

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 jeringas. Se realizaron ensayos de validación ampliadas (es decir, ensayos de muestras tomadas de sitios adicionales) para la mayoría de los análisis. En el la tabla 5 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 jeringas también pasó todos los ensayos de liberación, como se requiere.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Aguerre
Aggerre


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

Tabla 5
Resultados de los atributos críticos de calidad para el llenado de producto
tetravalente en el envase definitivo en jeringas

Parámetro ^a	Ubicación	Procedimiento	Criterios de aceptación	Lote 0650543	Lote 0650447	Lote 0650446
Aluminio (mg/ml)	1	PC ^b 9110.699	0.35-0.62	0.43	0.40	0.40
	2			0.43	0.40	0.42
	3			0.43	0.40	0.42
	4			0.42	0.41	0.41
	5			0.42	0.40	0.41
	6			0.43	0.40	0.42
	7			0.42	0.40	0.41
	8			0.43	0.40	0.42
	9			0.42	0.41	0.41
	10			0.41	0.40	0.41
Volumen recuperable	1-10	PC 9110.269	Extracción de una dosis de 0,5 ml	Cumple ^c	Cumple ^c	Cumple ^c
Grado de adsorción (%) ^{a,1}	1	PC 9110.769	≥90	>99	>99	>99
	5			>99	>99	>99
	10			>99	>99	>99
pH	1	PEO ¹ 224-388	5.7-6.7	6.3	6.3	6.3
	5			6.3	6.3	6.3
	10			6.3	6.3	6.3
Inyectabilidad		PC 9110.269	Sin indicios de obstrucción de la aguja	Cumple ^c	Cumple ^c	Cumple ^c
Esterilidad	1	PC 9110.001	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación	Sin proliferación
Endotoxina (UE/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	-1.15	-1.16	-1.15
Seguridad general ^a	1	PC 9110.002	Sin muerte ni pérdida de peso	Cumple	Cumple	Cumple
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 ^c	Cumple ^c	Cumple ^c
Tipo 11	1-10			Cumple ^c	Cumple ^c	Cumple ^c
Tipo 16	1-10			Cumple ^c	Cumple ^c	Cumple ^c
Tipo 18	1-10			Cumple ^c	Cumple ^c	Cumple ^c


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

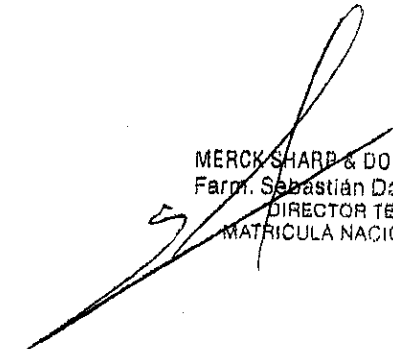

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Tabla: 5 (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 ^h	46	41	39
	2			47	45	45
	3			37	52	47
	4			43	54	39
	5			37	51	43
	6			39	46	44
	7			39	46	41
	8			38	47	42
	9			39	45	45
	10			38	44	43
Tipo 11	1	PC 9110.769	≥48 ^h	95	84	82
	2			87	91	88
	3			80	87	91
	4			96	89	83
	5			86	90	84
	6			87	75	83
	7			93	73	82
	8			79	79	86
	9			84	86	76
	10			86	86	83
Tipo 16	1	PC 9110.769	≥48 ^h	81	98	87
	2			82	92	87
	3			81	95	76
	4			82	96	81
	5			89	87	73
	6			89	92	77
	7			90	85	82
	8			89	84	80
	9			76	83	84
	10			82	89	85


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

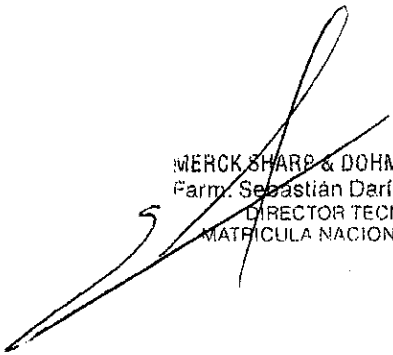

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 5 (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 ^h	49	40	42
	2			46	43	35
	3			41	41	35
	4			49	39	44
	5			39	39	36
	6			43	43	39
	7			39	40	41
	8			44	45	41
	9			41	43	39
	10			42	37	40

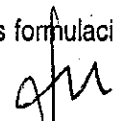
^a Salvo que se indique lo contrario, todas los ensayos constituyen ensayos de liberación del producto farmacéutico.
^b PC: procedimiento de control
^c Sometidas a ensayo en las ubicaciones de validación 1-10. Los resultados de cada muestra cumplieron con el criterio de aceptación.
^d El grado de adsorción 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 El criterio aceptable que estaba vigente durante el estudio de validación difiere del propuesto.

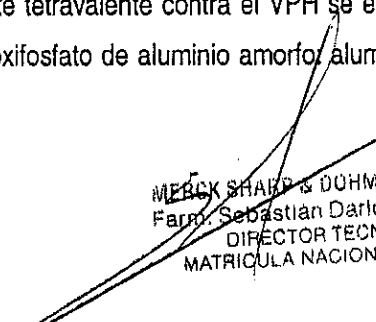
3) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL EXCIPIENTES PRODUCTO TERMINADO.

3.1 Especificaciones

La Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18) (Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH) es una suspensión acuosa estéril que contiene los siguientes excipientes: adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80 (PS-80), borato de sodio y agua inyectables. En la Tabla 6 se presentan los ensayos y especificaciones de cada excipiente, con excepción del adyuvante.

Para la fabricación de la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH se emplean dos formulaciones del adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo alumbre 2X


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


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

en solución salina y alumbre 2X en solución salina con PS-80. Durante la fabricación del producto a granel, las partículas parecidas a virus del VPH se adsorben al alumbre 2X en solución salina para dar origen al granel de producto monovalente adsorbido de cada tipo de VPH. En la fabricación del producto tetravalente adsorbido a granel, se agregan los graneles de productos monovalentes adsorbidos de los cuatro tipos a una combinación de Buffer de Histidina y alumbre 2X en solución salina con PS-80. Ambas formulaciones del adyuvante se preparan a partir de varias materias primas, y la Tabla 7 presenta las materias primas que siguen presentes en el adyuvante purificado (es decir, que no se eliminan durante el proceso de purificación del adyuvante). Este adyuvante se ha usado en los lotes clínicos de la Vacuna recombinante contra el VPH y en otras cuatro vacunas aprobadas fabricadas por Merck & Co., Inc. No se cuenta con una monografía para el adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio; sin embargo, las materias primas usadas en su fabricación cumplen con las especificaciones de las farmacopeas (especificaciones de compendio), excepto el hidróxido de sodio (NaOH). No hay monografías en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) ni de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) para la solución de hidróxido de sodio al 50% que se emplea en la preparación del adyuvante. Se evaluó la posibilidad de emplear otra fuente de hidróxido de sodio, el hidróxido de sodio granular (*pellets*) de grado reactivo; sin embargo, el nivel de carbonato de sodio en este material es significativamente más alto ($\leq 0.1\%$ para la solución adquirida, 2% para la Farmacopea Europea y la Farmacopea Japonesa, 3% para el Formulario Nacional de Estados Unidos). Debido a que se desconocen las repercusiones de un contenido más alto de carbonato de sodio sobre las características del adyuvante, no se hizo el cambio al hidróxido de sodio de grado reactivo. Los criterios de aceptación para la solución de hidróxido de sodio al 50% se describen mas adelante.


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

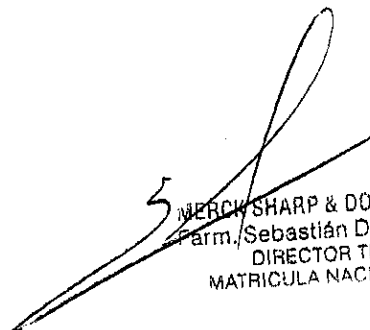

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm./Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 6
Fuentes y especificaciones de los excipientes

Excipiente	Fuente	Especificaciones
Adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo	Alumbre 2X en solución salina; alumbre 2X en solución salina con PS-80	Véanse las especificaciones de los componentes del adyuvante en la Tabla 7
Cloruro de sodio	Buffer UF/Buffer de Histidina ^a	USP ^b , Ph. Eur. ^{c,d}
	Alumbre 2X en solución salina; alumbre 2X en solución salina con PS-80	
Polisorbato 80	Buffer UF con PS-80 ^e	NF, Ph. Eur.
	Alumbre 2X en solución salina con PS-80	
L-histidina	Buffer UF/Buffer de Histidina	Ph. Eur. ^g
Borato de sodio ^h	Alumbre 2X en solución salina; alumbre 2X en solución salina con PS-80	NF, Ph. Eur.
Agua inyectable	Buffer UF/Buffer de Histidina ^a	USP, Ph. Eur.
	Alumbre 2X en solución salina; alumbre 2X en solución salina con PS-80	

^a La solución de 0.5 M de cloruro de sodio en 20 mM de buffer de histidina se denomina buffer UF (de ultrafiltración) en la sección sobre la sustancia farmacéutica y Buffer de Histidina (con mayúsculas) en la sección sobre el producto farmacéutico.

^b USP: Farmacopea de Estados Unidos

^c Ph. Eur.: Farmacopea Europea

^d El cambio al grado de compendio actual se hizo después de la fabricación de los lotes de producción iniciales.

^e Se agrega PS-80 al buffer UF durante el proceso.

^f NF: Formulario Nacional de Estados Unidos

^g El cambio al grado de compendio actual se hizo después de la fabricación de los lotes de producción iniciales. No hay ninguna monografía en la USP para el monohidrato de L-histidina HCl.

^h Aparece en Ph. Eur. como bórax.

Tabla 7
Componentes del adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

Ingrediente	Especificaciones
Sulfato de aluminio y potasio	USP, Ph. Eur.
Cloruro de sodio	USP, Ph. Eur.
Hidróxido de sodio ^a	Véase la Sec. 2.3.P.4.2-v0501-inyectable
Fosfato dibásico de sodio ^b	USP, Ph. Eur. ^c
Fosfato monohidrato monobásico de sodio	USP, BP ^{c,d}
Borato de sodio ^e	NF, Ph. Eur.
Polisorbato 80 ^f	NF, Ph. Eur.
Agua inyectable	USP, Ph. Eur.

^a El hidróxido de sodio se recibe como una solución al 50% peso/peso (w/w), para la cual no se cuenta con una monografía.

^b Aparece en Ph. Eur. como fosfato disódico.

^c El cambio al grado actual registrado en las farmacopeas (de compendio) se hizo después de la fabricación de los lotes de producción iniciales.

^d Existe una monografía para este material (monohidrato fosfato de sodio dihidrogenado) en la Farmacopea Británica (BP), pero no en la Ph. Eur.

^e Aparece en Ph. Eur. como bórax.

^f El polisorbato 80 sólo se encuentra en alumbre 2X en solución salina con PS-80.

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

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

3.2. Procesos analíticos

Todos los procedimientos de ensayo para el control de los excipientes, con excepción del hidróxido de sodio, son procedimientos de conformidad con las farmacopeas (de compendio). Cada lote de solución de hidróxido de sodio al 50% se acepta con base en el certificado de análisis del proveedor, y se somete a ensayos con respecto a los criterios que se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8
Ensayos y especificaciones internas para la solución de hidróxido de sodio al 50% peso/peso

Ensayo	Especificaciones
Color	Incolora
Aspecto	Líquido viscoso, transparente a ligeramente turbio
Solubilidad	La solución diluida se vuelve tibia; suben burbujas de aire para dejar un líquido transparente
Identidad	Ensayo de flama positiva para el sodio Reacción de fenolftaleína positiva para el hidróxido

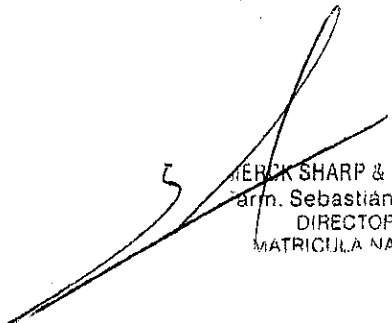
3.3. Validación de los procesos analíticos

Todos los procedimientos de ensayo para el control de los excipientes, con excepción del hidróxido de sodio, son procedimientos de conformidad con las farmacopeas (de compendio). La identidad de la solución de hidróxido de sodio al 50% se confirma utilizando estándares mediante ensayos cualitativos.

3.4 Justificación de las especificaciones

Las especificaciones de los ensayos para los excipientes que se emplean en la fabricación de la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH, así como los componentes individuales de las dos formulaciones del adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, cumplen con todas las monografías existentes en las farmacopeas. Las especificaciones para la solución de hidróxido de sodio al 50% se basan en el certificado de análisis del proveedor; la identidad se basa en las características físicas y químicas.


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


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

3.5 Excipientes de origen humano o animal

Ninguno de los excipientes empleados en la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH son de origen animal, y no se emplean materiales derivados de animales para la fabricación de ninguno de los excipientes.

3.6 Excipientes novedosos

No se emplea ningún excipiente novedoso en la Vacuna recombinante tetravalente contra el VPH. Sin embargo, hay un excipiente no novedoso no registrado en las farmacopeas (excipiente no de compendio), el sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo.

3.7 Formulaciones del adyuvante

La vacuna recombinante tetravalente contra el VPH contiene sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, un excipiente no registrado en las farmacopeas (no de compendio) y no novedoso. Este excipiente es un precipitado insoluble a base de aluminio, al cual se unen física y químicamente las partículas parecidas a virus (PPV) del VPH. Este adyuvante se ha usado en los lotes clínicos de la vacuna contra el VPH y en otras cuatro vacunas aprobadas fabricadas por Merck & Co., Inc.

En la fabricación del producto tetravalente en el envase definitivo se emplean dos formulaciones de adyuvante diluido a granel. Cada formulación contiene sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo, cloruro de sodio, borato de sodio (bórax) y agua inyectable. Una de las dos formulaciones a granel contiene polisorbato 80 (PS-80). La composición objetivo de las dos formulaciones, que en el presente documento se denominarán "alumbre 2X en solución salina" y "alumbre 2X en solución salina con PS-80", se muestra en el Tabla 9.


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

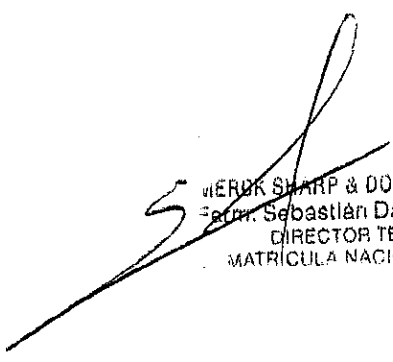

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Señor. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438

Tabla 9
 Composición meta del adyuvante de aluminio

Material	Cantidad	
	Alumbre 2X en solución salina	Alumbre 2X en solución salina con PS-80
Adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo	900 µg/ml (contenido de aluminio)	900 µg/ml (contenido de aluminio)
Cloruro de sodio	9 mg/ml	9 mg/ml
Borato de sodio ^a	140 µg/ml	140 µg/ml
Pollisorbato 80	Ninguno	200 µg/ml
Agua para inyección	c.s.	c.s.

^a Aparece en Ph. Eur. como bórax.

Las dos formulaciones de diluyente con adyuvante se emplean en diferentes etapas de la manufactura. El alumbre 2X en solución salina se emplea durante el paso final de la fabricación del principio activo, y el alumbre 2X en solución salina con PS-80 se emplea durante la formulación final del producto terminado.

3.7.2 Fabricación


3.7.2.1 Fabricante

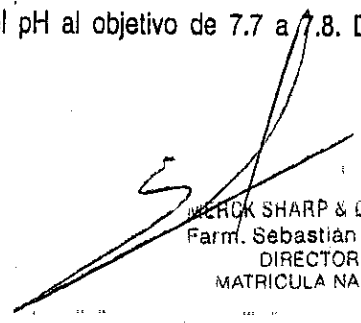
Todas las operaciones de fabricación del adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo se realizan en el Edificio 60 en la siguiente ubicación:

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

3.7.2.2 Descripción del proceso de fabricación y los controles del proceso

La fabricación se inicia combinando solución buffer de sal (cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio dibásico anhidro) y solución de sulfato de aluminio y potasio en un tanque. Se agrega hidróxido de sodio al tanque para iniciar la precipitación del adyuvante y para llevar el pH al objetivo de 7.7 a 7.8. Durante el


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


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

proceso de precipitación, la temperatura se controla entre 2 y 8 °C y se mezcla constantemente el contenido del tanque. A continuación, la solución se concentra y se diafiltra. Después de la diafiltración, el adyuvante se diluye hasta una concentración objetivo de aluminio de 900 µg/ml. En el caso del alumbre 2X en solución salina con PS-80, este paso va seguido por la adición de solución de polisorbato 80 al 10%. En seguida, se mezcla la solución.

3.7.2.3 Caracterización

El adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio es un sólido amorfo, cuya composición química es aproximadamente $Al(OH)_{2.0}(HPO_4)_{0.3}(SO_4)_{0.1}(HCO_3)_{<0.1}$. La matriz del adyuvante a granel también contiene cloruro de sodio y borato de sodio.

El adyuvante de aluminio es insoluble a pH neutro en ausencia de ácidos orgánicos, y tiene un área aproximada de 700 m²/g. El adyuvante a granel tiene un pH aproximado de entre 5.5 y 7.5. El tamaño *in vitro* de las partículas del adyuvante se ha evaluado tanto por dispersión de la luz como por microscopía. Los métodos de dispersión de la luz indican un tamaño aproximado de las partículas de 3 µm.

3.7.2.4 Control

Los ensayos analíticos que se muestran en la Tabla 10 se realizan para verificar la cantidad de adyuvante y para confirmar otras propiedades generales que se esperan del adyuvante.

Tabla 10

Especificaciones del alumbre 2X en solución salina con PS-80 y el alumbre 2X en solución salina

Ensayo	Método	Descripción	Especificación
Esterilidad	CP 9110.001	Ph. Eur., Sección 2.8.1 USP, Sección <71>	Sin proliferación
Endotoxinas	CP 9110.678	Ph. Eur., Sección 2.6.14 USP, Sección <85>	≤ 10 UE/ml
pH	SOP 224-388	Ph. Eur., Sección 2.2.3	5.5-7.5
Aluminio	CP 9110.699	Espectrometría de emisión atómica	0-70-1.24
Cloruro de sodio	Estándar de calidad	Titulación con nitrato de plata e indicador de diclorofluoresceína	0.75-1.00%
Borato de sodio	Estándar de calidad	Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente	126-160 µg/ml

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

S
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

4) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL PRODUCTO TERMINADO

4.1 Especificaciones

Las especificaciones para el producto farmacéutico de la Vacuna contra el VPH se presentan en la Tabla 11. Se realizan ensayos en muestras del granel de producto tetravalente adsorbido (PTAG) o del producto tetravalente en el envase definitivo (PTED) en viales o jeringas.

Tabla 11

Resumen de los análisis de liberación al mercado, criterios de aceptación, y justificación

Procedimiento	Criterios de aceptación	Justificación
<i>Ensayos para el producto cuadrivalente en recipiente final (ambas imágenes)</i>		
Potencia relativa in vitro	Tipo 6: ≥ 26 unidades/ ml Tipo 11: ≥ 54 unidades/ ml Tipo 16: ≥ 53 unidades/ ml Tipo 18: ≥ 23 unidades/ ml IVRP Total: ≤ 500 unidades/ml ^a	Los fundamentos se proporcionan en el texto de esta sección
Identidad	Presencia confirmada de partículas tipo virus (VLPs) del tipo específico	Este análisis confirma la presencia de los tipos de HPV previstos
Esterilidad ^b	Sin crecimiento	Esta prueba cumple con la Sección <71> de la farmacopea de EE.UU. (USP) ^c , la Sección 2.6.1 de la Farmacopea Europea ^d , y el Artículo 610.12 del Código de Reglamentaciones Federales (CFR)
Endotoxina	≤ 10 EU/ml	Este análisis cumple con la Sección <85> de la Farmacopea de EE.UU., y la Sección 2.6.14. de la Farmacopea Europea
Aluminio ^b	0,35 a 0,62 mg/ml	El criterio de aceptación se basa en la experiencia con los productos de Merck y con los productos intermedios que incluyen adyuvantes basados en aluminio
pH	5,7 a 6,7	El criterio de aceptación representa el rango óptimo para la estabilidad de las VLPs
Volumen recuperable	Al menos 0,5 ml	El volumen recuperable debe ser igual o mayor al volumen de la dosis. El análisis cumple con las pautas de la Sección <1> de la USP y con la Sección 2.9.17 de la Farmacopea Europea
<i>Ensayo para el Producto Cuadrivalente en Recipiente Final (Únicamente la imagen de la jeringa)</i>		
Aplicación por jeringa	No se encontraron pruebas de bloqueo de la aguja	Garantiza la recuperación del contenido de la jeringa

^a La IVRP Total es la suma de las mediciones de IVRP para los cuatros tipos en la vacuna.

^b El ensayo también se llevó a cabo para el Producto cuadrivalente adsorbido a granel. Los criterios de aceptación son los mismos.

^c USP: Farmacopea de EE.UU. Ph. Eur.: Farmacopea Europea.

^d El ensayo se llevó a cabo para el embalaje comercial terminado.

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

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

1.2 Potencia relativa in Vitro

1.2.1 Introducción

El ensayo de Potencia Relativa In Vitro (IVRP, según sus siglas en inglés) se emplea para determinar la antigenicidad de una muestra respecto a un estándar de referencia cuadrivalente elaborado internamente. El ensayo de la IVRP se realiza para las muestras de Producto Cuadrivalente en Recipiente Final (QFCP, según sus siglas en inglés), a fin de confirmar que la antigenicidad del producto droga resulta congruente con la antigenicidad mínima para cada tipo esperado bajo las condiciones de elaboración y análisis de rutina. Además, el ensayo confirma que la dosis se encuentra por debajo de la que se demostró era segura en ensayos clínicos.

Los criterios de aceptación de la IVRP para la liberación al mercado del QFCP se proporcionan en la [Tabla 3.2.P.5.6-v0501-inyectable: 2]. A continuación figura una discusión sobre los criterios de aceptación para cada tipo y sobre los criterios de aceptación de la IVRP en total.

Tabla 3.2.P.5.6-v0501-inyectable:2
Criterios de Aceptación de la Potencia Relativa In Vitro

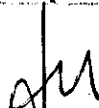
Tipo de HPV	Valor nominal ^a (unidades/ ml)	Criterio de aceptación de la IVRP (unidades/ ml)
6	40	≥ 26
11	80	≥ 54
16	80	≥ 53
18	40	≥ 23
IVRP Total^b	240	≤ 500

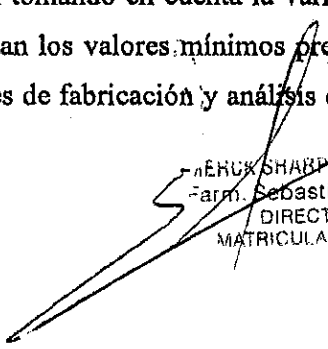
^a El valor nominal, en unidades/ ml es igual a la concentración de proteínas objetivo en µg/ ml para cada tipo de HPV en el QFCP.

^b La IVRP total es la suma de las mediciones de la IVRP para los cuatro tipos de vacuna en total.

1.2.2 Criterios de aceptación de la IVRP específicos para el tipo

Los criterios de aceptación para cada tipo se desarrollaron tomando en cuenta la variabilidad del proceso de fabricación y del método analítico, y representan los valores mínimos previstos de la IVRP al liberar el producto al mercado bajo las condiciones de fabricación y análisis de rutina. El


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


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

criterio de aceptación de la IVRP total se desarrolló para garantizar que la dosis total se encontrara por debajo de la que se demostró resulta segura en la clínica.

Los criterios de aceptación de la IVRP corresponden a los límites inferiores de la capacidad del proceso para cada tipo de HPV. Cuando se establecieron los límites, sólo se elaboró una cantidad limitada de partidas de recipientes finales a escala completa. Por lo tanto, no resultó factible basar el análisis de la capacidad del proceso en los datos de la IVRP del recipiente final. Más bien, los límites inferiores de capacidad del proceso se calcularon empleando un modelo de propagación del error que tiene en cuenta diferentes factores que contribuyen a la media geométrica y variabilidad en las mediciones de la IVRP del QFCP.

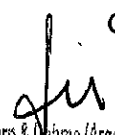
El ensayo de la IVRP para una partida determinada de QFCP proporciona cuatro resultados de la IVRP específicos para el tipo. Los resultados son independientes, y eso se refleja en el modelo. Este modelo representa matemáticamente la expectativa que la IVRP (para un tipo de HPV determinado) de una partida de QFCP se ve afectada por la partida del Producto Monovalente Adsorbido a Granel (MBAP, según sus siglas en inglés) de ese tipo, empleado para formularlo, la estabilidad de la partida del MBAP, otros aspectos de fabricación relacionados con la formulación y el llenado para producir la partida del QFCP, y la variabilidad del ensayo.

Para el cálculo del límite inferior de la capacidad del proceso ($QFCP_{min}$) para cada tipo de HPV se empleó la siguiente ecuación:

$$QFCP_{min} = GM_{QFCP} \cdot (1 + RSD_{QFCP}/100)^3$$

en donde GM_{QFCP} y RSD_{QFCP} son la media geométrica y el desvío estándar relativo derivados del modelo para la IVRP del QFCP. La GM_{QFCP} para cada tipo de HPV se determinó multiplicando la media geométrica correspondiente por el MBAP (GM_{MBAP}) por los factores que afectan el valor promedio de la IVRP del QFCP de liberación al mercado: la pérdida de estabilidad del MBAP antes de la formulación del QFCP, y por el factor de dilución empleado durante la formulación.

$$GM_{QFCP} = GM_{MBAP} \times f_{estabilidad} \times f_{dilución}$$


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


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

Los términos en la ecuación para el producto droga GM_{QFCP} del producto droga se describen a continuación:

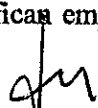
- (1) GM_{MBAP} : media geométrica de los valores de la IVRP del MBAP. Este término se estimó empleando datos de las partidas de fabricación a escala completa.
- (2) $F_{estabilidad}$: influencia debida al cambio en la IVRP del MBAP a través del tiempo. Este término toma en cuenta la pérdida prevista durante el tiempo de retención máximo del MBAP (36 meses). En el cálculo de la GM_{QFCP} , la $f_{estabilidad}$ está expresada como fracción del valor de la IVRP de liberación al mercado, y se calcula dividiendo la IVRP prevista a los 36 meses por el valor al liberarlo al mercado.
- (3) $f_{dilución}$: factor de dilución. Este término es un valor fijo para cada tipo de HPV sobre la base de la concentración de las proteínas objetivo en el QFCP para cada tipo. El factor de dilución es 0,125 para los Tipos 6 y 18, diluidos de 320 µg/ml a 40 µg/ml de proteína durante la formulación, y 0,25 para los Tipos 11 y 16, que se diluyen de 320 µg/ml de proteína a 80 µg/ml.

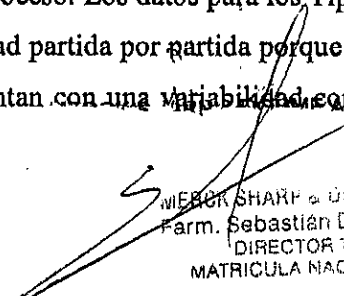
El desvío estándar relativo (RSD_{QFCP}) se derivó sobre la base del cálculo de propagación del error empleando la ecuación siguiente:

$$RSD_{QFCP} = \sqrt{RSD_{Partida\ de\ MBAP}^2 + RSD_{estabilidad}^2 + RSD_{pendiente}^2 + RSD_{dilución}^2 + RSD_{llenado\ / \ form}^2 + RSD_{ensayo\ en\ conjunto}^2}$$

Los términos en la ecuación para el RSD del producto droga se describen a continuación. La variabilidad observada para el QFCP principalmente proviene de la variabilidad partida por partida de los MBAPs, diluidos sobre la base de la concentración de proteínas más que por la IVRP, y la variabilidad del ensayo, típica de un ensayo del tipo ELISA.

- (1) $RSD_{Partida\ del\ MBAP}$: variabilidad partida por partida estimada de los MBAPs de cada tipo de HPV. Este término incorpora sólo la variabilidad del proceso. Los datos para los Tipos 6, 11, y 16 se tomaron en conjunto para calcular la variabilidad partida por partida porque esos tres tipos se purifican empleando el mismo proceso y cuentan con una variabilidad comparable.

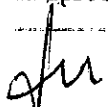

 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Ferrer
 Apoderado


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

partida por partida. Para el Tipo 18, la variabilidad partida por partida se evaluó en forma independiente porque el proceso de purificación del Tipo 18 difiere algo del proceso empleando para los otros tipos.

- (2) *RSD_{llenado/ form}*: variabilidad estimada de los procesos de formulación y llenado. La heterogeneidad debida a la decantación de partículas del VLP adyuvantes es la fuente prevista de variabilidad para los procesos de formulación y llenado. Esta variabilidad se puede estimar a partir de la variabilidad de la concentración del aluminio porque los VLPs se adsorben totalmente en el adyuvante aluminio. Por lo tanto, el valor del *RSD_{llenado/ form}* se determinó empleando datos de las partidas de validación de los procesos de formulación y llenado a escala completa, tanto para los frascos ampolla como para las jeringas. El valor del *RSD_{llenado/ form}* en la [Tabla 3.2P.5.6-v0501-inyectable:3] representa la variabilidad de la concentración aluminio entre los frascos ampolla individuales o entre las jeringas de una partida individual en diferentes ubicaciones del proceso de llenado.
- (3) *RSD_{dilución}*: variabilidad estimada de la etapa de dilución, la cual se determina sobre la base de los datos experimentales en la planta elaboradora. Este término es diferente a *RSD_{llenado/ form}* porque refleja errores que sólo se encuentran durante el proceso de pesado.
- (4) *RSD_{estabilidad}*: variabilidad estimada en la tasa de pérdida promedio en los perfiles de estabilidad.
- (5) *RSD_{pendiente}*: variabilidad estimada partida por partida en las pendientes de los perfiles de estabilidad.
- (6) *RSD_{ensayo en conjunto}*: variabilidad estimada del ensayo. Los datos se tomaron en conjunto entre todos los tipos para calcular el valor.

En la [Tabla 3.2.P.5.6-v0501-inyectable: 3] se suministran los criterios de aceptación de la IVRP del QFCP para cada tipo, junto con los valores para cada uno de los factores que contribuyen tanto para la *GM_{QFCP}* como *RSD_{QFCP}*. Debe hacerse notar que estos criterios de aceptación, como así también los criterios de aceptación de la IVRP fijados para los estudios de estabilidad del QFCP con posterioridad a la aprobación, se encuentran muy por encima de los valores de la IVRP para la


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


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

175

Partida V501 VAI 024 S001¹, la partida de dosis más baja cuyo resultado fue respuestas aceptables anti-HPV específicas para el tipo, al ser administrada por inyección intramuscular en un régimen primario de tres dosis.

Tabla 3.2.P.5.6-v0501-inyectable: 3
Criterios de Aceptación de la Potencia Relativa In Vitro Calculada

Parámetro	Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18
IVRP GM_{MBAP} (unidades/ml)		311		316
Factor de dilución ($f_{dilución}$)	0,125	0,25	0,25	0,125
% de pérdida en 36 meses	0,96%	2,17%	0,0% ^a	4,29%
IVRP GM_{QFCP} (unidades/ml)	39	76	78	38
RSD Partida MBAP		8,6%		12,8%
RSD estabilidad	2,7%	2,0%	2,2%	2,8%
RSD pendiente	8,1%	4,4%	7,0%	8,8%
RSD llenado/form		3,7%		
RSD dilución	2,0%	1,4%	1,4%	2,0%
RSD ensayo en conjunto		5,9%		
RSD QFCP	14,1%	12,1%	13,4%	17,4%
Criterios de aceptación de la IVRP del QFCP (unidades/ ml)	26	54	53	23

^a Se fijó en 0% porque el estimado real mostró una tasa de pérdida negativa (incremento de la potencia a través del tiempo)

El criterio de aceptación de la IVRP total constituye un límite de seguridad derivado de la dosis más alta empleada en ensayos clínicos. La vacuna se formula sobre la base de la proteína. La partida V501 VAI 015 K001 (560 µg/ml de proteína) contenía más del doble de proteína que la vacuna descrita en este expediente (240 µg/ml) y demostró ser segura y resultar generalmente bien tolerada en el Protocolo Clínico 007. Esto corresponde a un valor de la IVRP total de 560 unidades/ml, dado que las unidades para el ensayo de la IVRP se fijaron de tal manera que 1 unidad/ml de IVRP es igual a 1 µg de proteína/ml. A fin de garantizar que las partidas permanecieran por debajo de dicho valor, se calculó un límite 3 sigma inferior sobre la base de la variabilidad del ensayo, empleando la ecuación siguiente:

$$IVRP_{max\ total} = 560 \times (1 - RSD_{ensayo\ total})^3$$

¹ Los valores de la IVRP para los Tipos 6, 11 y 16 para la partida V501 VAI 024 S001 son 8, 16, y 8 unidades/ml, respectivamente. Esta partida se preparó diluyendo (a 20%) la partida V501 VAI 020 I004, para la cual los valores de la IVRP para los Tipos 6, 11, 16 y 18 se habían definido en 40, 80, 80 y 40 unidades/ml, respectivamente.

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

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

La variabilidad del ensayo de la suma de las mediciones de la IVRP, $RSD_{ensayo\ total}$, se calculó empleando la ecuación siguiente:

$$RSD_{ensayo\ total} = \frac{RSD_{ensayo\ en\ conjunto}}{\sqrt{4}}$$

En donde $RSD_{ensayo\ en\ conjunto}$ es la variabilidad del ensayo en conjunto a través de los diferentes tipos, que se suministra en la [Tabla 3.2.P.5.6-v0501-inyectable: 3] y "4" refleja la cantidad de tipos en la vacuna. El límite 3-sigma inferior es 501 unidades/ml. Sobre la base de dichos cálculos se estableció una especificación de la IVRP total de 500 unidades/ml.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Darlo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

