

6) MATERIALES DE REFERENCIA

6.1 Materiales o patrones de referencia

Esta sección brinda información sobre los patrones de referencia empleados para medir la potencia relativa *in vitro* (PRIV), el grado de adsorción y la concentración de proteínas.

6.2 Material de referencia empleado para la potencia relativa *in vitro* y el grado de adsorción

La potencia relativa *in vitro* y el grado de adsorción se analizan usando el procedimiento de control (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 tipos 6, 11, 16 y 18. El patrón de referencia empleado para los ensayos de rutina es un lote de producto tetravalente en el envase definitivo (PTED), al que se denomina "patrón de trabajo" y que se almacena en viales de vidrio entre 2 y 8 °C. En la Tabla 39 se presentan los datos del análisis para lotes a granel del lote actual del patrón de trabajo, V501 VAI 025 T003.

Tabla 39

Análisis por lotes para el patrón de trabajo, lote V501 VAI 025 T003

Análisis	Criterios de aceptación	Resultados	
Potencia relativa <i>in vitro</i>	No aplicable ^a	Tipo 6	41 unidades/ml
		Tipo 11	88 unidades/ml
		Tipo 16	91 unidades/ml
		Tipo 18	43 unidades/ml
Grado de adsorción	>90%	Tipo 6	>99%
		Tipo 11	>99%
		Tipo 16	>99%
		Tipo 18	>99%
Esterilidad	Sin crecimiento	Sin crecimiento	
Aluminio	0.35-0.62 mg/ml	0.41 mg/ml	
pH	5.7-6.7	6.3	
Punto de congelación	-1.28 a -0.96 °C	-1.16 °C	
Aspecto físico	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio	

^a Los valores de potencia relativa *in vitro* se establecieron mediante calibración. No se aplicaron criterios de aceptación predeterminados. Los resultados de potencia relativa *in vitro* obtenidos con respecto a los patrones para PFE/RAF (producto filtrado estéril/producto acuoso final) al momento de la liberación fueron de 39, 86, 94 y 54 µg/ml para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

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

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

Además del patrón de trabajo, se han adoptado cuatro lotes de producto acuoso final, uno por cada tipo, como patrones primarios. Los patrones primarios se almacenan a $\leq -60^{\circ}\text{C}$ y se usarán para calibrar los lotes futuros del patrón de trabajo y para vigilar la estabilidad del actual patrón de trabajo.

El procedimiento empleado para calibrar los patrones primarios y el patrón de trabajo se muestra esquemáticamente en la Figura 16. Los patrones primarios se calibraron con respecto a un lote "prototipo", el lote V501 VAI 020 I004, que se usó en el Protocolo clínico 016. Al mencionado lote V501 VAI 020 I004 se le asignaron los valores de potencia relativa in vitro de 40, 80, 80 y 40 unidades/ml para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los valores asignados (en unidades/ml) son numéricamente equivalentes a la concentración nominal de proteínas (en $\mu\text{g/ml}$) para cada tipo de VPH.

A fin de calibrar los patrones primarios, cada patrón fue analizado en la misma placa con el lote V501 VAI 020 I004 en un mínimo de 24 repeticiones corridas. Para cada corrida, la potencia relativa in vitro del patrón primario se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\text{PRIV}_{\text{patrón primario}} = \frac{\text{DE}_{50, \text{patrón primario}}}{\text{DE}_{50 \text{ V501 VAI 020 I004}}} \times \text{PRIV}_{\text{V501 VAI 020 I004}}$$

Donde $\text{DE}_{50, \text{V501 VAI 020 I004}}$ es la respuesta relativa del lote prototipo, $\text{DE}_{50, \text{patrón primario}}$ es la respuesta relativa del patrón primario y $\text{PRIV}_{\text{V501 VAI 020 I004}}$ es la potencia asignada del lote prototipo. Los resultados de todas las ensayos se promediaron para obtener los resultados finales de potencia relativa in vitro.

A continuación, se calibró el patrón de trabajo con respecto a los patrones de referencia primarios usando una estrategia similar. El lote V501 VAI 025 T003 se analizó en la misma placa con el patrón primario en un mínimo de 24 corridas de la ensayo por tipo. Para cada ensayo, la potencia relativa in vitro del patrón de trabajo se calculó a partir de las respuestas relativas del patrón de trabajo y del patrón primario. Los resultados de todas las ensayos se promediaron para obtener los resultados finales de potencia relativa in vitro.


Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.
José Nelson
Apoderado

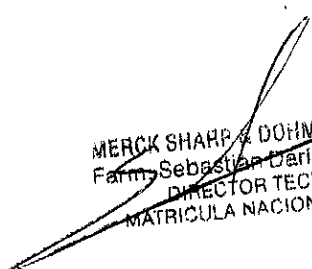
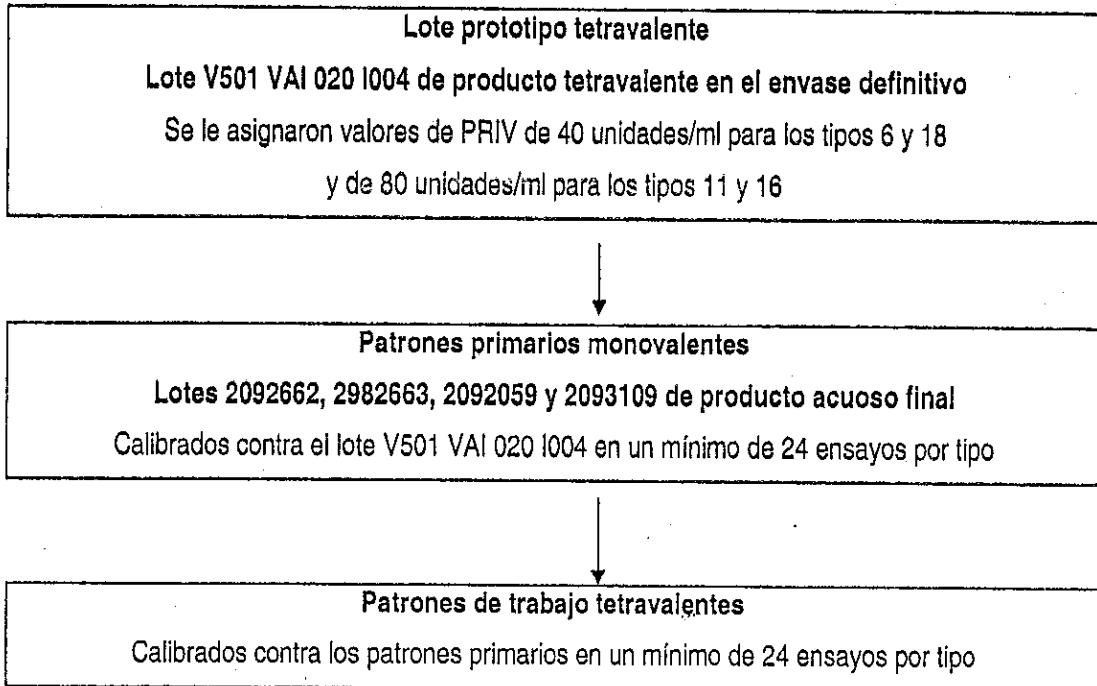

MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.
Firma: Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438


Figura 16

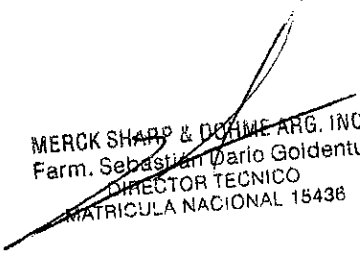
Calibración de los patrones primarios y los patrones de trabajo



La selección del lote V501 VAI 025 T003 como el primer patrón de trabajo y de los productos acuosos finales madre como los patrones primarios proporciona un nexo adicional a la experiencia clínica. Tanto los patrones primarios como el primer patrón de trabajo se usaron en los estudios clínicos de Fase III realizados para evaluar la eficacia, seguridad y uniformidad (consistencia) del producto. El lote V501 VAI 025 T003 se usó en el protocolo clínico 015, y los patrones primarios se usaron para formular los lotes tetravalentes usados en los protocolos clínicos 015 y 018. Estos patrones fueron algunos de los 16 productos monovalentes adsorbidos a granel (cuatro por tipo) que se fabricaron mediante el proceso de fabricación final. Un subgrupo de ellos se empleó para fabricar lotes adicionales en el envase definitivo que se incluyeron en los protocolos clínicos 011, 012, 015, 016 y 018.

El patrón de trabajo actual está sometido a monitoreo como parte de un estudio formal de la estabilidad. No se ha observado cambio alguno en el aspecto físico, el pH o el grado de adsorción. Como se muestra en la Figura 17, no se ha detectado ningún cambio significativo en la potencia relativa *in vitro*. Una muestra del lote V501 VAI 025 T003 tuvo un resultado reprobatorio en los ensayos de esterilidad a los 24 meses. Los resultados de una investigación indican que el


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


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

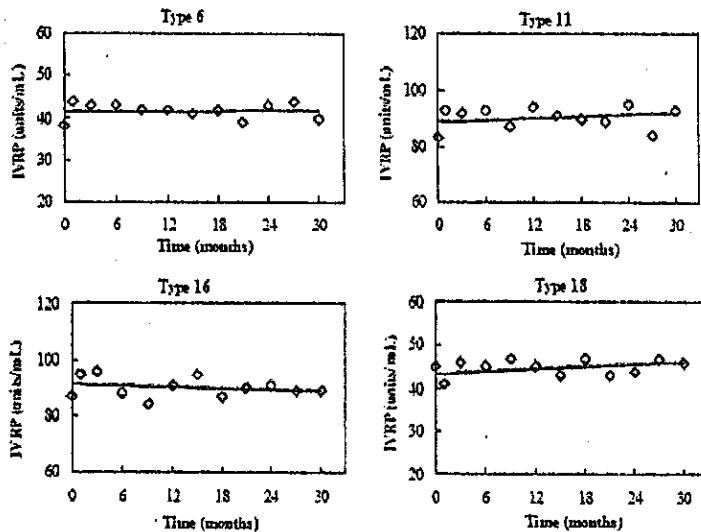
resultado reprobatorio se debió a una muestra atípica. El lote V501 VAI 025 T003 se considera adecuado para seguirlo usando como un patrón de referencia.

Los resultados de potencia relativa *in vitro* se estudiaron mediante análisis de regresión lineal. Para el análisis estadístico se usaron los resultados individuales de cada punto en el tiempo. Los resultados de dichos análisis se presentan en la Tabla 40 y se muestran gráficamente en la Figura 17. Los resultados indican que no hay un cambio estadísticamente significativo en la potencia relativa *in vitro* a lo largo del tiempo ($p \geq 0.05$).

Tabla 40
Análisis estadístico de los datos de estabilidad para el lote V501 VAI 025 T003 del patrón de trabajo

Tipo de VPH	Intersección de y (IC de 95%)	Pendiente	
		Unidades/mes (IC de 95%)	Valor de p
6	41.6 (39.9-43.3)	0.0077 (-0.1231 a 0.1385)	0.91
11	88.7 (85.9-91.5)	0.1132 (-0.0928 a 0.3192)	0.28
16	91.2 (88.0-94.4)	0.0727 (-0.0264 a 0.1510)	0.52
18	43.4 (41.2-45.7)	0.0909 (-0.0876 a 0.2694)	0.31

Figura 17
Estabilidad del lote V501 VAI 025 T003 del patrón de trabajo con respecto a los patrones primarios



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.

 Jose Goidentu
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Firm. Sebastián Darío Goidentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15498

En la Tabla 41 se presenta una breve descripción de todos los patrones de referencia usados hasta la fecha para los análisis de potencia relativa in vitro y grado de adsorción.

Todos los futuros patrones de trabajo se obtendrán de lotes de fabricación a escala completa, y deben cumplir con todas las ensayos de liberación aplicables. Los futuros patrones de trabajo se calibrarán con respecto a los patrones primarios, que seguirán almacenados a < -60 °C para garantizar su estabilidad. Para cada tipo de VPH se realizará un mínimo de 24 corridas del análisis de potencia relativa in vitro. En cada corrida de la ensayo se analizarán el nuevo patrón de trabajo, el patrón primario y el patrón de trabajo existente en una sola placa. El patrón de trabajo existente se usará como control y debe cumplir con todos los criterios de validación del análisis. En cada corrida, el valor de la potencia relativa in vitro para el nuevo patrón de trabajo se calculará usando la siguiente ecuación:

$$PRIV_{\text{patrón nuevo}} = \frac{DE_{50, \text{patrón nuevo}}}{DE_{50, \text{patrón primario}}} \times PRIV_{\text{patrón primario}}$$

Se usarán los datos de todas las ensayos de certificación válidas para calcular la potencia relativa in vitro promedio para cada tipo, y estos valores serán los valores de potencia asignados para el nuevo patrón de trabajo.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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

Tabla 41

Patrones de referencia usados hasta la fecha en los análisis de la potencia relativa *in vitro* y del grado de adsorción de la vacuna contra el VPH

Patrón de referencia	Descripción del producto	Uso	
		Liberación	Estabilidad
Patrones de PFE/PAF ^a Tipo 16 – Lote HPVA169801.01 SFP Tipo 18 – Lote 15724-257a Tipo 6 – Lote 17198-81-6aR Tipo 11 – Lote 17198-81-11-R	Lotes a escala de laboratorio fabricados entre 1998 y 2002 (almacenados a ≤ -55 °C)	Liberación de todos los lotes clínicos incluidos en el presente dossier	Los estudios se iniciaron antes de noviembre de 2001
Patrón provisional del PTED ^b (V501 VAI 018 1001)	Lote de PTED fabricado en 2001 (almacenado a 2-8 °C)	N/A ^c	Los estudios se iniciaron entre noviembre de 2001 y julio de 2002
Patrón de trabajo del PTED (V501 VAI 025 T003)	Lote de PTED fabricado en 2002 (almacenado a 2-8 °C)	Liberación de los lotes de fabricación sistemática	Todos los estudios de estabilidad se iniciaron después de julio de 2003
Patrones primarios del PAF Tipo 6 – Lote 2092662 Tipo 11 – Lote 2092663 Tipo 16 – Lote 2092059 Tipo 18 – Lote 2093109	Lotes de PAF fabricados en 2002 (almacenados a ≤ -60 °C)	Calibración de los nuevos patrones de trabajo	Estabilidad del patrón de trabajo Lote V501 VAI 025 T003

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

^b PTED: producto letravalente en el envase definitivo

^c N/A: no aplicable. El lote V501 VAI 018 1001 no se usó para la liberación de lotes de sustancia farmacéutica.

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

6.3 Materiales de referencia empleados para determinar la concentración de proteínas

El patrón de referencia empleado para el PC 9110.768, determinación de la concentración total de proteínas en muestras del producto acuoso final (PAF) de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) mediante análisis con ácido biquinínico (4,4'-dicarboxi- 2,2'-biquinolina, también conocido como ácido bicinconínico o BCA), consiste en una solución de 2 mg/ml de albúmina sérica de bovino en solución salina al 0.9% y azida de sodio al 0.05% almacenada en ampollitas selladas para un solo uso. El patrón viene como parte de un estuche comercial.

7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

7.1 Descripción y especificaciones de los recipientes

Los sistemas de cierre de los recipientes que han sido validados para su empleo en el almacenamiento de los productos intermedios y la sustancia farmacéutica del proceso de la Vacuna recombinante contra el VPH se resumen en la Tabla 42. En la Figura 18 se presenta un esquema del sistema de cierre con ajuste higiénico montado en el frasco de vidrio. Debido al gran tamaño de los contenedores de resuspensión de acero inoxidable, no era práctico realizar los ensayos de validación en los propios recipientes. En cambio, se probó una versión más pequeña con un sistema de cierre idéntico, que se muestra en la Figura 19.

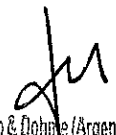
Tabla 42

Resumen de los sistemas de cierre de los recipientes para el principio activo

Sistema de cierre del recipiente	Volumen del recipiente	Material que almacena	Descripción	Posibles puntos de ingreso
Frasco de vidrio con ajuste higiénico	45 litros	FAPD ^a PMAG ^b	Tuerca y rosca poliméricas con una junta toroidal integrada de silicón, disco polimérico de compresión y tapón de fluorosilicón	a lo largo de la interfase entre el frasco y el tapón
Tambores de resuspensión de acero inoxidable	200 litros	FAPD	Ajustes higiénicos de ¾ de pulgada, 1 ½ pulgada y 6 pulgadas con empaques de silicón	a lo largo de la interfase de cierre (empaque, tambor y abrazaderas)

^a FAPD: producto acuoso final diluido

^b PMAG: granel de producto monovalente adsorbido


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


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

7.2 Validación del cierre de los recipientes

Los sistemas de cierre de los recipientes han sido sometidos a ensayos, tanto físicos como microbianos, para demostrar que permanecen íntegros y que impiden el ingreso de contaminantes bajo todas las condiciones normales de procesamiento. Se empleó un ensayo de fuga de helio para demostrar la integridad física del cierre de los recipientes para el principio activo. No se observaron fugas por arriba de las especificaciones para ninguno de los recipientes analizados (Tabla 43), lo cual indicó que los cierres estaban íntegros. Se emplearon ensayos de ingreso microbiano para evaluar la capacidad de los sistemas de cierre de los recipientes de impedir la entrada de bacterias, usando *Pseudomonas aeruginosa* como el microorganismo de exposición. El medio usado para la exposición demostró una enumeración aceptable antes y después de la sumersión, y el medio de cultivo contenido en los recipientes sometidos a ensayo mostró resultados aceptables (Tabla 44).

Figura 18

Esquema representativo de un frasco de vidrio, con el cierre de ajuste higiénico en su sitio

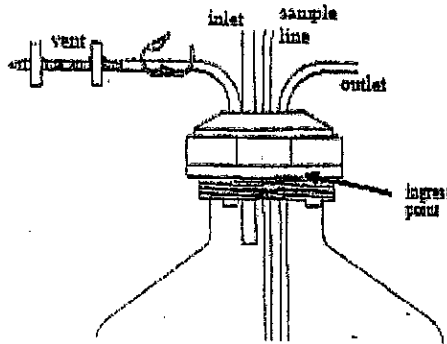
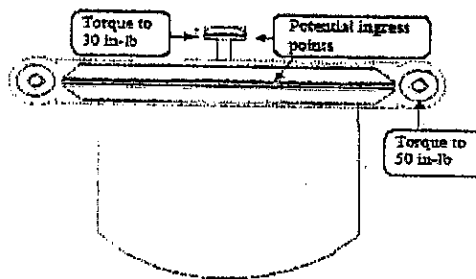


Figura 19

Versión reducida de un tambor de resuspensión de acero inoxidable con un sistema de cierre idéntico



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

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

Tabla 43

Resumen de la ensayo de fuga de helio

Número de la ensayo	Velocidad máxima de fuga de helio registrada en los puntos de egreso (criterio de aceptación: $\leq 1.0 \times 10^{-5}$ ccss ^a)	Condiciones generales
Frasco de vidrio		
Ensayo 1	1.8×10^{-6} ccss	Satisfactorias
Ensayo 2	1.8×10^{-6} ccss	Satisfactorias
Ensayo 3	2.0×10^{-6} ccss	Satisfactorias
Ensayo 4	2.2×10^{-6} ccss	Satisfactorias
Ensayo 5	2.1×10^{-6} ccss	Satisfactorias
Tambor de resuspensión de acero inoxidable		
Ensayo 1	1.0×10^{-7} ccss	Satisfactorias
Ensayo 2	2.0×10^{-7} ccss	Satisfactorias
Ensayo 3	3.0×10^{-7} ccss	Satisfactorias

^a ccss: centímetros cúbicos estándar por segundo

Tabla 44

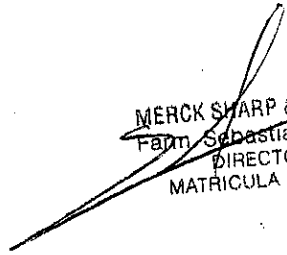
Resumen de la ensayo de ingreso microbiano

Parámetro	Criterios de aceptación	Frasco de vidrio			Tambor de resuspensión ^a
Crecimiento en el envase sometido a ensayo	Sin crecimiento	Sin crecimiento			Sin crecimiento
Enumeración antes de la sumersión (UFC/ml) ^b	$\geq 1.0 \times 10^6$	1.3×10^7	2.3×10^8	2.1×10^9	1.3×10^8
Enumeración después de la sumersión (UFC/ml)	$\geq 1.0 \times 10^6$	2.3×10^8	2.1×10^9	1.2×10^9	2.0×10^8
Condiciones generales	Satisfactorias	Satisfactorias			Satisfactorias

^a Tambores de resuspensión de acero inoxidable

^b UFC: unidades formadoras de colonias


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


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM. Sebastián Darlo Goldentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438

8) ESTABILIDAD

8.1 Resumen de estabilidades y conclusiones

Se están llevando a cabo estudios de estabilidad en la suspensión celular y en el granel de producto monovalente adsorbido (PMAG), en condiciones de almacenamiento a largo plazo, así como en el granel de producto monovalente adsorbido (PMAG), en condiciones aceleradas (a temperaturas entre 23 y 27 °C). El periodo de vigencia propuesto para la suspensión celular es de 48 meses, almacenado a ≤ -60 °C. El periodo de vigencia propuesto para el granel de producto monovalente adsorbido (PMAG), es de 36 meses, almacenado entre 2 y 8 °C.

Con excepción del ensayo de potencia en ratones, que se emplea exclusivamente para la caracterización, todas los ensayos empleados para monitorear la estabilidad de la suspensión celular y del gránulos de productos monovalentes adsorbidos (PMAG), han sido validadas. En la mayoría de los casos, los procedimientos son idénticos a los que se emplean para la liberación.

8.2 Suspensión celular

Se está realizando un estudio de estabilidad de la suspensión celular almacenada a -70 ± 10 °C, para garantizar que el almacenamiento prolongado de la suspensión celular no impacta en la calidad del principio activo. El protocolo se resume en la Tabla 45. En síntesis, al principio y al final del estudio se descongelarán y purificarán a escala completa muestras congeladas de la suspensión celular de los cuatro tipos de VPH. Además, a intervalos anuales, se descongelarán porciones congeladas de suspensión celular de los tipos 6, 16 y 18 y se purificarán a escala de laboratorio. Los tipos 6 y 11 son homólogos estructuralmente, y se espera que tengan un desempeño equivalente; por consiguiente, el tipo 11 no se someterá a análisis en los puntos intermedio en el tiempo.

Los lotes incluidos en los estudios son el 2084752 (Tipo 6), el 2081129 (Tipo 11), el 2083531 (Tipo 16) y el 2078583 (Tipo 18). Estos lotes están almacenados a -70 ± 10 °C en el mismo tipo de bolsas que las empleadas en el área de producción.

Ya se cuenta con resultados para el material purificado a escala de laboratorio hasta los 24 meses de un estudio de 48 meses, los cuales se presentan en la Tabla 46. Hasta la fecha no se ha observado ningún cambio significativo. Se prevé que la información para los 48 meses para todos


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


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

los lotes estará disponible en 2005; por tal razón, se propone un periodo de vigencia de 48 meses para la suspensión celular.

Tabla 45

Protocolo de estabilidad para la suspensión celular almacenada a $-70 \pm 10^\circ \text{C}$

Prueba	Muestra analizada	Criterios de aceptación	Intervalos entre pruebas (meses)	
Purificación a escala de laboratorio				
Productividad de HS	PHS	Valor inicial $\pm 1.2 \text{ g/kg}$	0, 12 ^c , 24 ^c , 36 ^c , 48	
Porcentaje de pureza	PHS	\geq (valor inicial menos 20%) ^a		
Porcentaje de monómero intacto	PHS	\geq (valor inicial menos 20%) ^b		
Purificación a escala de fabricación				
Productividad de HS	PHS	Tipo 6	2.1-4.6 g/kg	6 ^d , 48 ^d
		Tipo 11	2.1-4.6 g/kg	
		Tipo 16	1.2-4.6 g/kg	
		Tipo 18	2.1-4.8 g/kg	
Porcentaje de pureza	PHS	Tipo 6	$\geq 67\%$	
		Tipo 11	$\geq 67\%$	
		Tipo 16	$\geq 67\%$	
		Tipo 18	$\geq 84\%$	
Porcentaje de monómero intacto	PAF	$\geq 75\%$		

PHS: producto de la cromatografía HS; PAF: producto acuoso final.

^a El límite inferior es el valor inicial menos un valor absoluto de 20%. El límite superior es 100%.

^b El límite inferior es el valor inicial menos un valor absoluto de 20%.

^c El lote 2081129 del tipo 11 se analizará únicamente en el punto inicial y a los 48 meses.

^d Están programadas las purificaciones a escala de fabricación aproximadamente a los 6 y 48 meses.


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

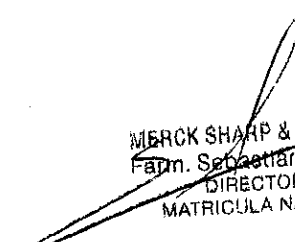

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Fam. Sebastian Dario Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438

Tabla 46
Resultados de estabilidad para los lotes de la suspensión celular almacenada a -70 ± 10 °C y purificada a escala de laboratorio

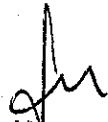
Tipo de VPH	Prueba	Criterios de aceptación	Punto en el tiempo (meses)		
Tipo 6	Productividad de HS	Valor inicial \pm 1.2 g/kg	3.8 g/kg	3.3 g/kg	4.0 g/kg
	Porcentaje de pureza	\geq (valor inicial menos 20%)	66%	73%	73%
	Porcentaje de monómero intacto	\geq (valor inicial menos 20%)	61%	68%	68%
Tipo 11	Productividad de HS	Valor inicial \pm 1.2 g/kg	2.7 g/kg	NR	NR
	Porcentaje de pureza	\geq (valor inicial menos 20%)	64%	NR	NR
	Porcentaje de monómero intacto	\geq (valor inicial menos 20%)	60%	NR	NR
Tipo 16	Productividad de HS	Valor inicial \pm 1.2 g/kg	3.0 g/kg	2.6 g/kg	3.5 g/kg
	Porcentaje de pureza	\geq (valor inicial menos 20%)	73%	83%	80%
	Porcentaje de monómero intacto	\geq (valor inicial menos 20%)	65%	76%	71%
Tipo 18	Productividad de HS	Valor inicial \pm 1.2 g/kg	3.7 g/kg	3.2 g/kg	3.4 g/kg
	Porcentaje de pureza	\geq (valor inicial menos 20%)	91%	94%	91%
	Porcentaje de monómero intacto	\geq (valor inicial menos 20%)	78%	83%	78%

NR: no requerido por el protocolo

8.3 Granel de Producto monovalente adsorbido

Se están realizando estudios de estabilidad en el granel producto monovalente adsorbido entre 2 y 8 °C (condiciones de almacenamiento a largo plazo) y entre 23 y 27 °C (almacenamiento acelerado), para sustentar el periodo de vigencia propuesto, así como la liberación del producto en el envase definitivo y los criterios de aceptación de la caducidad.

La Tabla 47 presenta una lista de los lotes que están bajo vigilancia y los recipientes de almacenamiento. Los frascos de vidrio con cierres higiénicos reflejan las mismas condiciones de contacto con el producto y el mismo ajuste higiénico que se emplean en la fabricación de rutina. Cada uno de los estudios descritos se está llevando a cabo con el granel de producto monovalente adsorbido preparado a escala completa.


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


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

8.4 Estudios en condiciones de almacenamiento a largo plazo

Las Tablas 48 y 49 y resumen los protocolos empleados para evaluar la estabilidad del granel de producto monovalente adsorbido conservado en condiciones de almacenamiento a largo plazo (2 a 8 °C). Como se indica en la Tabla 47, está usándose un método matricial para el granel de producto monovalente adsorbido almacenado en frascos de vidrio con lámina de recubrimiento de elastómero y tapa de polisulfona. Un lote de cada tipo está programado para someterse a ensayos en todos los puntos en el tiempo (estudio completo), y los otros dos lotes de cada tipo están programados para someterse a ensayos con menor frecuencia (estudio reducido).

Tabla 47

Lotes de producto monovalente adsorbido a granel bajo vigilancia para fines de estabilidad

Condiciones de almacenamiento		Tipo de VPH	Lotes	Diseño del estudio ^a
Temperatura	Recipiente			
2 a 8 °C	Vidrio con lámina de recubrimiento de elastómero y tapa de polisulfona	6	2085434	Abreviado
			2087097	Abreviado
			2092662	Completo
		11	2086860	Abreviado
			2087095 ^b	Abreviado
			2092663	Completo
		16	2085432	Abreviado
			2086710	Abreviado
			2092059	Completo
		18	2085433	Abreviado
			2085437	Abreviado
			2093109	Completo
	Vidrio con ajuste higiénico	6	2099996	Completo
			2099413	Completo
		16	2097784	Completo
			2102337	Completo
		18	2103197	Completo
			2102994	Completo
23 a 27 °C	Vidrio con ajuste higiénico	6	2099996	N/A ^c
		11	2099413	N/A
		16	2097784	N/A
		18	2102337	N/A

^a Se usó un método matricial para las muestras almacenadas en recipientes de vidrio con lámina de recubrimiento de elastómero y tapa de polisulfona. Un lote de cada tipo se someterá a pruebas en todos los puntos en el tiempo (estudio completo), y dos lotes de cada tipo con menor frecuencia (estudio abreviado).

^b El lote 2087095 del tipo 11 contiene rastros de tripsina.

^c N/A: no aplicable


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

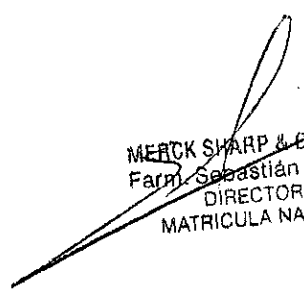

 MERCK SHARP & DOHME ARG INC
 Fermi Sebastián Darío Goldentú
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 48

Protocolo de estabilidad completo para el producto monovalente adsorbido a granel almacenado entre 2 y 8 °C

Prueba	Criterios de aceptación	Intervalos entre pruebas (meses)
Aspecto físico	Líquido blanco turbio	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42
pH	5.7-6.7	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42
Endotoxina ^a	≤10 UE/ml	36
Esterilidad ^a	Sin proliferación	36
Grado de adsorción	≥90%	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42
Potencia relativa <i>in vitro</i> (PRIV)	≥50% del valor inicial	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42
Porcentaje de monómero intacto	≥80% del valor inicial	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42
Potencia en ratones	N/A ^b	0, 12 ^c , 24 ^c , 36

^a La prueba sólo se realiza en muestras almacenadas con el ajuste higiénico.

^b N/A: no aplicable. La prueba se efectúa para caracterización.


Tabla 49

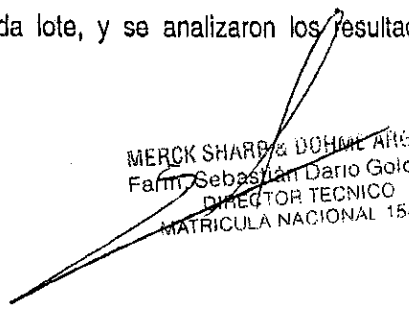
Protocolo de estabilidad abreviado para el producto monovalente adsorbido a granel almacenado entre 2 y 8 °C

Prueba	Criterios de aceptación	Intervalos entre pruebas (meses)
Aspecto físico	Líquido blanco turbio	0, 12, 24, 36, 42
pH	5.7-6.7	0, 12, 24, 36, 42
Grado de adsorción	≥90%	0, 12, 24, 36, 42
Potencia relativa <i>in vitro</i> (PRIV)	≥50% del valor inicial	0, 12, 24, 36, 42
Porcentaje de monómero intacto	≥80% del valor inicial	0, 12, 24, 36, 42
Potencia en ratones	N/A ^a	0, 12, 24, 36, 42

^a N/A: no aplicable. La prueba se efectúa para caracterización.

Los resultados de los estudios incluyen hasta 36 meses de datos de un mínimo de dos lotes por tipo de VPH, almacenados entre 2 y 8 °C. No se ha observado ningún cambio en el aspecto físico, el pH o el grado de adsorción a lo largo de 36 meses, que es el periodo vigencia propuesto. Se han detectado pequeños cambios en el porcentaje de monómero intacto, pero todos los resultados están dentro de las especificaciones de estabilidad, y los cambios no se consideran significativos. Se ha realizado una evaluación estadística de los datos de potencia relativa *in vitro* para los lotes de granel de producto monovalente almacenados entre 2 y 8 °C, a fin de calcular el ritmo de pérdida a lo largo del periodo de almacenamiento propuesto, de 36 meses. Sólo se incluyeron en el análisis los lotes para los cuales se contaba con datos a los nueve meses. Se calcularon el ritmo de pérdida estimado y el error estándar para cada lote, y se analizaron los resultados para


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


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

determinar si había alguna diferencia entre los lotes. Estos ritmos de pérdida se presentan de las Tablas 50 a 53. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Por consiguiente, a fin de calcular mejor los ritmos de pérdida, se acumularon los resultados individuales. Dado que las matrices de muestra del granel de producto monovalente adsorbido y del producto tetravalente en el envase definitivo son equivalentes, y que no hay evidencia de que el perfil de estabilidad de las partículas parecidas a virus dependa de la concentración de proteínas, también se incluyeron en el análisis acumulado los datos obtenidos del producto tetravalente en el envase definitivo (tanto en viales como en jeringas).

Se tomaron en cuenta los resultados del análisis estadístico, así como el periodo máximo de vigencia propuesto de 36 meses, para establecer las especificaciones de liberación del producto. Se prevé que los lotes futuros que cumplan con las especificaciones de liberación del producto monovalente adsorbido a granel, cuando se almacenen hasta 36 meses, se formulen y se envasen como producto tetravalente en el envase definitivo, cumplirán con las especificaciones de liberación del producto tetravalente en el envase definitivo.

Tabla 50

Análisis estadístico de los datos del tipo 6 obtenidos entre 2 y 8 °C

Lote	Descripción del producto	Resultados Individuales		Resultados acumulados	
		Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)	Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)
2085434	PMAG	2.5	3.0	0.79	1.3
2087097		3.0	3.0		
2092662		4.0	3.9		
V501 VAI 020 I001	PTED ^b	0 ^a	3.9		
V501 VAI 020 I002		0	3.9		
V501 VAI 025 T003		0	2.9		
V501 VAS 032 T001		9.2	8.8		
V501 VAS 032 T002		0	8.8		
V501 VAS 032 T003		0.23	8.8		
V501 VAS 033 T001		0	8.8		
V501 VAS 033 T002		11	8.8		
V501 VAS 033 T003		0	8.8		

^a El porcentaje de pérdida para los lotes que muestran una pendiente positiva (una aparente ganancia en la potencia relativa *in vitro*) se representa con un "0".

^b Los lotes de producto tetravalente en el envase definitivo (PTED) incluyen tanto lotes en viales como en jeringa.


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

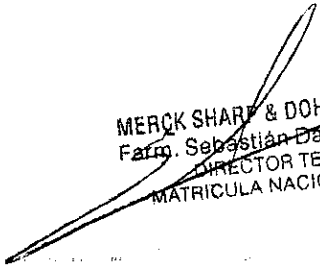

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 51

Análisis estadístico de los datos del tipo 11 obtenidos entre 2 y 8 °C

Lote	Descripción del producto	Resultados individuales		Resultados acumulados	
		Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)	Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)
2086860	PMAG	0 ^a	2.6	0	2.0
2087095		0	2.2		
2092663		6.7	3.3		
V501 VAI 020 I001	PTED ^b	0	3.3		
V501 VAI 020 I002		1.0	3.3		
V501 VAI 025 T003		0	2.5		
V501 VAS 032 T001		10	7.5		
V501 VAS 032 T002		0	7.5		
V501 VAS 032 T003		0	7.5		
V501 VAS 033 T001		0	7.5		
V501 VAS 033 T002		0	7.5		
V501 VAS 033 T003		4.8	7.5		

^a El porcentaje de pérdida para los lotes que muestran una pendiente positiva (una aparente ganancia en la potencia relativa *in vitro*) se representa con un "0".

^b Los lotes de producto tetravalente en el envase defínitivo (PTED) incluyen tanto lotes en viales como en jeringa.

Tabla 52

Análisis estadístico de los datos del tipo 16 obtenidos entre 2 y 8 °C

Lote	Descripción del producto	Resultados individuales		Resultados acumulados	
		Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)	Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)
2085432	PMAG	4.9	2.3	1.2	1.2
2086710		0 ^a	2.3		
2092059		6.5	2.9		
V501 VAI 020 I001	PTED ^b	0	2.9		
V501 VAI 020 I002		0	2.9		
V501 VAI 025 T003		0.76	2.2		
V501 VAS 032 T001		0.72	6.5		
V501 VAS 032 T002		0	6.5		
V501 VAS 032 T003		0	6.5		
V501 VAS 033 T001		0	6.5		
V501 VAS 033 T002		3.5	6.5		
V501 VAS 033 T003		3.3	6.5		

^a El porcentaje de pérdida para los lotes que muestran una pendiente positiva (una aparente ganancia en la potencia relativa *in vitro*) se representa con un "0".

^b Los lotes de producto tetravalente en el envase defínitivo (PTED) incluyen tanto lotes en viales como en jeringa.


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

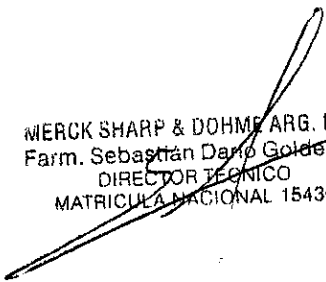

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 53

Análisis estadístico de los datos del tipo 18 obtenidos entre 2 y 8 °C

Lote	Descripción del producto	Resultados individuales		Resultados acumulados	
		Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)	Pérdida de PRIV por año (%)	Error estándar (%)
2085433	PMAG	4.9	2.9	2.3	2.0
2085437		9.2	4.4		
2093109		9.9	3.8		
V501 VAI 020 I001	PTED ^b	0 ^a	3.8		
V501 VAI 020 I002		2.3	3.8		
V501 VAI 025 T003		0	2.8		
V501 VAS 032 T001		8.1	8.4		
V501 VAS 032 T002		4.4	8.4		
V501 VAS 032 T003		0	8.4		
V501 VAS 033 T001		0.62	8.4		
V501 VAS 033 T002		5.6	8.4		
V501 VAS 033 T003		0	8.4		

^a El porcentaje de pérdida para los lotes que muestran una pendiente positiva (una aparente ganancia en la potencia relativa *in vitro*) se representa con un "0".

^b Los lotes de producto tetravalente en el envase definitivo (PTED) incluyen tanto lotes en viales como en jeringa.

El análisis estadístico que aquí se presenta se basa en los datos de estabilidad disponibles hasta agosto de 2004. Por consiguiente, el análisis por el momento se considera provisional. Merck & Co., Inc., se compromete a revisar el análisis en abril de 2006 para incluir los datos actualizados sobre la estabilidad.

8.5 Estudios en condiciones de almacenamiento aceleradas

La Tabla 54 presenta un resumen del protocolo empleado para vigilar los lotes de granel de producto monovalente adsorbido entre 23 y 27 °C. El análisis estadístico se realizará en cuanto se concluyan los estudios.

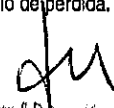
Tabla 54

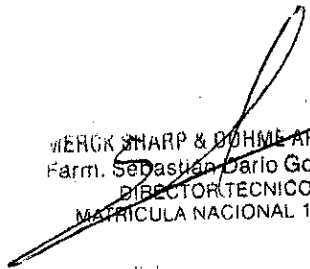
Protocolos de estabilidad para el granel de producto monovalente adsorbido almacenado en frascos de vidrio entre 23 y 27 °C

Prueba	Criterios de aceptación	Intervalos entre pruebas (meses)
Aspecto físico	Líquido blanco turbio	0, 3, 6
pH	5.7-6.7	0, 3, 6
Grado de adsorción	≥90%	0, 3, 6
Potencia relativa <i>in vitro</i> (PRIV)	N/A ^a	0 ^b , 3, 6, 12 ^b
Porcentaje de monómero intacto	≥80% del resultado inicial	0, 3, 6

^a N/A: no aplicable. No hay un criterio de aceptación establecido para la potencia relativa *in vitro*.

^b Se realizarán replicaciones adicionales del análisis de potencia relativa *in vitro* en el punto inicial y a los 12 meses para fines del análisis por modelo de pérdida.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

8.6 Compromiso para la estabilidad posterior a la aprobación

Los estudios descritos en la presente sección seguirán hasta completar los protocolos. Además, se llevará a cabo un estudio secuencial de estabilidad, para evaluar con mayor amplitud las repercusiones del periodo de vigencia del granel de producto monovalente adsorbido. En dicho estudio, los graneles de productos monovalentes adsorbidos fabricados a escala completa se mantendrán entre 2 y 8 °C durante un mínimo de 36 meses. Al término del periodo de vigencia de 36 meses, estos productos monovalentes adsorbidos a granel serán formulados a escala de laboratorio para obtener producto tetravalente adsorbido a granel. El granel de producto tetravalente adsorbido se conservará durante un mes entre 2 y 8 °C y luego se envasará en viales de vidrio. La estabilidad del producto tetravalente en el envase definitivo resultante se vigilará entre 2 y 8 °C.

8.7 Datos de estabilidad

Se están realizando estudios de la estabilidad de la suspensión celular en condiciones de almacenamiento de largo plazo (-70 ± 10 °C), del granel de producto monovalente adsorbido en condiciones de almacenamiento a largo plazo (entre 2 y 8 °C) y del granel de producto monovalente adsorbido en condiciones de almacenamiento aceleradas (entre 23 y 27 °C). El periodo de vigencia propuesto para la suspensión celular es de 48 meses a ≤ -60 °C. El periodo de vigencia propuesto para el granel de producto monovalente adsorbido a es de 36 meses, almacenado entre 2 y 8 °C.




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


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


PRODUCTO TERMINADO

1) INTRODUCCIÓN

1.1 Descripción y Composición del producto terminado

La Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de los 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 con Buffer de Histidina y alumbre 2X en solución salina con PS-80 (una formulación de adyuvante a base de aluminio). La composición meta de la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH, la función de cada componente de la formulación y la conformidad de cada componente con las farmacopeas se presentan en la Tabla 1.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Sebastian Darfo Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 1

Composición objetivo de cada dosis unitaria de vacuna


Componente	Cantidad por dosis de 0.5 ml	Función	Conformidad con normas de farmacopea
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 6	20 µg	Inmunógeno	Especificación interna
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 11	40 µg	Inmunógeno	Especificación interna
Partículas Parecidas a virus de Papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 16	40 µg	Inmunógeno	Especificación interna
Partículas Parecidas a virus de papiloma Humano (compuestas de proteína recombinante L1) del tipo 18	20 µg	Inmunógeno	Especificación interna
Aluminio (como adyuvante sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg	Adyuvante	Véase en apartado correspondiente
Cloruro de sodio	9.56 mg	Estabilizador durante el proceso y el almacenamiento	Cumple con USP ^a y Ph. Eur. ^b
L-histidina	0.78 mg	Buffer	Cumple con Ph. Eur. (sin monografía en USP)
Polisorbato 80	50 µg	Estabilizador durante el proceso	Cumple con NF ^c y PH. Eur.
Borato de sodio ^d	35 µg	Buffer para el adyuvante antes de la formulación	Cumple con NF y PH. Eur.
Agua inyectables	CS	Solvente	Cumple con USP y Ph. Eur.

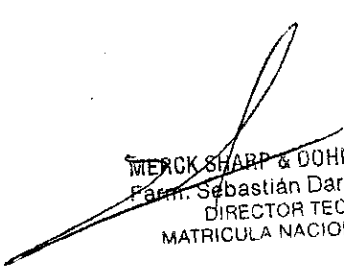
^a USP: Farmacopea de Estados Unidos

^b Ph. Eur.: Farmacopea Europea

^c NF: Formulario Nacional de Estados Unidos

^d Aparece en Ph. Eur. como bórax


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berone
 Apod. 1000


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

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRODUCTO TERMINADO

2.1 Fabricante(s)

2.1.1 Empaque primario

Todas las operaciones de fabricación relativas al envasado y todos los ensayos de control de calidad de la Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18) (Vacuna recombinante contra el VPH) se realizan en el siguiente lugar:

770 Sumneytown Pike
P.O. Box 4
West Point, Pennsylvania 19486-0004
EE.UU.

El procesamiento estéril del producto terminado se lleva a cabo en las siguientes instalaciones de la planta de West Point

- Formulación: Edificio 38, módulo de formulación (sala 107)
- Llenado de viales: Edificio 38, módulo de llenado de viales (sala 110)
- Llenado de jeringas: Edificio 38, módulo de llenado de jeringas (sala 1323)

2.1.2 Empaque secundario

El empaque secundario de la Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18), tanto el de los viales como el de las jeringas, se realiza en los siguientes lugares:


(Planta de empaque para viales y jeringas)

Merck Sharp & Dohme BV/MMD – Holanda

Waarderweg 39

P.O. Box 581

2031 BN, 2003 PC Holanda


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


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

(Planta de empaque alterna, exclusivamente para viales)

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

2.2 Fórmula del batch

La Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH puede producirse en lotes de aproximadamente 100 o 160 litros. El Tabla 2 muestra los volúmenes y los porcentajes de volumen que aporta cada componente de los lotes típicos. Las especificaciones del principio activo se describen en otra parte de la presente monografía.

Tabla 1

Fórmula del lote para un lote típico de Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH

Componente	Categoría	Porcentaje del volumen por lote	Cantidad meta para un lote de 100 litros ^a	Cantidad meta para un lote de 160 litros ^b
PMAG del tipo 6 ^c	Sustancia farmacéutica	12.5%	12.5 litros	20.0 litros
PMAG del tipo 11	Sustancia farmacéutica	25.0%	25.0 litros	40.0 litros
PMAG del tipo 16	Sustancia farmacéutica	25.0%	25.0 litros	40.0 litros
PMAG del tipo 18	Sustancia farmacéutica	12.5%	12.5 litros	20.0 litros
Alumbre 2X en solución salina con PS-80	Adyuvante	12.5%	12.5 litros	20.0 litros
Buffer de histidina	Buffer	12.5%	12.5 litros	20.0 litros

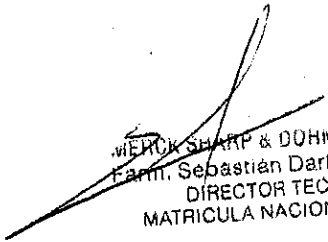
^a El rendimiento aproximado es de 160,000 jeringas de dosis única.

^b El rendimiento aproximado es de 210,000 viales de dosis única.

^c PMAG: granel de producto monovalente adsorbido

^d Buffer de Histidina = 0.5 M de cloruro de sodio en 20 mM de buffer de histidina


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
2008-09-01
APPROVED

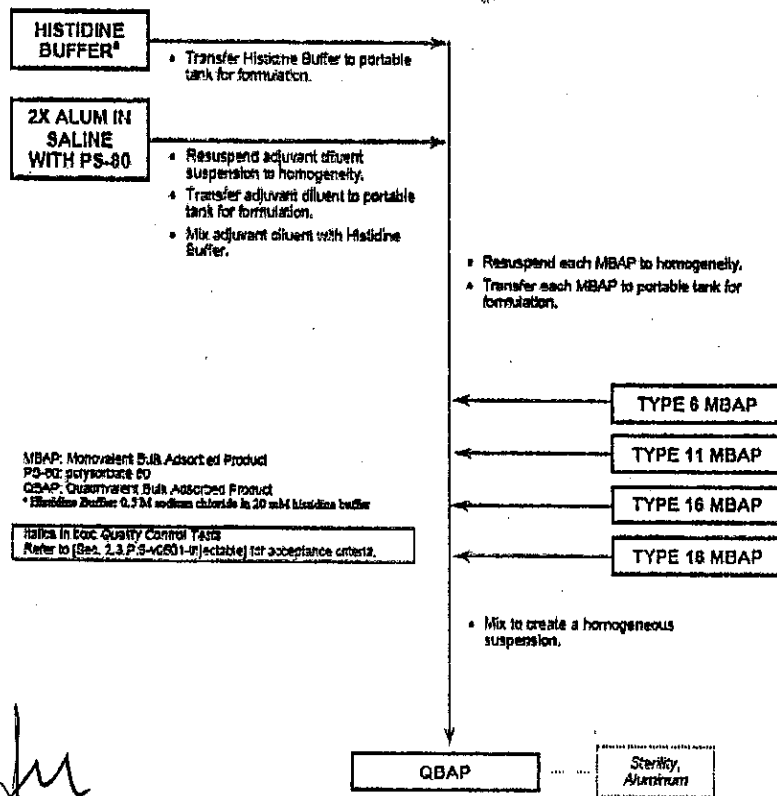

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goicentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2.3 Descripción de los procesos de fabricación y controles de los procesos

2.3.1 Diagramas de flujo de los procesos

El proceso de fabricación del producto tetravalente en el envase definitivo, ya sea en viales o en jeringas, consta de dos pasos principales: la formulación y el llenado o envasado. En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo del proceso de formulación. Los lotes se definen nominalmente por su volumen inyectable, pero la transferencia de los componentes se controla por peso (se calcula el peso objetivo multiplicando el volumen objetivo por la gravedad específica del componente en cuestión). En las figuras 2 y 3 se presentan los diagramas de flujo para los procesos de llenado de los viales y las jeringas, respectivamente.

Figura 1
Diagrama de flujo del proceso de formulación




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

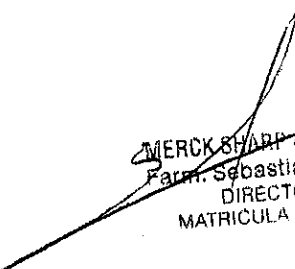
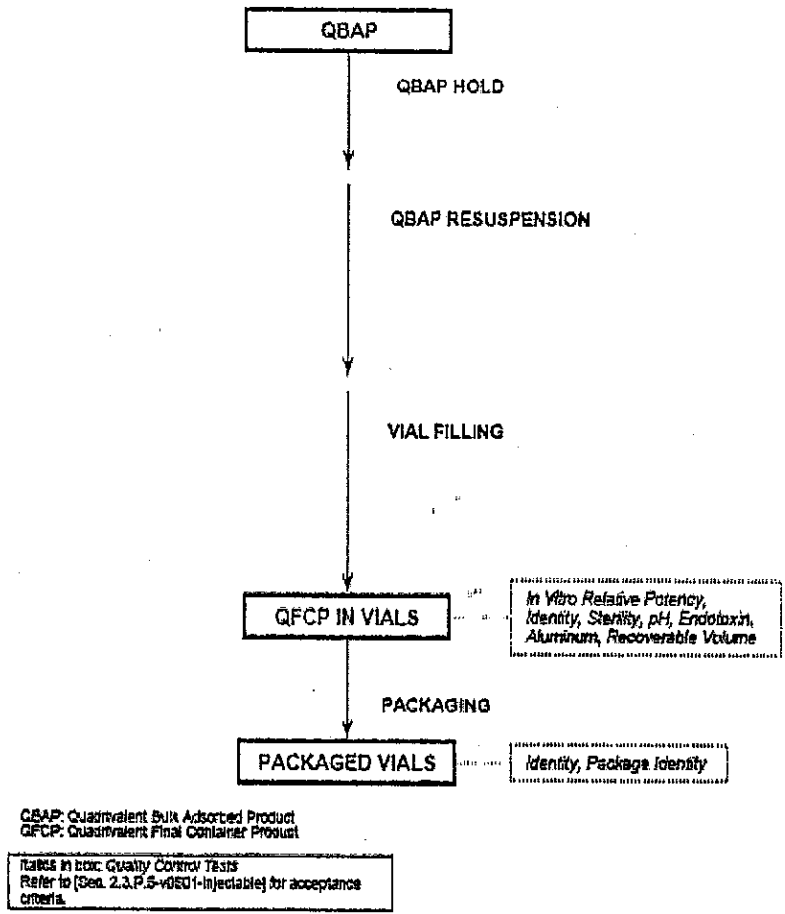

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM. Sebastián Darío Goldentú
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

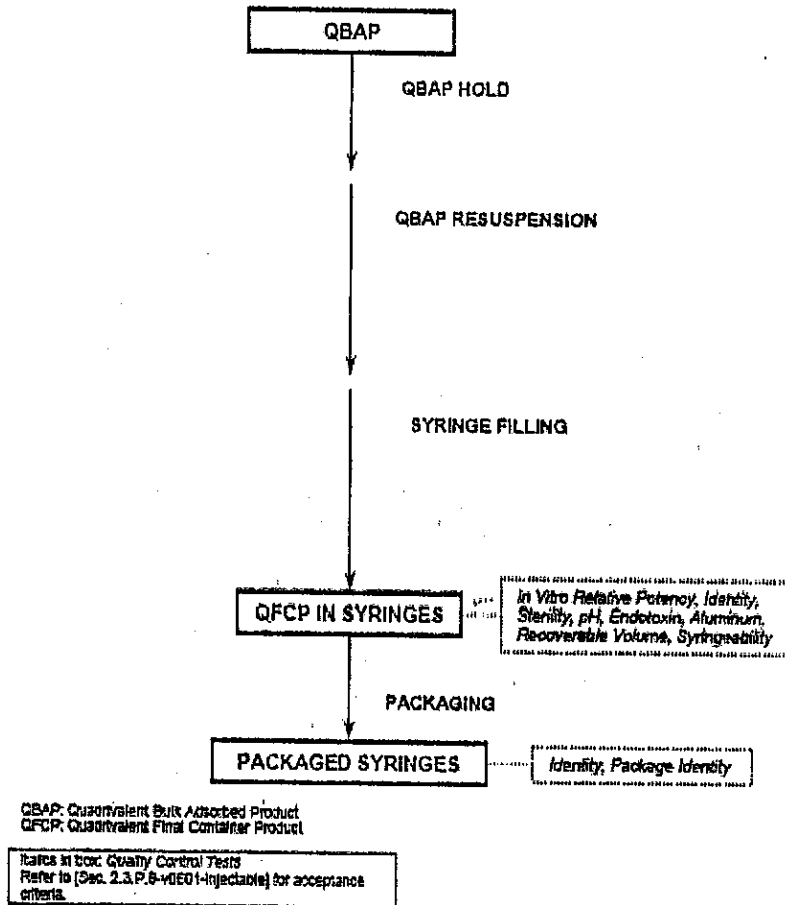
Figura 2
Diagrama de flujo del proceso de llenado de los viales



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

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldenful
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Figura 3
Diagrama de flujo del proceso de llenado de las jeringas



2.3.2 Descripción de los procesos

Las operaciones de fabricación se llevan a cabo a temperatura ambiente y se realizan en el equipo ubicado en la Instalación para operaciones de barrera (ambiente de Clase 100.000). El equipo para la formulación consiste en la unidad conectora de formulación (compuesta por el conector del recipiente de producto a granel y la tubería de la línea de transferencia de producto) y un tanque portátil (el tanque de formulación). El tanque y las conexiones del sistema de formulación se esterilizan con vapor o bien quedan soldadas de manera estéril antes de entrar en contacto con el producto. El envasado y colocación de tapones en condiciones asépticas del producto tetravalente final en los viales o jeringas se lleva a cabo en un sistema de aislador de barrera. El aislador de

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

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

barrera se ubica en una sala de Clase 100.000 y emplea tecnología de barrera para separar los contenidos del ambiente de Clase 100 (los componentes estériles de equipo, producto y recipientes) del operador y del ambiente externo de la sala limpia. Se realiza un monitoreo ambiental de rutina en todas las áreas clasificadas que se emplean para fabricar el producto terminado.

El producto tetravalente adsorbido a granel formulado se prepara agregando Buffer de Histidina (0.5 M de cloruro de sodio en 20 mM de buffer de histidina), alumbre 2X en solución salina con PS-80 y los graneles de productos monovalentes adsorbidos de los tipos 6, 11, 16 y 18 en un tanque portátil y mezclando todo. A continuación, el granel de producto tetravalente adsorbido se envasa de manera aséptica en los viales o las jeringas.


Una vez que se llena cada vial o jeringa, sale del aislador y se le inspecciona en busca de defectos. Durante el proceso de llenado se toman muestras para control de calidad. Después de la inspección, las jeringas pueden rotularse con un rotulo de identificación, y los viales o jeringas se colocan en bandejas o tinas, respectivamente, y se almacenan entre 2 y 8 °C hasta que son etiquetados con el rotulo de mercado y empacados.

Los viales sellados se rotulan e introducen en cajas de uno o varios, junto con un instructivo. En este punto se agregan el número de lote y la fecha de caducidad a las etiquetas y las cajas.

A las jeringas llenas se les coloca el émbolo y se rotulan. A continuación, pueden insertarse en dispositivos de seguridad. La jeringa armada, con o sin dispositivo de seguridad, puede a continuación empacarse con una o dos agujas estériles, o sin aguja, e introducirse en cajas de una o varias, junto con un instructivo. En este punto se agrega el número de lote y la fecha de caducidad a las etiquetas y las cajas.

2.3.3 Distribución y embarque

Para el envío de los viales a lo largo de todas las etapas de distribución, se emplea un transporte refrigerado certificado o contenedores aislados. Los estudios de certificación de dichos contenedores han demostrado que la vacuna se mantiene entre 0 y 25 °C hasta por cinco días.


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


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

2.4. Controles de los pasos críticos e Intermedios

En la presente sección se comentan los controles críticos de los procesos para la fabricación de rutina.

Los procesos de formulación, llenado de viales y llenado de jeringas de la Vacuna contra el VPH se diseñaron para ser robustos y están validados. Los parámetros críticos de los procesos que se supervisan en la fabricación de rutina son:

- Formulación

Cantidad de cada componente transferida

- Llenado de viales

Periodo de vigencia del granel de producto tetravalente adsorbido.

Temperatura de almacenamiento del granel de producto tetravalente adsorbido.

Verificaciones de peso en línea

- Llenado de jeringas

Periodo de vigencia del granel de producto tetravalente adsorbido.

Temperatura de almacenamiento del granel de producto tetravalente adsorbido.

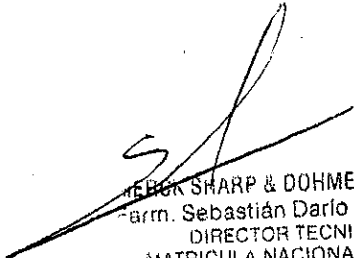
Verificaciones de peso en línea

2.5 Validación y evaluación de los procesos

2.5.1 Resumen

Esta sección documenta la validación de los procesos para la fabricación del producto terminado recombinante de VPH: el producto tetravalente en el envase definitivo que contiene los tipos 6, 11, 16 y 18. La uniformidad (consistencia) de los procesos se demostró operando de conformidad con los parámetros críticos de los procesos (PCP) definidos de manera prospectiva, y poniendo de manifiesto que se cumplió con los atributos críticos de calidad (ACC) predefinidos correspondientes. Además, todos los lotes para validación cumplieron con todas los ensayos de liberación, tanto del granel de producto tetravalente adsorbido como del producto tetravalente en el envase definitivo.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berni
Apo


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

Un atributo crítico de calidad se define como una propiedad medible del producto intermedio o final cuya permanencia dentro del rango establecido garantiza la calidad final del producto. Todos los ensayos de liberación del producto terminado se consideran atributos críticos de calidad. A lo largo de los procesos, se usaron otros atributos críticos de calidad adicionales para validación de los mismos, a fin de evaluar el control de los procesos en los pasos intermedios, pero estos no se supervisarán como rutina. Un parámetro crítico del proceso es un parámetro con respecto al cual una desviación del rango determinado entraña un potencial importante de causar deficiencias en un atributo crítico de calidad. Cualquier desviación en los parámetros críticos de los procesos se investiga para determinar una causa atribuible, las acciones correctivas y su repercusión en la validación de los procesos.


Se fabricaron seis lotes de formulación para preparar tres lotes de producto tetravalente en el envase definitivo en viales y tres lotes en jeringas. En la Tabla 2 se presentan resúmenes de los lotes para validación en viales y en jeringas.

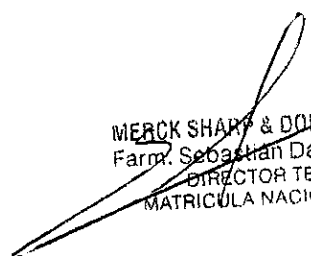
Tabla 2
Resumen de los lotes para validación de los procesos

Escaleta	Número del lote de formulación	Número de lote de llenado
Viales		
160 l	2104754	0650545
160 l	2105248	0650435
160 l	2105604	0650449
Jeringas		
160 l	2104820	0650447
160 l	2104821	0650543
160 l	2105869	0650446

2.5.2 Formulación

El proceso de la formulación para la fabricación se validó con éxito en el Edificio 38 usando un total de seis lotes de granel producto tetravalente adsorbido Tabla 2. Cada uno de los seis lotes cumplió con los parámetros críticos de los procesos y los atributos críticos de calidad predefinidos, lo mismo que con las especificaciones de los ensayos de liberación.


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


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

La finalidad de la formulación es combinar los graneles de productos monovalentes adsorbidos de cada uno de los cuatro tipos de VPH con el Buffer de Histidina y el alumbre 2X en solución salina con PS-80 para formar el producto tetravalente adsorbido a granel. Los parámetros críticos de los procesos para la formulación son las diferencias entre la cantidad transferida y el objetivo para cada componente.

Los atributos críticos de calidad, sus criterios de aceptación y los resultados de los lotes para validación se presentan en la Tabla 3. Todos los lotes para validación cumplieron con todos los criterios de aceptación.

El granel de producto tetravalente adsorbido a granel también pasó todos los ensayos de liberación, como se requiere.

Tabla 3
Resultados de los atributos críticos de calidad para la preparación del granel de producto tetravalente adsorbido

Parámetro	Muestra estudiada	Procedimiento	Criterios de aceptación	Lote 2104754	Lote 2105248	Lote 2105604	Lote 2104820	Lote 2104821	Lote 2105869
Aluminio ^a	PTAG	PC ^b 9110.689	0.35-0.62 mg/ml	0.42	0.40	0.43	0.42	0.42	0.42
Potencia relativa <i>in vitro</i>	PTAG	PC 9110.769	Tipo 8 ≥24 unidades/ml	40	46	40	39	41	40
	PTAG	PC 9110.769	Tipo 11 ≥48 unidades/ml	84	95	87	79	88	92
	PTAG	PC 9110.769	Tipo 16 ≥48 unidades/ml	90	92	72	78	73	82
	PTAG	PC 9110.769	Tipo 18 ≥24 unidades/ml	45	43	43	44	49	44

^a Esta es una ensayo de liberación del producto tetravalente adsorbido a granel.

^b PC: procedimiento de control.

2.5.3 Llenado de los viales

El proceso de fabricación para el envasado de producto tetravalente en el envase definitivo en los viales se validó con éxito para la línea de llenado de viales del Edificio 38, usando un total de tres lotes de producto tetravalente en el envase definitivo (Tabla 2). Cada uno de los tres lotes cumplió con los parámetros críticos de los procesos predefinidos con una desviación, la cual se determinó que no tuvo repercusión en la validación de los procesos. Cada uno de estos tres lotes cumplió también con los atributos críticos de calidad predefinidos y con las especificaciones de los ensayos de liberación.

Los parámetros críticos para el proceso de llenado de los viales son:


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


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

- Periodo de vigencia del granel de producto tetravalente adsorbido.
- Temperatura de almacenamiento del granel de producto tetravalente adsorbido.
- Verificaciones de peso en línea.

Todos los lotes para validación cumplieron con todos los criterios de aceptación y los parámetros críticos de los procesos para esta etapa del proceso, salvo por una desviación en los parámetros críticos de los procesos. La investigación resultante recomendó reevaluar la capacidad del proceso y la idoneidad del rango de especificaciones para las verificaciones de peso en línea. Esta evaluación demostró que el rango original del parámetro crítico del proceso era más estrecho de lo necesario. Tal desviación en el parámetro crítico del proceso no repercutió en el atributo crítico de calidad correspondiente (el volumen recuperable).

Al momento del estudio de validación, todos los atributos críticos de calidad constituyeron ensayos de liberación para el producto tetravalente en el envase definitivo en viales. Se realizaron ensayos de validación ampliadas (es decir, ensayos de muestras tomadas de sitios adicionales) para la mayoría de los análisis. En la Tabla 4 se presentan los atributos críticos de calidad, sus criterios de aceptación y los resultados para los lotes para validación. Todos los lotes para validación cumplieron con todos los criterios de aceptación de los atributos críticos de calidad.

El producto tetravalente en el envase definitivo en viales también pasó todos los ensayos de liberación, como se requiere.


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


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

Tabla 4
Resultados de los atributos críticos de calidad para el llenado de producto
tetraivalente en el envase definitivo en viales

Parámetro ^a	Ubicación	Procedimiento	Criterios de aceptación	Lote 0650435	Lote 0650449	Lote 0650545
Aluminio (mg/ml)	1	PC 9110.699	0.35-0.62	0.41	0.43	0.41
	2			0.41	0.42	0.41
	3			0.40	0.43	0.40
	4			0.40	0.43	0.40
	5			0.41	0.43	0.40
	6			0.41	0.43	0.40
	7			0.40	0.42	0.40
	8			0.41	0.42	0.41
	9			0.40	0.43	0.40
	10			0.40	0.43	0.39
Volumen recuperable	1-10	PC 9110.269	Extracción de una dosis de 0.5 ml	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a
Grado de adsorción (%) ^a	1	PC 9110.769	≥90	>99	>99	>99
	5			>99	>99	>99
	10			>99	>99	>99
pH	1	PEO/ 224-388	5.7-6.7	6.3	6.3	6.3
	5			6.3	6.3	6.3
	10			6.3	6.3	6.3
Esterilidad	1	PC 9110.001	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación
Endotoxina (UE ^a /ml) ^b	Inicio	PC 9110.678	≤10 UE/mL	<5	<5	<5
	Parte media			<5	<5	<5
	Final			<5	<5	<5
Punto de congelación (°C) ^a	1	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96	-1.14	-1.15	-1.15
Seguridad general ^a	1	PC 9110.002	Sin muerte ni pérdida de peso	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a
Identidad según la potencia relativa <i>in vitro</i>						
Tipo 6	1 - 10	PC 9110.769	Se confirmó la presencia de las PPV de cada tipo específico	Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a
Tipo 11	1 - 10			Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a
Tipo 16	1 - 10			Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a
Tipo 18	1 - 10			Cumple ^a	Cumple ^a	Cumple ^a


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

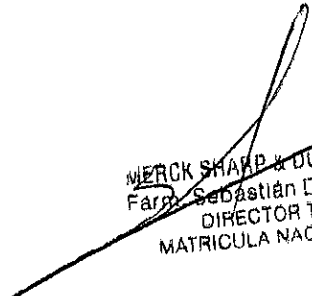

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farg, Sebastián Dario Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 4 (cont.)
 Resultados de los atributos críticos de calidad para el llenado de producto
 tetravalente en el envase definitivo en viales

Parámetro ^a	Ubicación	Procedimiento	Criterios de aceptación	Lote 0650435	Lote 0650449	Lote 0650545
Potencia relativa <i>in vitro</i> (unidades/ml)						
Tipo 6	1	PC 9110.769	≥24 ^b	42	43	47
	2			46	35	55
	3			41	38	52
	4			42	40	54
	5			44	44	48
	6			41	44	50
	7			43	38	44
	8			45	39	47
	9			37	38	45
	10			36	38	44
Tipo 11	1	PC 9110.769	≥48 ^b	86	92	83
	2			99	92	84
	3			80	78	93
	4			87	81	78
	5			90	91	81
	6			84	92	93
	7			90	92	81
	8			93	98	83
	9			100	86	88
	10			93	87	89
Tipo 16	1	PC 9110.769	≥48 ^b	79	84	81
	2			80	87	88
	3			83	78	89
	4			84	78	82
	5			86	78	86
	6			80	79	85
	7			78	77	83
	8			77	84	80
	9			86	90	84
	10			84	81	84


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

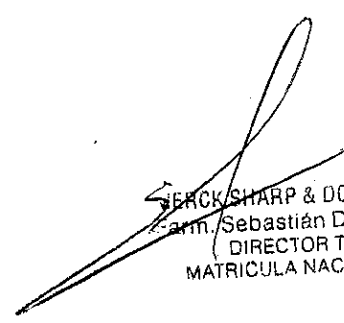

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Sebastián Darío Goldentui
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 4 (cont.)
Resultados de los atributos críticos de calidad para el llenado de producto tetravalente en el envase definitivo en viales

Parámetro ^a	Ubicación	Procedimiento	Criterios de aceptación	Lote 0650435	Lote 0650449	Lote 0650545
Potencia relativa <i>in vitro</i> (unidades/ml)						
Tipo 18	1	PC 9110.769	≥24 ^d	44	38	46
	2			45	41	42
	3			42	39	43
	4			43	42	46
	5			37	40	45
	6			42	43	44
	7			41	41	43
	8			40	42	42
	9			43	41	44
	10			45	38	41

^a Salvo que se indique lo contrario, todos los ensayos constituyen ensayos de liberación del producto farmacéutico.

^b PC: procedimiento de control

^c Sometidas a ensayo en las ubicaciones de validación 1-10. Los resultados de todas las muestras cumplieron con el criterio de aceptación.

^d El grado de adsorción se analiza de manera individual para los tipos 6, 11, 16 y 18. Se reporta la más baja de las cuatro cifras.

^e Este ensayo ya no está propuesta como ensayo de liberación del producto farmacéutico.

^f PEO: procedimiento estándar de operación

^g UE: unidades de endotoxina

^h La ensayo se aplica al inicio, a la mitad y al final de cada lote.

ⁱ El criterio aceptable que estaba vigente durante el estudio de validación difiere del propuest.

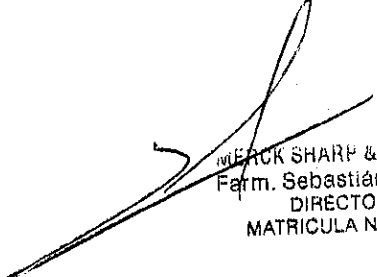
2.5.4 Llenado de las jeringas

El proceso de fabricación para el envasado de producto tetravalente en el envase definitivo en las jeringas se validó con éxito para la línea de llenado de jeringas del Edificio 38, usando un total de tres lotes de producto tetravalente en el envase definitivo (Tabla 2). Cada uno de los tres lotes cumplió con los parámetros críticos de los procesos y los atributos críticos de calidad predefinidos, así como con las especificaciones de los ensayos de liberación.

Los parámetros críticos para el proceso de llenado de las jeringas son:

- Periodo de vigencia del granel de producto tetravalente adsorbido.
- Temperatura de almacenamiento del granel de producto tetravalente adsorbido
- Verificaciones de peso en línea


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darlo Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

