

Tabla 27 (Cont.): Rastreo de número de lote para fluidos de virus recolectados y lotes de granel dispensado, empleados en lotes de vacuna zóster.

| Grupo de lote de vacuna | Lote de fluidos de virus recolectados | | Lote de granel dispensado | | Lote de contenedor llenado | |
|---|---------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|--|------------------|
| | Lote | Fecha de manufactura | Lote | Fecha de manufactura | Lote lleno (Lote añejado) ^a | Fecha de llenado |
| Lote desarrollo clínico 2003 1 ml | 2093981 ^a | 27-ago-2002 | 2095092 | 31-oct-2002 | BWO035000002 | 28-may-2003 |
| Lote desarrollo clínico 2003 | 2093982 ^a | 31-ago-2002 | 2095905 | 05-nov-2002 | BWO035000004 | 28-may-2003 |
| Lote desarrollo clínico 2003 | 2093982 | 31-ago-2002 | 2095905 | 05-nov-2002 | V211HLS005E001 | 20-ago-2003 |
| Lote estudio de estabilidad formal 2003 | 2093982 | 31-ago-2002 | 2095905 | 05-nov-2002 | V211HLS005E001 | 20-ago-2003 |
| Lote estudio de estabilidad formal 2003 | 2093981 | 27-ago-2002 | 2095092 | 31-oct-2002 | V211HLS005E002 | 21-ago-2003 |
| Lote estudio de estabilidad formal 2003 | 2075729 ^f | 13-may-2000 | 2076922 | 29-jun-2000 | V211HLS005E003 | 28-ago-2003 |
| Lote para validación de proceso 2004 | 2093981 | 27-ago-2002 | 2095092 | 31-oct-2002 | 0650859 | 24-ago-2004 |
| | 2079620 ^g | 24-oct-2000 | 2081435 | 07-nov-2000 | | |
| | 2091382 ^h | 12-abr-2002 | | | | |
| | 2093974 ^a | 23-ago-2002 | 2098886 | 15-may-2003 | | |
| Lote para validación de proceso 2004 | 2093981 | 27-ago-2002 | 2095092 | 31-oct-2002 | 0650860 | 30-ago-2004 |
| | 2085081 ⁱ | 15-jun-2001 | 2087404 | 12-jul-2001 | | |
| | 2093982 | 31-ago-2002 | 2095905 | 05-nov-2002 | | |
| Lote para validación de proceso 2004 | 2091382 | 12-abr-2002 | 2098886 | 15-may-2003 | 0650861 | 07-sep-2004 |
| | 2093974 | 23-ago-2002 | | | | |
| | 2093982 | 31-ago-2002 | | | | |
| | 2072658 ^f | 10-mar-2000 | | | | |

^aPorciones de algunos lotes de contenedores llenos se "añejaron" por incubación a 2-8 °C por 3 meses para reducir la potencia del virus varicela-zóster antes de usarse en estudios clínicos. Se asignaron nuevos números de lote después de la incubación. En los casos de lotes añejados, se proporcionan los números de lote originales de los contenedores llenos, así como los nuevos números de lote asignados.

^bEl lote de semilla de almacenamiento 2029764 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

^cDerivado de lote PV: Los lotes con esta designación representan una porción añejada de un lote para validación de proceso de 1998. Diferentes porciones de cada lote para validación de proceso de 1998 se añejaron en dos ocasiones distintas (1998, 1999) para preparar el lote de desarrollo clínico añejado que se indica.

^dEstos lotes para consistencia clínica son lotes Proquad™ empleados en el Protocolo 012 Proquad™.

^eEl lote de semilla de almacenamiento 2082561 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

^fEl lote de semilla de almacenamiento 2067495 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

^gEl lote de semilla de almacenamiento 2071787 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

^hEl lote de semilla de almacenamiento 2082560 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

ⁱEl lote de semilla de almacenamiento 2079461 se usó en la manufactura de este lote de fluidos de virus recolectados.

1 ProQuad es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU. y es una vacuna cuadrivalente.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



Tabla 28: Ensayo de liberación en fluidos de virus recolectados y controles empleados en la manufactura del lote de desarrollo clínico de 1998 (añejado y sin añejar), del lote para validación de proceso de 1998, de los lotes para desarrollo clínico añejados de 1999 y del lote para consistencia clínica

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de fluidos de virus recolectados | | |
|--|---------------------------------|--------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | 2051866 | 2051905 | 2052395 |
| Fluidos de virus recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Células de control | | | | | |
| Hemadsorción | No se detecta ninguna | 9110.527 | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna |
| Identidad cariológica | Humanas, macho | 9110.744 | Humanas, macho | Humanas, macho | Humanas, macho |
| Fluidos de control recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Cultivo células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |

Tabla 29: Ensayo de liberación en fluidos de virus recolectados y controles empleados en la manufactura del lote de desarrollo clínico de 2003 y el lote para estabilidad formal 2003

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de fluidos de virus recolectados | | |
|--|---------------------------------|--------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | 2075729 | 2093981 | 2093982 |
| Fluidos de virus recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Células de control | | | | | |
| Hemadsorción | No se detecta ninguna | 9110.527 | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna |
| Identidad cariológica | Humanas, macho | 9110.744 | Humanas, macho | Humanas, macho | Humanas, macho |
| Fluidos de control recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Cultivo células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APRENDERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. N.º. 61.625

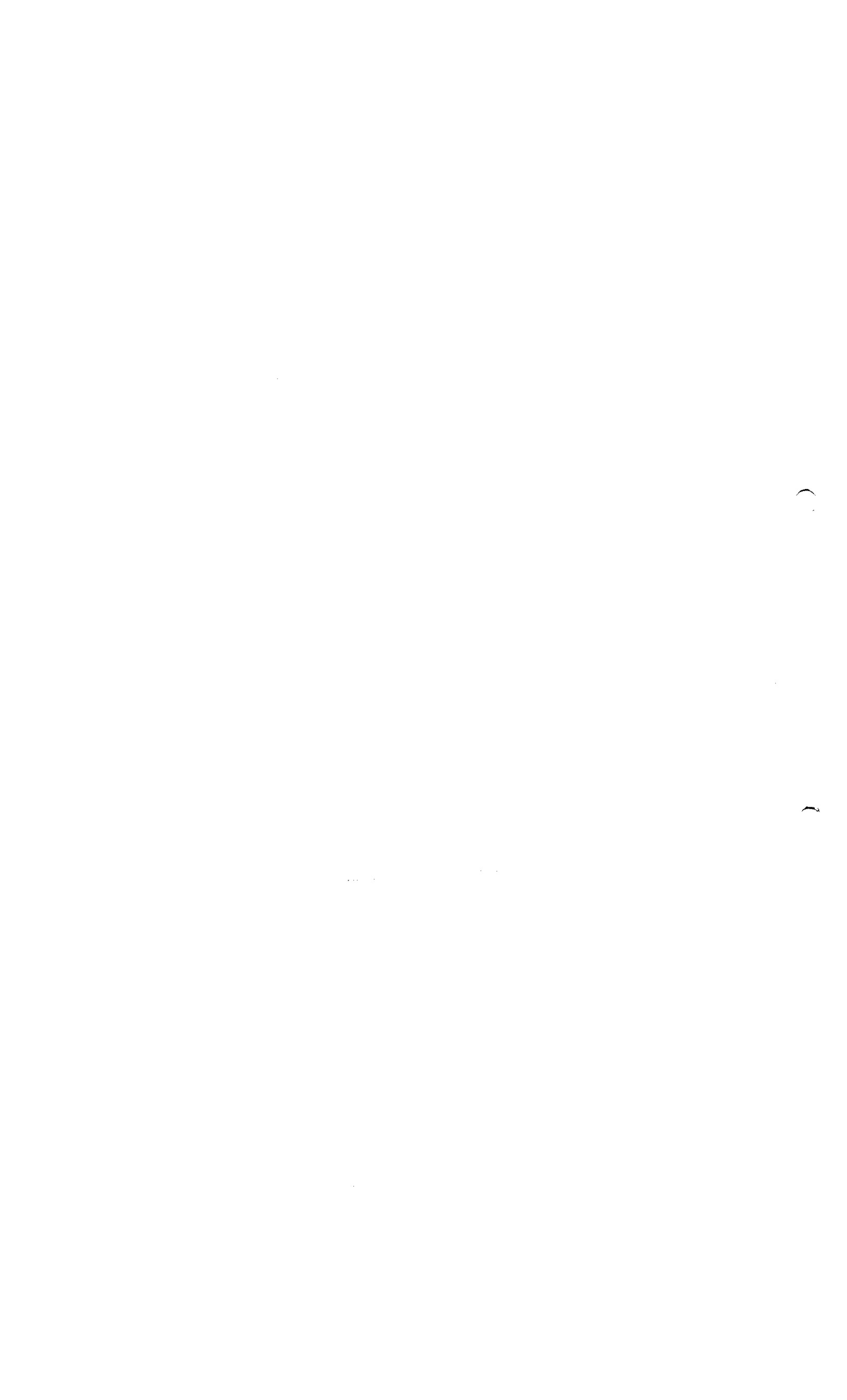




Tabla 30: Ensayo de liberación en fluidos de virus recolectados y controles empleados en manufactura del lote para validación de proceso de 2004

| Producto Intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de fluidos de virus recolectados ^a | | |
|--|---------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | 2079620 | 2091382 | 2093974 |
| Fluidos de virus recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Células de control | | | | | |
| Hemadsorción | No se detecta ninguna | 9110.527 | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna |
| Identidad cariológica | Humanas, macho | 9110.744 | Humanas, macho | Humanas, macho | Humanas, macho |
| Fluidos de control recolectados | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Cultivo células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |

Tabla 30 (Cont.): Ensayo de liberación en fluidos de virus recolectados y controles empleados en la manufactura del lote para validación de proceso de 2004

| Producto Intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de fluidos de virus recolectados ^a | |
|--|---------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|
| | | | 2072658 | 2085081 |
| Fluidos de virus recolectados | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Células de control | | | | |
| Hemadsorción | No se detecta ninguna | 9110.527 | No se detectó ninguna | No se detectó ninguna |
| Identidad cariológica | Humanas, macho | 9110.744 | Humanas, macho | Humanas, macho |
| Fluidos de control recolectados | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Cultivo células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |

^aAdemás de los lotes listados en esta tabla, los lotes 2093981 y 2093082 de fluidos de virus recolectados se usaron en la fabricación de los lotes para validación de proceso de 2004. Estos lotes también se emplearon en los lotes para desarrollo clínico de 2003 y los lotes de estabilidad formal de 2003 (Tabla 27). Los Ensayos de liberación para estos lotes se proporcionan en la [Tabla 29].

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 FARM. MARIA DECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 61.525



Tabla 31: Ensayo de liberación en lotes de granel dispensado, empleado en la manufactura del lote para desarrollo clínico (añejado y sin añejar) de 1998, del lote para validación de proceso de 1998, de los lotes para desarrollo clínico añejados de 1999 y del lote de consistencia clínica

| Producto Intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado | | |
|--|---|--------------------------|--|--|--|
| | | | 2052777 | 2052778 | 2052779 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | |
| Ratones adultos | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| Ratones lactantes | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in vitro | Sin crecimiento | 9110.117 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Cultivo de células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Granel final | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Titulación infectividad (UFP ^a /ml) | 210,000-1,200,000 ^b | 9110.551 | 590,000 | 599,000 | 442,000 |
| Identidad | reducción ≥90% en efecto citopático típico con antisuero homólogo | 9110.551 | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico |
| Contenido antigéno para virus varicela-zóster | 21.6-64.2 unidades/ml | 9110.654 | 56.2 unidades/ml | 56.2 unidades/ml | 54.5 unidades/ml |
| Ensayo albúmina sérica bovina | <1 µg/ml en contenedor lleno después de reconstitución ^b | 9110.736 | 1.27 µg/ml | 0.92 µg/ml | 0.74 µg/ml |
| Células intactas | Ausencia de células intactas después de filtración | 9110.582 | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas |
| Granel dispensado | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |

^aUFP: unidades formadoras de placa

^bRefleja la especificación al momento de la manufactura del lote; la especificación se modificó posteriormente, como se presenta en la Tabla 27.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FAMILIA MARIÁ CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525





Tabla 32: Ensayo de liberación suplementaria en lotes de granel dispensado, usados en la fabricación del lote para desarrollo clínico (añejado y sin añejar) de 1998, del lote de validación de proceso de 1998, de los lotes de desarrollo clínico añejados de 1999 y del lote de consistencia clínica

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado | | |
|--|------------------|--------------------------|--|-------------|-------------|
| | | | 2052777 | 2052778 | 2052779 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP ^a /ml) ^b | Para información | 9110.551 | 1,666,000 | 2,101,000 | 1,991,000 |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP/ml) ^b | Para información | 9110.551 | 1,629,000 | 1,690,000 | 1,419,000 |
| Granel final | | | | | |
| Ensayo neomicina | ≤1.28 µg/ml | 9110.046 | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml |

^aUFP: Unidades formadoras de placa

^bLos valores se reportan como el promedio geométrico de todas las réplicas de Ensayo válidas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.526



Tabla 33: Ensayo de liberación en lotes de granel dispensado, empleado en la manufactura del lote para desarrollo clínico de 2003 y del lote de estabilidad formal de 2003

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado | | |
|---|--|--------------------------|--|--|--|
| | | | 2076922 | 2095092 | 2095905 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | |
| Ratones adultos | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| Ratones lactantes | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in vitro | Sin crecimiento | 9110.117 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Cultivo de células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Granel final | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Titulación infectividad (UFP ^a /ml) | 300,000-815,000 (botella roller de 850 cm ²) ^b 185,000-652,000 (botella roller de 900 cm ²) ^c | 9110.551 | 547,000 | 472,000 | 423,000 |
| Identidad | reducción ≥90% en efecto citopático típico con antisuero homólogo | 9110.551 | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico |
| Contenido antigénico para virus varicela-zóster | 21.6-64.2 unidades/ml | 9110.654 | 36.2 unidades/ml | 45.3 unidades/ml | 49.9 unidades/ml |
| Ensayo albúmina sérica bovina | <1 µg/ml en contenedor lleno después de reconstitución ^b | 9110.736 | 1.15 µg/ml | 0.83 µg/ml | 0.43 µg/ml |
| Células intactas | Ausencia de células intactas después de filtración | 9110.582 | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas |
| Granel dispensado | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |

^aUFP: unidades formadoras de placa

^bEsta especificación estaba en vigor al momento de la manufactura del lote 2076922. La especificación se ha modificado posteriormente, como se presenta en [Tabla 27].

^cEsta especificación estaba en vigor al momento de la manufactura de los lotes 2095092 y 2095905. La especificación ha sido modificada como se presenta en [Tabla 27].

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA-CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.625

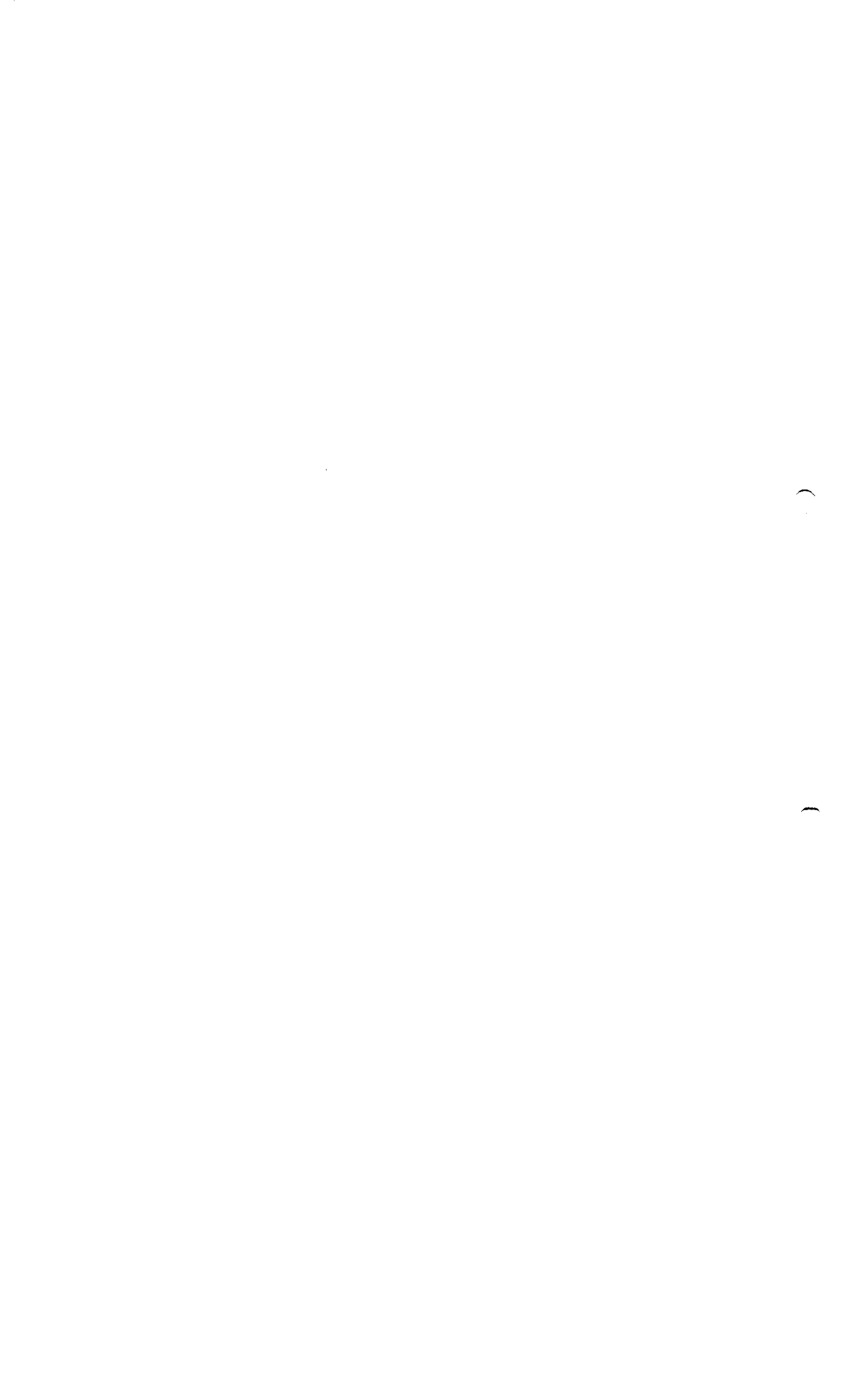




Tabla 34: Ensayo de liberación suplementaria en lotes de granel dispensado, usados en la fabricación del lote para desarrollo clínico de 2003 y el lote para estabilidad formal de 2003

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado | | |
|--|------------------|--------------------------|--|-------------|-------------|
| | | | 2076922 | 2095092 | 2095905 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP ^a /ml) ^b | Para información | 9110.551 | 1,330,000 | 1,580,000 | 1,460,000 |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP/ml) ^b | Para información | 9110.551 | 1,090,000 | 1,260,000 | 1,310,000 |
| Granel final | | | | | |
| Ensayo neomicina | ≤1.28 µg/ml | 9110.046 | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml |

^aUFP: Unidades formadoras de placa

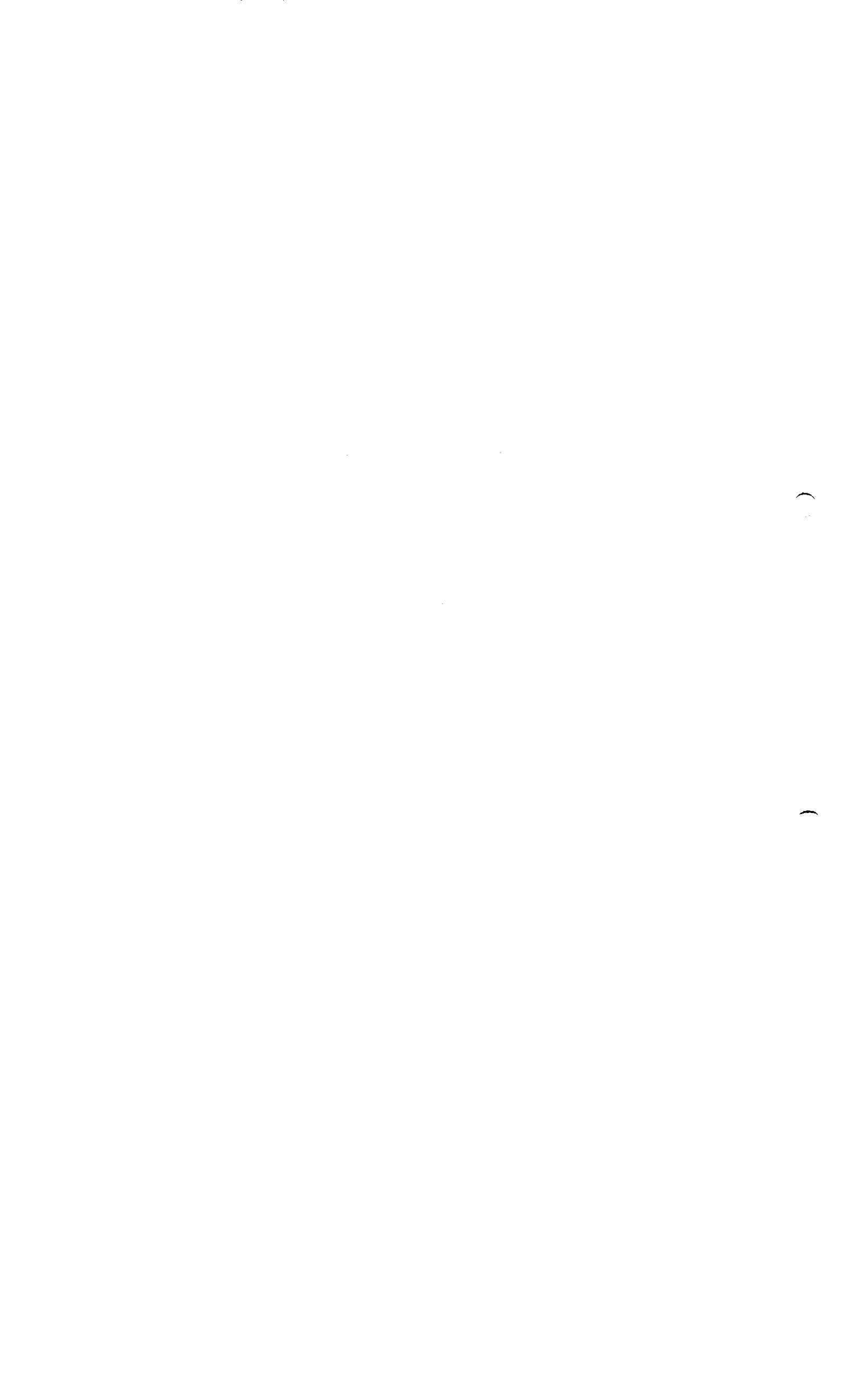
^bLos valores se reportan como el promedio geométrico de todas las réplicas de Ensayo válidas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12874

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



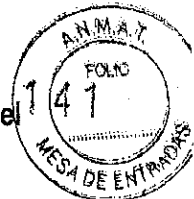


Tabla 35: Ensayo de liberación en lotes de granel dispensado, empleado en la manufactura del lote para validación de proceso de 2004

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado ^a | | | |
|--|---|--------------------------|---|--|--|--|
| | | | 2078637 | 2081435 | 2087404 | 2098886 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | | |
| Micoplasma, Caldo/Agar | Sin crecimiento | 9110.113 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Micoplasma, Hoechst | Sin fluorescencia extranuclear | 9110.339 | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear | Sin fluorescencia extranuclear |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | | |
| Ratones adultos | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| Ratones lactantes | ≥80% de los ratones sobreviven | 9110.115 | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven | ≥80% de los ratones sobreviven |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> in vitro | Sin crecimiento | 9110.117 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Cultivo de células Vero | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Cultivo celular MRC-5 | No se observa efecto citopático | 9110.668 | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático | No se observó efecto citopático |
| Granel final | | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Titulación Infectividad (UFP ^b /ml) | 300,000-815,000 ^a 174,500-615,500 ^d | 9110.551 | 424,000 | 487,000 | 240,000 | 326,000 |
| Identidad | reducción ≥90% en efecto citopático típico con antisuero homólogo | 9110.551 | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico | reducción ≥90% en efecto citopático típico |
| Contenido antígeno para virus varicela-zóster | 21.6-64.2 unidades/ml | 9110.654 | 40.9 unidades/ml | 41.4 unidades/ml | 43.4 unidades/ml | 33.2 unidades/ml |
| Ensayo albúmina sérica bovina | <1 µg/ml en contenedor lleno después de reconstitución ^b | 9110.736 | 1.10 µg/ml | 1.06 µg/ml | 0.58 µg/ml | 0.58 µg/ml |
| Células intactas | Ausencia de células intactas después de filtración | 9110.582 | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas | No se detectaron células intactas |

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

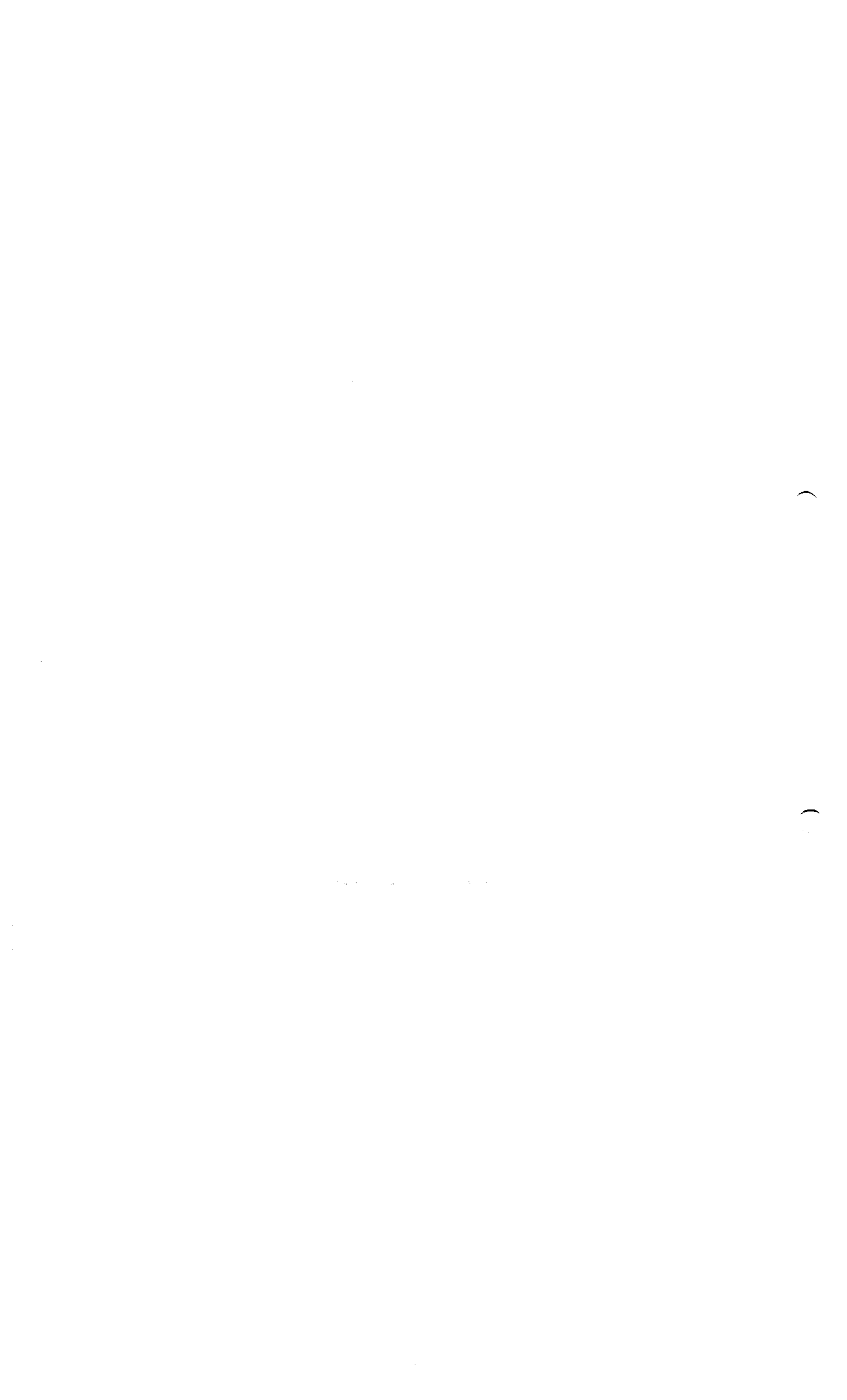




Tabla 35 (Cont.): Ensayo de liberación en lotes de granel dispensado, empleado en la manufactura del lote para validación de proceso de 2004

| Producto intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado ^a | | | |
|------------------------------|-----------------|--------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | 2078637 | 2081435 | 2087404 | 2098886 |
| Granel dispensado | | | | | | |
| Esterilidad | Sin crecimiento | 9110.001 | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |

^aAdemás de los lotes listados en esta tabla, los lotes 2095092 y 2095905 de granel dispensado se usaron en la manufactura de los lotes para validación de proceso de 2005. Estos lotes también se usaron en los lotes de desarrollo clínico de 2003 y los lotes de estabilidad formal de 2003 ([Tabla 27]). La Ensayo de liberación para estos lotes se proporciona en la [Tabla 33].

^bUFP: unidades formadoras de placa

^cEsta especificación estaba en vigor al momento de la manufactura del lote 2078637. La especificación se ha modificado posteriormente, como se presenta en [Tabla 27].

^dEsta especificación estaba en vigor al momento de la manufactura de los lotes 2081435 y 2098886. La especificación ha sido modificada como se presenta en [Tabla 27].

Tabla 36: Ensayo de liberación suplementaria en lotes de granel dispensado, usados en la fabricación del lote para validación de proceso -de 2004

| Producto Intermedio y Ensayo | Especificación | Procedimiento de control | Resultados del lote de granel dispensado ^a | | | |
|--|------------------|--------------------------|---|-------------|-------------|-------------|
| | | | 2078637 | 2081435 | 2087404 | 2098886 |
| Granel preclarificado y presonicado | | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP ^b /ml) ^c | Para información | 9110.551 | 1,340,000 | 1,710,000 | 1,370,000 | 963,000 |
| Granel preclarificado y sonicado | | | | | | |
| Titulación de infectividad (UFP/ml) ^c | Para información | 9110.551 | 1,110,000 | 1,560,000 | 1,090,000 | 652,000 |
| Granel final | | | | | | |
| Ensayo neomicina | ≤1.28 µg/ml | 9110.046 | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml | <1.28 µg/ml |

^aAdemás de los lotes listados en esta tabla, los lotes 2095092 y 2095905 de granel dispensado se usaron en la manufactura de los lotes para validación de proceso de 2004. Estos lotes también se usaron en los lotes de desarrollo clínico de 2003 y los lotes de estabilidad formal de 2003 ([Tabla 27]). La Ensayo de liberación para estos lotes se proporciona en la [Tabla 34].

^bUFP: unidades formadoras de placa

^cLos valores se reportan como el promedio geométrico de todas las réplicas de Ensayo válidas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525





6) MATERIALES DE REFERENCIA

6.1 Material de referencia usado en el Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo de placa de vacuna de varicela en cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control

6.1.1 Descripción general

El estándar de referencia usado para control de la Ensayo de potencia e identidad del virus varicela-zóster (VVZ) es un lote de contenedor lleno (FC) de VARIVAX™, para el cual se ha completado la Ensayo de liberación rutinaria. Los estándares de referencia (estándares internos) se usan para verificar la integridad de una Ensayo y para servir como herramienta de calibración que mejora la exactitud y reduce la variabilidad en las mediciones de la potencia. En cada ensayo de potencia se toman muestras de dos frascos de estándar de referencia. Para ser considerado como válido, el promedio de los dos valores de potencia debe caer dentro de los límites de control especificados para el ensayo. Así mismo, la potencia promedio del estándar de referencia se usa para calibrar las potencias de las muestras de Ensayo en cada ensayo. En específico, la potencia relativa de la muestra de Ensayo respecto al estándar de referencia (la proporción entre la potencia de Ensayo y la potencia del estándar de referencia) se multiplica por la potencia asignada al estándar de referencia. Esta práctica alcanza una normalización de las potencias del producto vacuna para VZ respecto al desempeño histórico clínico y de Ensayo para las vacunas que contienen VZ.

¹VARIVAX es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.

6.1.2 Método de manufactura

Los estándares de referencia se formulan, vierten, liofilizan y liberan usando el proceso de manufactura de VARIVAX™. Los estándares de referencia destinados a usarse en el Procedimiento de Control (CP) 9110.551 se almacenan a $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FARM. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12574

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.626



6.1.3 Estudios de caracterización

Antes de la implementación, y usando los mismos procedimientos para la liberación de lotes de vacuna al mercado, los lotes de estándar de referencia usados como controles para las Ensayos de potencia e identidad del VVZ se evalúan para potencia, identidad y esterilidad. La potencia asignada de un nuevo estándar de referencia se establece firmemente mediante el procedimiento de calificación que se describe en el punto 6.1.6, y a través de las tendencias subsiguientes de desempeño durante el tiempo.

6.1.4 Datos de estabilidad

No hay un protocolo de estabilidad específico para los estándares de referencia. Los valores de potencia del estándar de referencia en cada ensayo se evalúan contra límites de control pre-establecidos.

6.1.5 Información histórica

Dos estándares de referencia se han usado para probar las vacunas a granel empleadas en la manufactura de vacuna zóster. Estos estándares de referencia también se han usado para la Ensayo de potencia de las vacunas a granel empleadas en la manufactura de VARIVAX™. Ambos estándares de referencia se calibraron en serie con estándares de referencia previamente usados para la Ensayo de potencia de VARIVAX™.

Tabla 36: Estándares de referencia usados para la Ensayo de liberación de vacunas con virus de varicela-zóster

| Estándar de referencia Lote | Fechas en uso | Potencia asignada (UFP ^a /ml) | Límites de control (UFP/ml) |
|-----------------------------|--|--|-----------------------------|
| 0610246 | 15-mayo-1996 a fecha actual ^b | 6579 | 2020-7660 |
| 0500997 | 01-diciembre-1999 a fecha actual | 45,198 | 10,352-52,389 |

^aUFP: Unidades formadoras de placa

^bEl lote de estándar de referencia 0610246 actualmente se está usando para probar el material de proceso de 1994-1995 que queda en el inventario.

6.1.6 Calificación de estándares nuevos

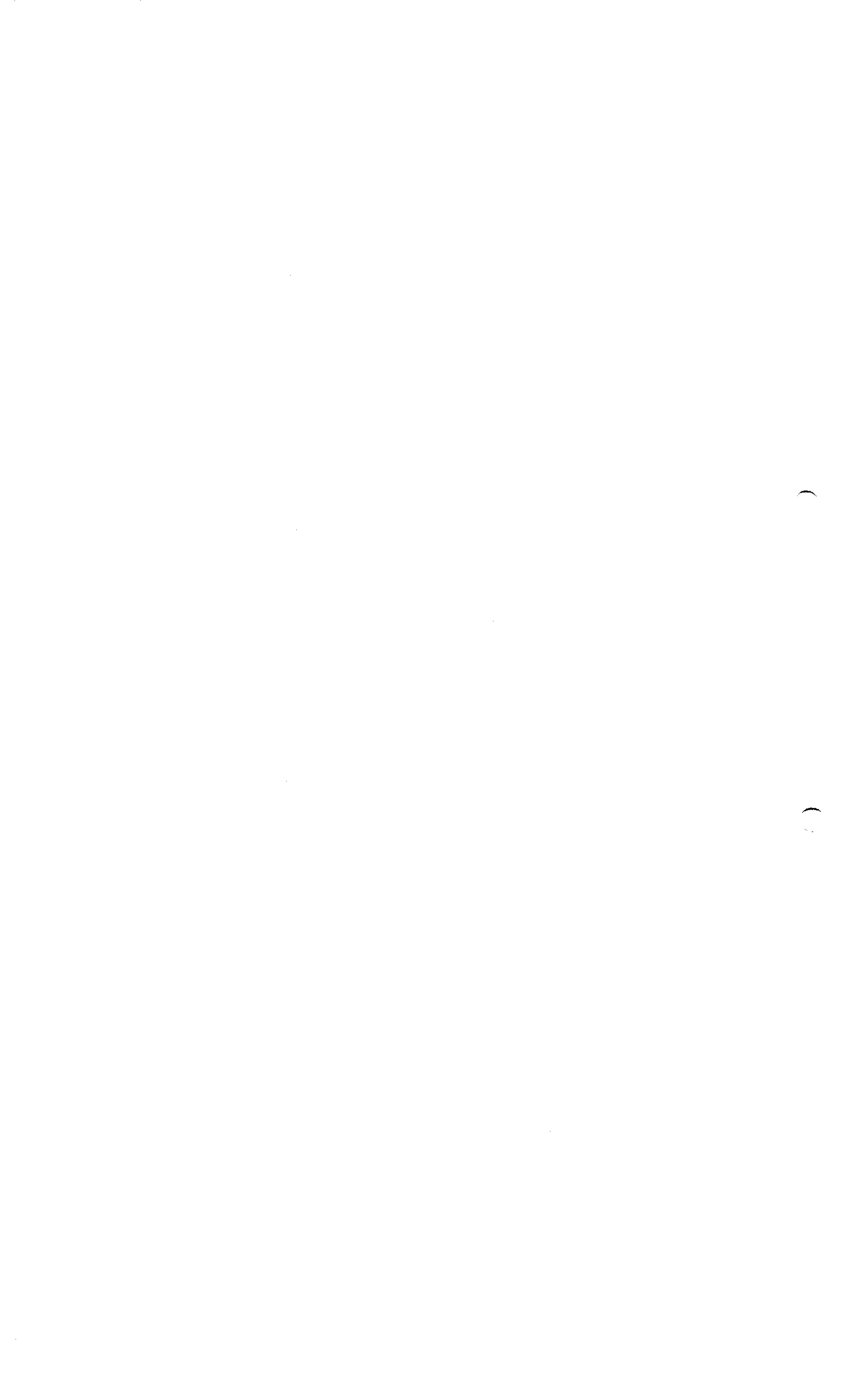
Un estudio de calibración para el nuevo estándar de referencia propuesto tiene como objetivo (1) definir límites de control para la potencia no ajustada del nuevo estándar y (2) asignar una potencia al nuevo material de referencia por comparación con la potencia asignada de un estándar de referencia previamente calibrado. El estándar de referencia existente y previamente calibrado y el nuevo estándar

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51 526





de referencia propuesto se Ensayon en paralelo en 60 corridas del ensayo de potencia, usando uno o dos frascos por lote por ensayo. De ser posible, la Ensayo se extiende por un período de 4 a 6 meses para cubrir los ciclos definidos históricamente y que se observan en el procedimiento de ensayo. Al término de la Ensayo, se compilan los datos de potencia obtenidos de los ensayos que cumplen con los criterios de aceptación habituales.

Los límites de control para el nuevo estándar de referencia se calculan como los límites 2 sigma en la potencia promedio obtenida de 60 Ensayos de calibración. Estos límites se vuelven a revisar después de que se ha incluido el nuevo estándar de referencia mediante 150 corridas adicionales de la Ensayo de potencia. En ese momento, los límites de control se vuelven a definir.

Un valor de potencia para uso en los ajustes de la potencia de la muestra se asigna al nuevo estándar de referencia, con base en la proporción de su potencia respecto a la potencia del estándar de referencia existente contra el cual ha sido calibrado. El valor asignado del nuevo estándar de referencia se calcula de manera similar a la potencia de una muestra de Ensayo. La potencia relativa del nuevo estándar de referencia respecto al estándar de referencia existente (la proporción de la potencia promedio geométrica del nuevo estándar de referencia respecto a la potencia promedio geométrica del estándar de referencia existente) se multiplica por la potencia asignada del estándar de referencia existente.

6.2 Material de referencia usado en el Procedimiento de Control 9110.654: Ensayo de antígeno de varicela (ELISA de glicoproteína competitiva)

6.2.1 Descripción general

El estándar de referencia usado en la Ensayo de contenido de antígeno del virus de varicela-zóster (VVZ) se fabrica usando una fuente de vacuna a granel de distintos lotes de granel final.

6.2.2 Método de manufactura

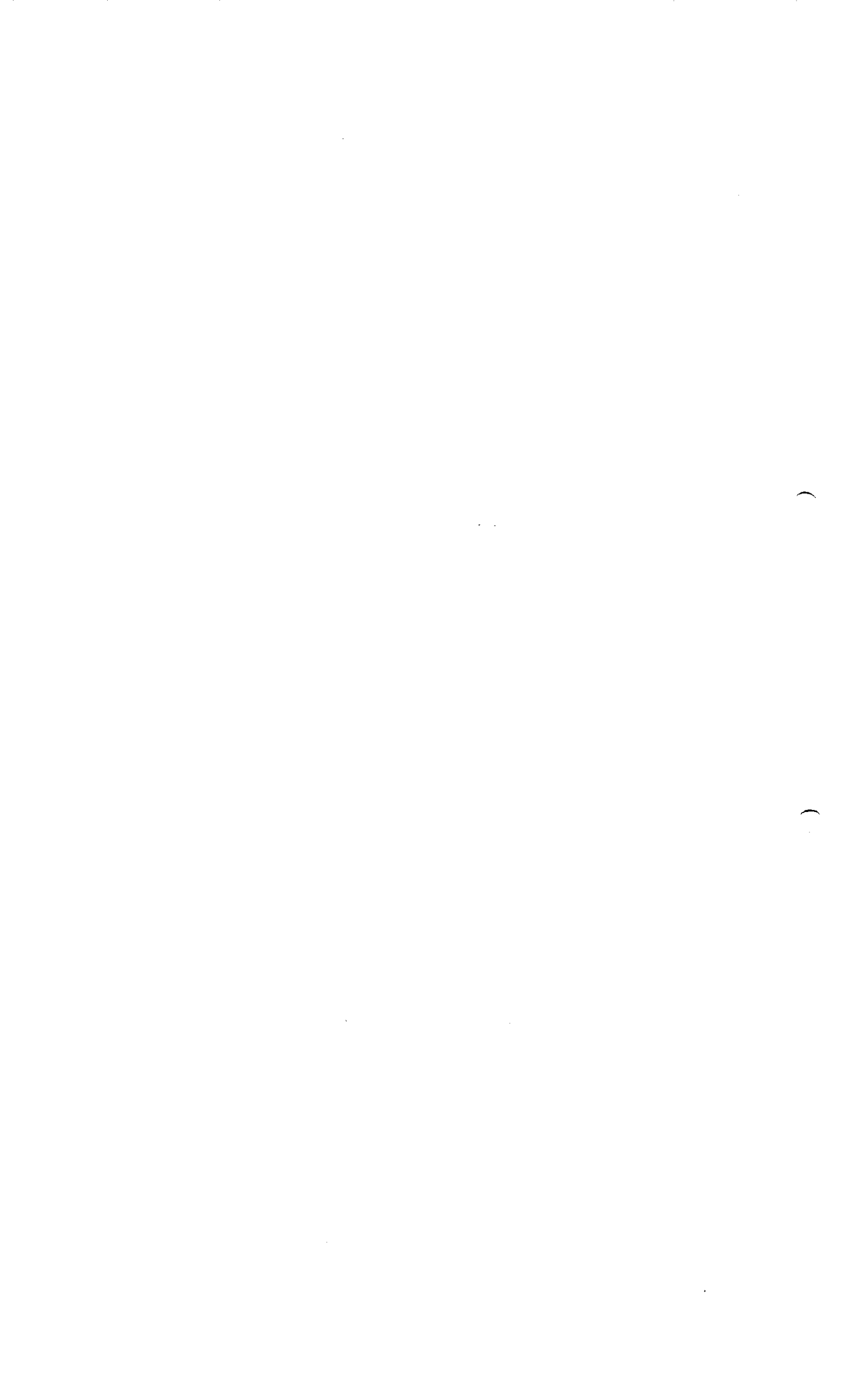
Para generar un lote de estándar de referencia, se forma una fuente con material de distintos lotes de granel final. El lote actual de estándar de referencia de antígeno (0500088) se preparó usando una fuente de material de aproximadamente 100 lotes de granel final. Los estándares de referencia de antígeno se almacenan a ≤ -60 °C.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51/25



6.2.3 Estudios de caracterización

El contenido de antígeno de VVZ en un estándar de referencia nuevo se establece por calibración contra un estándar de referencia previamente calificado, que se describe en el punto 6.2.6.

6.2.4 Datos de estabilidad

No existe un protocolo de estabilidad específico para los estándares de referencia para ensayo de antígeno. Los resultados del estándar de referencia y los controles en cada ensayo se evalúan contra límites de control pre-establecidos, determinados mediante la calificación y calibración de cada lote nuevo de estándar de referencia.

6.2.5 Información histórica

El lote de estándar de referencia 0500088 ha estado en uso desde julio de 1992. La concentración del antígeno del VVZ de este lote es de 12 unidades/ml.

6.2.6 Calificación de los estándares nuevos

Los estándares de referencia de antígeno nuevos se calibran por comparación con un estándar de referencia previamente calibrado. Para calificar y calibrar un nuevo estándar de referencia, se realizan corridas de Ensayo repetidas con series de dilución de 1.25 veces los estándares nuevo y previamente calibrado. El contenido de antígeno de VVZ en el nuevo estándar de referencia se determina en cada dilución respecto a la curva estándar definida por el estándar de referencia previamente calibrado. La proporción de contenido de antígeno del nuevo estándar de referencia respecto al estándar de referencia calibrado se determina en cada corrida, después de verificar el paralelismo de las curvas de respuesta de dilución. La concentración de antígeno calibrado del nuevo estándar de referencia se obtiene al multiplicar la concentración promedio relativa de antígeno en las corridas por la concentración de antígeno asignada del estándar de referencia calibrado.

6.3 Material de referencia para uso en el Procedimiento de Control 9110.736: cuantificación de albúmina sérica bovina residual en vacunas de virus vivo a granel por inmunoensayo enzimático

6.3.1 Descripción general

El Procedimiento de Control (CP) 9110.736 es un método de Ensayo que usa el inmunoensayo enzimático con una lectura de salida colorimétrica para cuantificar la albúmina sérica bovina residual (BSA) en vacunas a granel de virus de varicela-zóster (VVZ). En un inmunoensayo, un anticuerpo

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK-SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS.
MAT. NAC. 51.525





secundario conjugado fosfatasa-alcalino se une al complejo de antígeno-anticuerpo (BSA anti-inmunoglobulina BSA). Ocurre una reacción colorimétrica cuando la fosfatasa alcalina se añade al sustrato; posteriormente se determinan los niveles de BSA por monitoreo del desarrollo del color en un espectrofotómetro. La concentración de BSA se determina al comparar las lecturas de la muestra de Ensayo con las lecturas de una curva estándar preparada a partir de diluciones de un estándar de proteína total de BSA al 7% del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST).

6.3.2 Método de manufactura

El estándar de proteína total de BSA al 7% se compra a un proveedor externo. Se prepara una solución stock de estándar de trabajo de 640 ng/ml a partir de la solución al 7%. Las alícuotas se almacenan a \leq 60°C por un máximo de 3 años.

6.3.3 Estudios de caracterización

Antes de comprarlos, el proveedor externo ensaya para esterilidad todos los lotes de estándar de referencia de solución de BSA al 7%. Todos los análisis para la certificación y los valores de referencia (concentración de proteína, volumen promedio de llenado, pH, concentraciones de sodio y cloruro, densidad, propiedades espectrales y masa molecular) se llevaron a cabo para cada lote de estándar de referencia en el NIST.

6.3.4 Datos de estabilidad

No existe un protocolo de estabilidad específica para el estándar de referencia de BSA. Los criterios de validación para el estándar de referencia del BSA incluyen rangos preestablecidos.

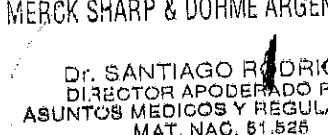
6.3.5 Calificación de los nuevos estándares

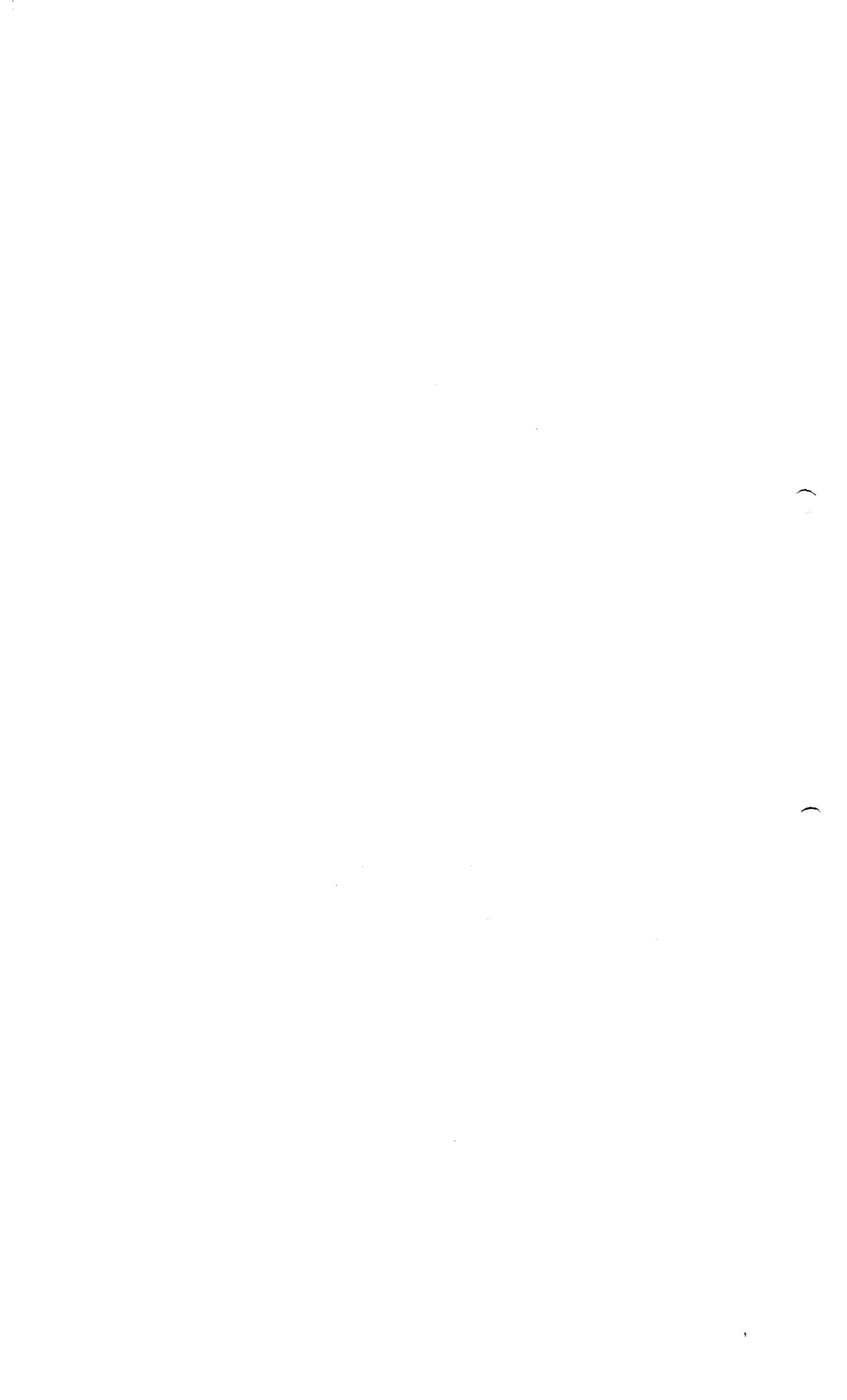
Antes de 2002, los estándares de referencia se calificaban al establecer su equivalencia, esto es, al comparar los valores de la densidad óptica (OD) del inmunoensayo de la nueva curva del estándar de referencia contra los del estándar de referencia en uso. A partir de 2002, la calificación del estándar de referencia BSA se ha basado en la determinación de la potencia del nuevo estándar de referencia respecto a la potencia del estándar de referencia actual (esto es, la potencia relativa). El paralelismo de las curvas estándares generadas con los estándares de BSA nuevo y en uso es lo que se evalúa primero. La evaluación estadística de los datos de calificación se usa para calcular el factor de calibración estándar (la concentración de BSA de la nueva preparación de estándar de referencia, respecto a la concentración de BSA en el estándar de referencia actual) y un intervalo de confianza del

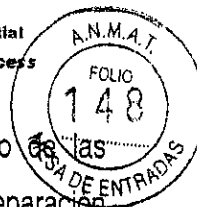
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


PATRI. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525





95%. El factor de calibración estándar se aplica como factor de corrección en el cálculo de las concentraciones de BSA en muestras probadas en ensayos subsiguientes usando la nueva preparación de estándar.

7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE PRINCIPIO ACTIVO

7.1 Descripción y especificaciones del empaque

Los productos intermedios del proceso del virus de varicela-zóster (VVZ) (fluidos de virus recolectados y graneles finales) se almacenan en latas de acero inoxidable de 316 litros, 317 litros o de otro tamaño conveniente (10 litros). Para mantener la integridad del cierre del envase, el sistema de cierre del envase consiste en un herraje sanitario de 2 pulgadas, de acero inoxidable; una junta de silicona; y una pinza de 2 pulgadas con torque de 25 pulgadas-libras. Los herrajes sanitarios de 2 pulgadas con ceja para los envases de reto de 110 ml y 5 litros son idénticos a las latas de acero inoxidable de 10 litros. Estas latas para vacuna a granel se pueden someter a un mínimo de -90°C durante la congelación, $\leq -60^{\circ}\text{C}$ durante el almacenaje, y aproximadamente hasta 30°C durante el descongelamiento.

7.2 Validación del cierre

Este sistema de cierre de contenedor ha sido retado física y microbiológicamente durante la validación de la integridad del cierre del envase, a fin de demostrar que es integral y que evita la intrusión de contaminantes durante la vida útil del contenido bajo las condiciones de procesamiento normales.

7.2.1 Reto de ingreso microbiano

El reto de ingreso microbiano se llevó a cabo en tres latas de 110 ml esterilizadas y limpias que tenían cierre idéntico (herraje sanitario, de 2 pulgadas) al de las latas de 10 litros usadas en la producción. La inmersión microbiana de los contenedores de 10 litros requiere grandes cantidades del organismo de reto, *Pseudomonas aeruginosa*; en consecuencia, se usaron latas más chicas. Las latas se llenaron aseptícamente con medio digerido de soya-caseína y después se congelaron en refrigerador a -90°C por 75 minutos. Las latas congeladas se almacenaron en un refrigerador a -70°C por un mínimo de 24 horas y después se pusieron a fundir en baño de agua a $25-30^{\circ}\text{C}$. Estas condiciones representaron los extremos de temperatura del peor escenario a las que se expondrían las latas durante la producción. Los criterios de aceptación para este reto fueron los siguientes: (1) sin evidencia de crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* en las latas de reto, (2) los ensayos de promoción de crecimiento en los

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 42374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAO. 51.528

