		
Depresión del punto de congelación	PEO 224-384X	Osmometría	PMAG fabricados en 1999 y el lote HPV16FN9802B	
	PA 919.7003	pH	Todos los demás lotes clínicos descritos en este dossier	
pH	PEO 160-I-106	pH		

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Arone
Approved

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Dario Goidentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 16436

[Handwritten signature]

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

Tabla 38 (cont.)
Resumen de los cambios en los procedimientos de análisis

Método de ensayo	Número del procedimiento	Descripción	Aplicación	Descripción/Fundamento para el cambio
Potencia en ratones	PEO 874.3446	Potencia <i>in vivo</i>	Todos los lotes clínicos descritos en este <i>dossier</i>	Los análisis de potencia en ratones (un análisis por tipo) se usaron como la ensayo de liberación para la potencia durante el desarrollo. Este análisis será sustituido por el análisis de potencia relativa <i>in vitro</i> . El PA 874.3348 y el PA 919.5029 eran enzimoimmunoanálisis equivalentes usados para vigilar la cantidad de PPV en muestras de producto acuoso final. Los procedimientos diferían sólo en la ubicación de los ensayos. De entonces a la fecha, se sustituyeron con el análisis de potencia relativa <i>in vitro</i> .
	PEO 874.3302			
	PEO 874.3342			
	PEO 874.3345			
Enzimoimmuno-análisis (EIA)	PA 874.3348	Enzimoimmunoanálisis	Fase inicial del desarrollo	
	PA 919.5029	Enzimoimmunoanálisis		
Grado de adsorción	PA 919.6018	Método de la 4,4'-dicarboxi-2,2'-biquinolina	Fase inicial del desarrollo	El PA 919.6018 se sustituyó con el PA 919.4035, una ensayo más sensible basada en el análisis de potencia relativa <i>in vitro</i> .
	PA 919.4035	Enzimoimmunoanálisis	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	El grado de adsorción en todos los lotes analizados hasta la fecha ha sido superior a 99%. Por tal razón, el grado de adsorción ya no se propone como ensayo de liberación. El PA 919.2018 es un análisis colorimétrico basado en la formación de un complejo entre el PS-80 y la fracción amilosa del almidón de papa. Este análisis ya no se propone como ensayo de liberación porque los controles intrínsecos de los procesos limitan adecuadamente las concentraciones de PS-80.
Polisorbato 80 (PS-80)	PA 919.2018	Colorimétrico	Lotes clínicos fabricados en 2001/2002	El PEO 204-205TT describe el cálculo para verificar la concentración final de proteínas en el granel de producto monovalente adsorbido con base en los volúmenes empleados durante la formulación. Este cálculo ya no se considera como ensayo de liberación, pero se hace como parte de la documentación de la manufactura.
Concentración calculada de proteínas	PEO 204-205TT	Cálculo	Todos los lotes clínicos descritos en este <i>dossier</i>	

PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a PFE: producto filtrado estéril; PAF: producto acuoso final.

^b PTED: producto tetavalente en el envase definitivo - ^c SDS-PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio

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

