



medios debían ser satisfactorias, y (3) el conteo de *Pseudomonas aeruginosa* en la suspensión de antes y después del reto debía ser $\geq 10^6$ unidades formadoras de colonia (ufc)/ml.

Para el reto microbiano, el crecimiento no fue evidente en ninguna de las tres latas con juntas de silicona sumergidas en el baño de $\geq 1.0 \times 10^6$ ufc/ml de *Pseudomonas aeruginosa*. El control negativo resultó negativo para crecimiento. El medio usado para el reto demostró enumeración aceptable pre-inmersión y post-inmersión, y los medios de cultivo dentro de los contenedores de reto exhibieron una promoción de crecimiento aceptable.

Los resultados de la Ensayo de reto de ingreso microbiano usado para el almacenamiento de las latas de 10 litros con vacuna a granel cumplieron con los criterios de aceptación predeterminados, según se describe en el protocolo de validación.

7.2.2 Reto físico

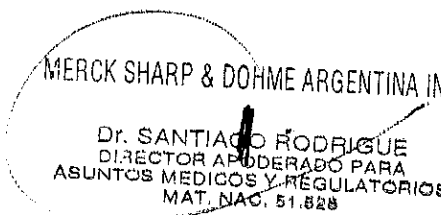
El reto físico se realizó en tres latas limpias y esterilizadas de 5 litros. Estas latas de 5 litros tienen un cierre de herraje sanitario de 2 pulgadas idéntico al de las latas de 10 litros usadas en la producción. Para introducir helio en el contenedor durante el reto de fuga de helio, se usaron tapas con tubos de inmersión en lugar de las tapas sólidas empleadas en la producción. Después de ensamblar el cierre en las latas, las latas se pre-acondicionaron simulando los procesos de congelación y fusión a los que una lata normalmente se sujetaría en la producción. Para hacer esto, las latas se congelaron a -90°C por 75 minutos, se mantuvieron a -70°C por ≥ 24 horas, y se fundieron usando baño de agua a $25-30^{\circ}\text{C}$ por un mínimo de 80 minutos. A las latas posteriormente se les introdujo un flujo de helio por el puerto de entrada, que se mantuvo aproximadamente a 0.6 psig de helio. Para detectar el helio, se usó un detector de fugas en los puntos potenciales de egreso de las latas. El criterio de aceptación para este reto fue "sin evidencia de una velocidad de fuga de helio de $> 1.0 \times 10^{-5}$ sccs (centímetro cúbico estándar por segundo)" en cualquiera de los puntos de egreso potencial del cierre de herraje sanitario, de 2 pulgadas, con cierre de junta de silicona y torque de 25 pulgadas-libra.

La ensayo de fuga de helio de las tres latas pre-acondicionadas no presentó fugas de más de la especificación predeterminada de $\leq 1.0 \times 10^{-5}$ sccs. Los resultados de la Ensayo para el reto físico de las latas de 10 litros empleadas para almacenar vacuna a granel cumplieron con el criterio de aceptación predeterminado, de acuerdo con lo descrito en el protocolo de validación.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC


FANN. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12074

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.828





8) ESTABILIDAD

8.1 Resumen de estabildades y conclusiones

8.1.1 Resumen de los resultados

Los estudios de estabilidad formales con el granel final dieron inicio en 1998. Los resultados de estabilidad para estos tres lotes de granel final están disponibles en un estudio de 6 años bajo almacenamiento de -60 a -80 °C. La potencia del granel final exhibe una disminución aparente a un índice de aproximadamente 2.4% por año (intervalo de confianza del 95%: -4.3%, -0.5%). El intervalo de confianza del 95% (IC 95%) no incluye el cero, lo cual indica que el estimado de pérdida es estadísticamente significativo.

8.1.2 Resumen de datos históricos para la estabilidad de la vacuna a granel

De enero de 1998 a diciembre de 2003, se hicieron un total de 277 graneles finales usando el proceso descrito. Durante este período, las vacunas a granel almacenadas por hasta 43.5 meses se usaron para formular VARIVAX™1, las cuales pasaron todos los ensayos de liberación y se liberaron al mercado.

8.1.3 Conclusiones

Los resultados de estabilidad y el historial de producción del granel final se evaluaron para determinar el máximo tiempo que la vacuna puede almacenarse, antes del proceso de llenado en un contenedor (FC). Estos estudios respaldan un tiempo de espera máximo de hasta 6 años, a un intervalo de -60 a -80 °C.

8.2 Datos de estabilidad

8.2.1 Condiciones de Ensayo normales

Los estudios de estabilidad formal en el granel final que se manufacturó usando el proceso actual, dieron inicio en marzo de 1998 e incluyeron a los lotes 2052777, 2052778 y 2052779. Las muestras de estos lotes se almacenaron de -60 a -80°C.

Las condiciones de ensayo normales para los graneles finales consistieron en almacenamiento en congelación (-60 a -80°C) por hasta 6 años. La Tabla 37 proporciona un resumen del método analítico y los intervalos de tiempo usados durante la evaluación de la estabilidad del granel final.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. 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. 51625

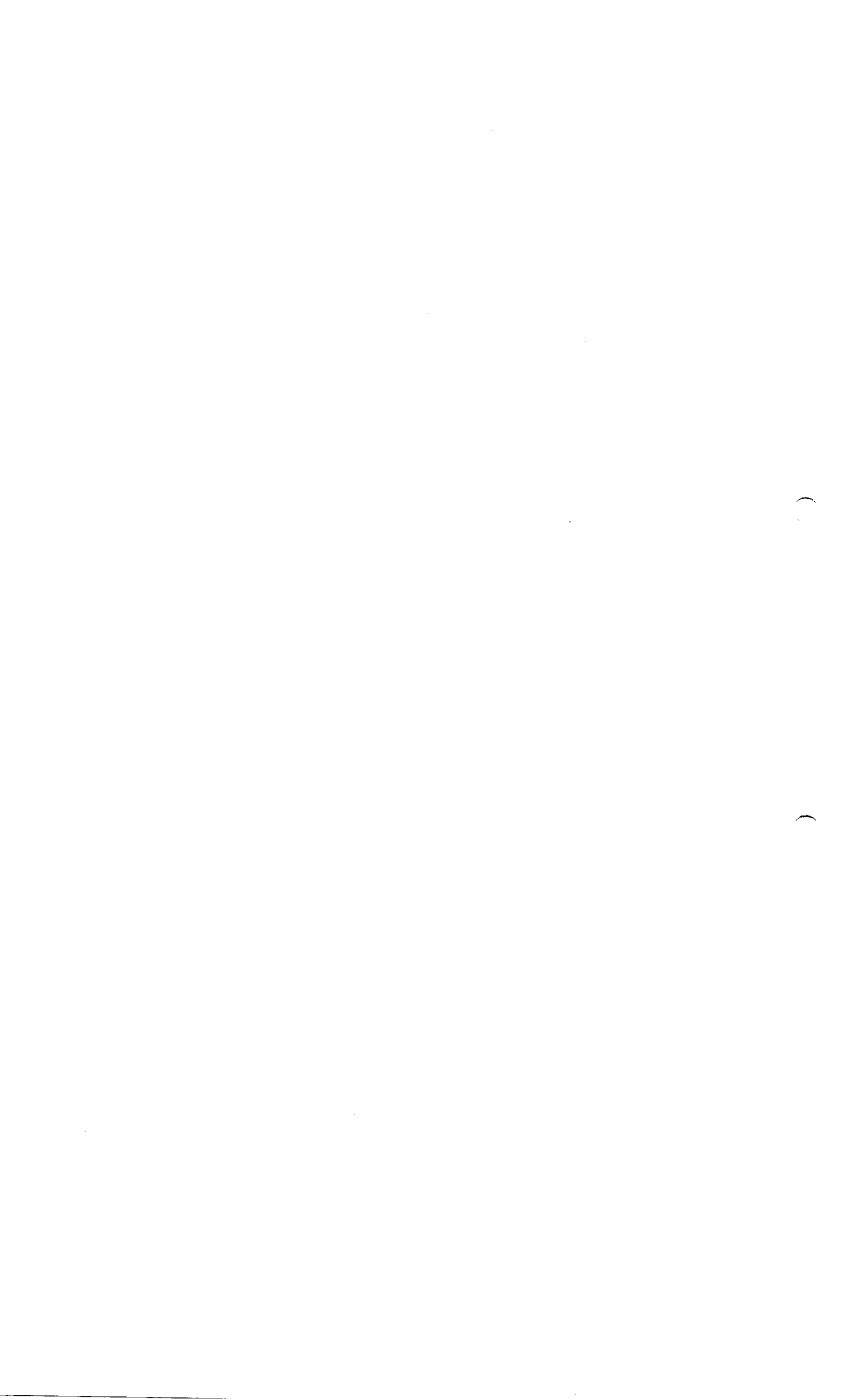


Tabla 37: Ensayo usada en los protocolos de estabilidad para el granel final

Ensayo	Procedimiento de control	Intervalos de tiempo para la Ensayo (años post-congelación de los graneles)
Titulación de Infectividad de varicela	9110.551	0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6

8.2.2 Procedimientos de Ensayo

El ensayo realizado para la evaluación de la estabilidad del granel final y la justificación para realizar esta Ensayo se definen en la Tabla 38..

Tabla 38: Ensayo usada en los protocolos de estabilidad para sustancias activas

Ensayo	Justificación de la Ensayo
Titulación de la infectividad de varicela	Ensayo (12 ensayos x 1 frasco por ensayo) usada para medir la potencia de la vacuna a granel. Los resultados de la Ensayo se calibran respecto al desempeño de un estándar interno de vacuna liofilizada, monovalente, ensayada actualmente.

8.2.3 Resultados del estudio

Los estudios de estabilidad en el granel final se iniciaron en marzo de 1998. Los resultados se resumen en la Tabla 39.

Los datos de la potencia para los graneles finales se proporcionan en la Figura 6, la Figura 7 y la Figura 8. Un análisis realizado a las potencias transformadas con el logaritmo natural no mostró evidencia de falta de paralelismo entre los lotes ($p > 0.05$). Con base en esto, se determinó una pendiente para la fuente y el error estándar, a fin de usarse para estimar la pérdida porcentual en potencia: 2.4% por año (pendiente = -0.024240 ± 0.00984 1n UFP/año). El intervalo de confianza del 95% (IC 95%: -4.3%, -0.5%) no incluye el cero, con lo cual indica que el estimado de la pérdida es estadísticamente significativo.

Estos estudios de estabilidad respaldan un tiempo de espera máximo de hasta 6 años a una temperatura de -60 a -80°C.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR ALCERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



Tabla 39: Evaluación resumida de los resultados de estabilidad y titulación de la infectividad de varicela para granel final, almacenado de -60 a -80°C
 A menos que se indique otra cosa, los resultados de potencia son el promedio geométrico transformado por logaritmo natural de por lo menos ocho resultados replicados, calibrados de acuerdo con el desempeño histórico del lote de estándar de referencia 0610246.

Identificación del lote	Unidades	Punto en el tiempo (Años post-congelamiento)										
		0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6
2052777	UFP%/ml	421,000	382,000	577,000	338,000	298,000	395,000	468,000 ^b	334,000 ^c	310,000 ^c	379,000 ^c	404,000 ^c
2052778	UFP/ml	489,000	461,000	454,000	378,000	423,000	429,000	364,000	348,000 ^c	435,000 ^c	430,000 ^c	367,000 ^c
2052779	UFP/ml	409,000	420,000	516,000	279,000	333,000	257,000	378,000	275,000 ^c	344,000 ^c	360,000 ^c	323,000 ^c

^a UFP: Unidades formadoras de placa

^b Promedio geométrico de cinco replicas

^c Calibrado con referencia al lote de estándar de referencia 0500997

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FABILA 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

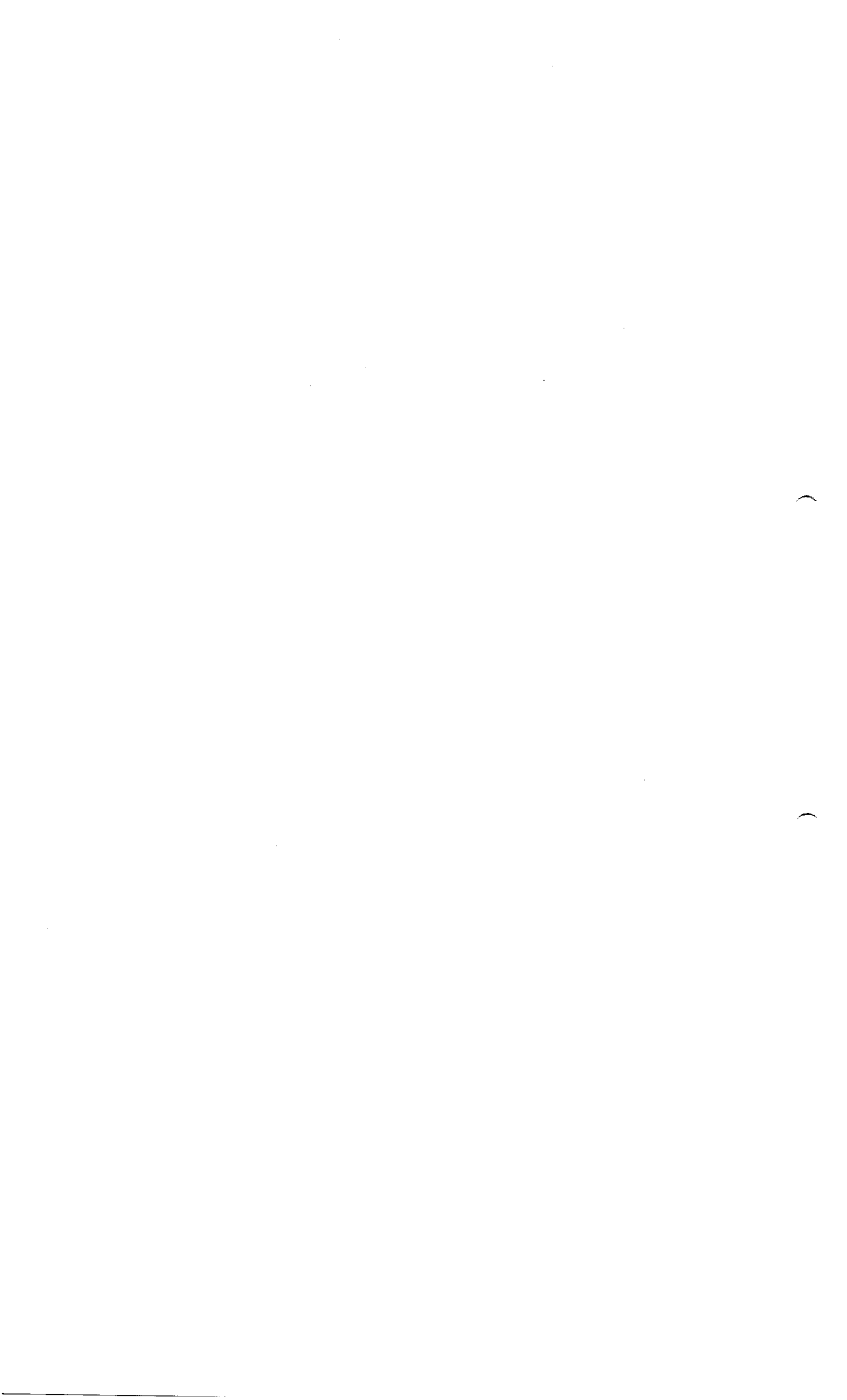
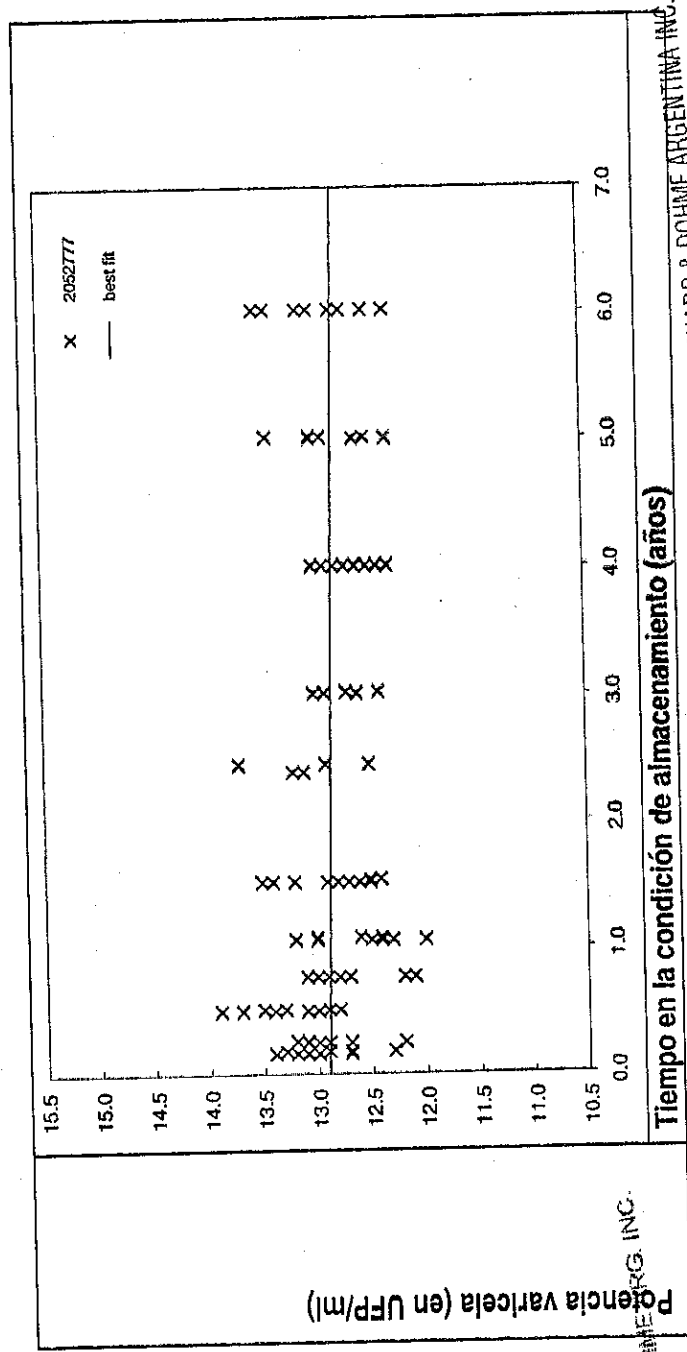


Figura 6: Titulación de infectividad de varicela del lote de granul final 2052777 versus tiempo en condiciones de -60 a -80°C

Los resultados replicados y presentados en unidades formadoras de placa (UFP)/ml se calibran de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0610246 antes de 3 años y de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0500997 a los 3 años y de ahí en adelante.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC

Tiempo en la condición de almacenamiento (años)

MARIA CECILIA CAMPOS
FARM. DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



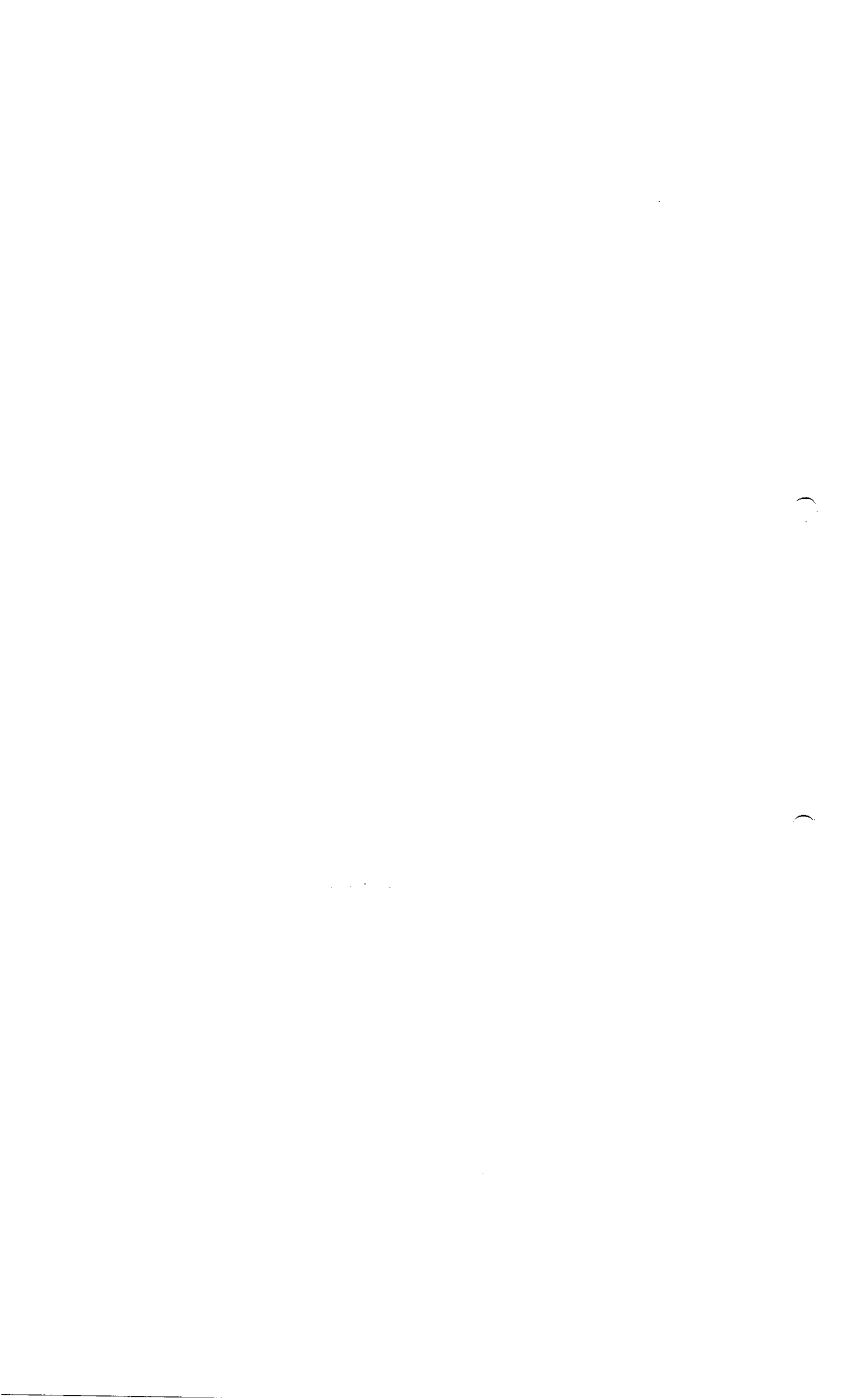
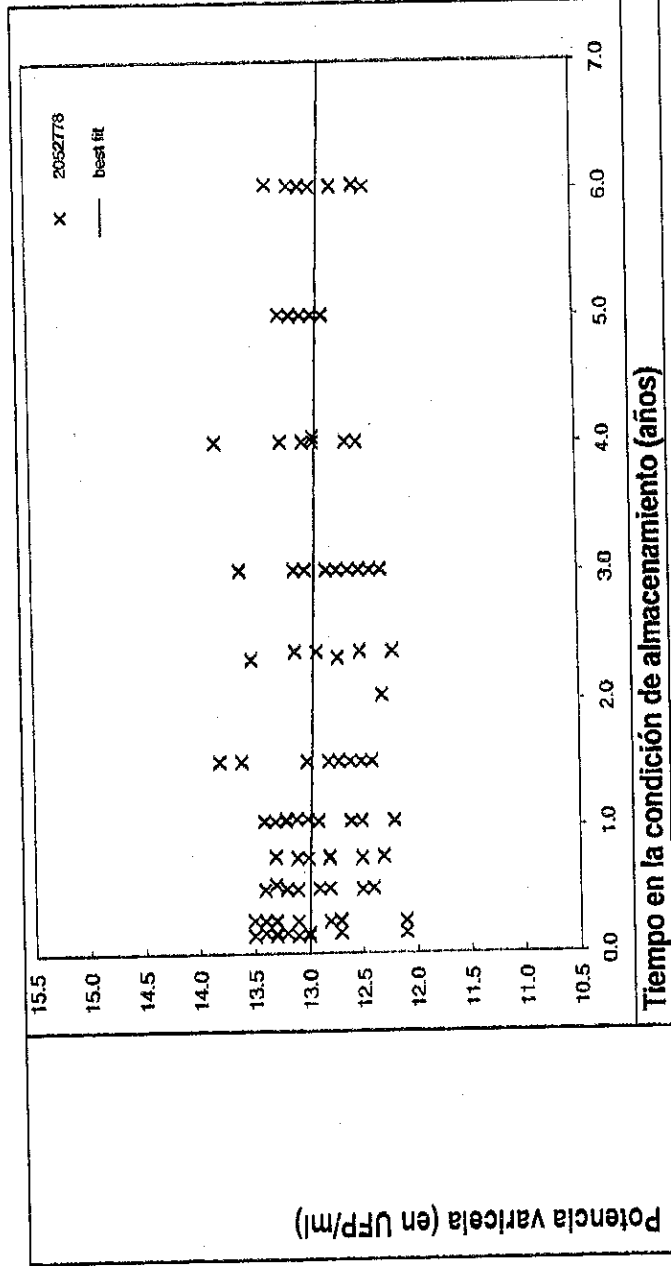


Figura 7: Titulación de infectividad de varicela del lote de granel final 2052778 versus tiempo en condiciones de -60 a -80°C

Los resultados replicados y presentados en unidades formadoras de placa (UFP)/ml se calibran de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0610246 antes de 3 años y de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0500997 a los 3 años y de ahí en adelante.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Maria Cecilia Campos
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

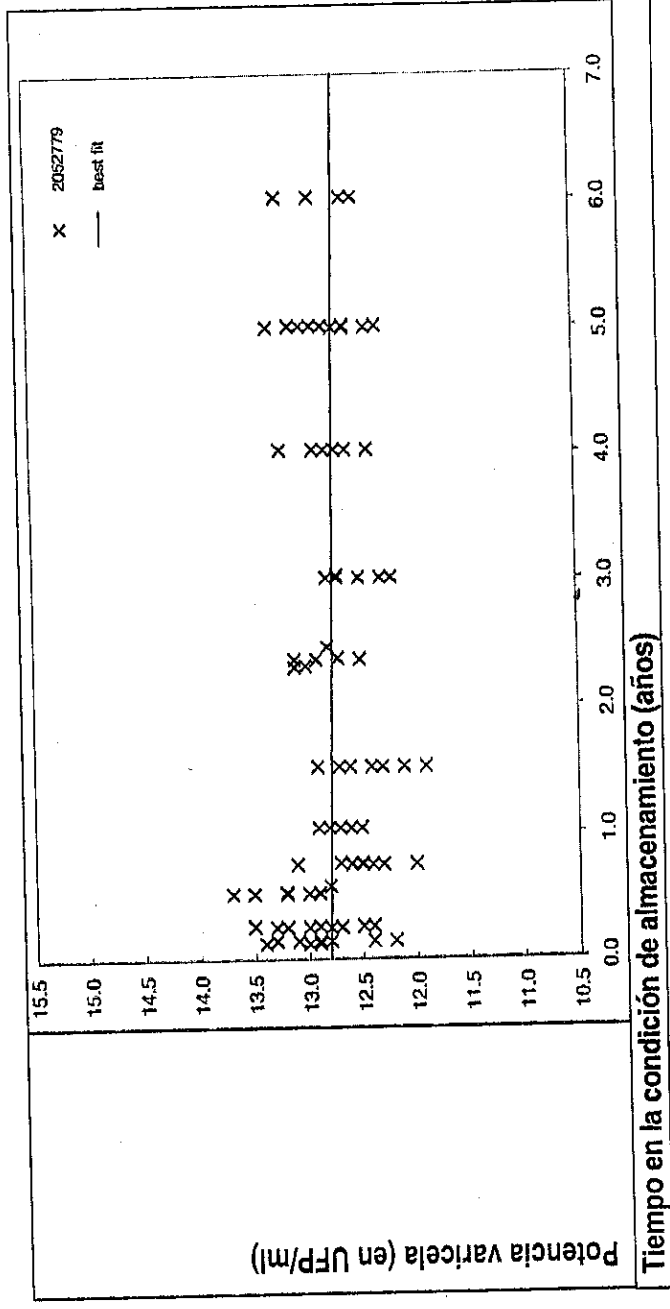
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC

Figura 8: Titulación de infectividad de varicela del lote de granel final 2052779 versus tiempo en condiciones de -60 a -80°C

Los resultados replicados y presentados en unidades formadoras de placa (UFP)/ml se calibran de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0610246 antes de 3 años y de acuerdo con el desempeño histórico del estándar de referencia lote 0500997 a los 3 años y de ahí en adelante.



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.325

FaIM. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374





PRODUCTO TERMINADO

1) INTRODUCCIÓN

1. Descripción y composición del producto farmacéutico

La vacuna zóster (vacuna zóster viva (Oka/Merck)) es una vacuna de virus vivo atenuado para inmunización contra el virus de varicela zóster (VVZ) que previene el herpes zóster (culebrilla), la neuralgia post-herpética y reduce el dolor agudo y crónico ocasionado por zóster en individuos vacunados de 50 o más años de edad.

La vacuna zóster es un producto liofilizado estéril que se prepara al formular la cepa de VVZ Oka/Merck atenuada, propagada en cultivo celular MRC-5. La cepa Oka/Merck también se usa para una vacuna monovalente que contiene varicela (VARIVAX™¹) que ha sido registrada en muchas partes del mundo y una vacuna cuadrivalente que contiene varicela (ProQuad™²) que actualmente se encuentra en proceso de revisión para obtener registro en muchos países. Estas dos vacunas que contienen varicela se fabrican en Merck & Co., Inc. (Merck), West Point, Pennsylvania, EE.UU. Inmediatamente antes del llenado, la vacuna a granel (ingrediente activo) se funde y diluye con estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) para crear el granel formulado final (FFB). Para alcanzar una potencia objetivo previa a la liofilización, el volumen de estabilizador añadido es directamente proporcional a la potencia de la vacuna a granel. Después del mezclado, el granel formulado final se vierte en viales y liofiliza para preparar el producto farmacéutico. El producto farmacéutico se almacena a -15°C hasta usarse y se reconstituye con diluyente estéril justo antes de su uso.

En estas secciones sobre el producto farmacéutico se proporciona información acerca del producto liofilizado. La información relativa al diluyente estéril proporcionado para la reconstitución se incluye en secciones separadas del producto farmacéutico donde se observan imágenes del vial con diluyente y la jeringa para el diluyente.

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

²ProQuad 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. 51.528





La composición calculada de una dosis unitaria de vacuna zóster se proporciona en la [Tabla: 1]. Después de la reconstitución con diluyente estéril, todo el volumen de la vacuna reconstituida se extrae con la jeringa y se administra. La vacuna está formulada para contener 19,400 o más unidades formadoras de placa (UFP) de VVZ por dosis. Las especificaciones para la potencia mínima en la liberación de la vacuna zóster aseguran que la potencia del VVZ sea mayor o igual a su potencia mínima en la expiración, y permite un tiempo de espera post-reconstitución de 30 minutos a temperatura ambiente. Además de los componentes señalados en la [Tabla 1], cada dosis de la vacuna contiene residuos de células MRC-5, incluyendo ADN y proteínas, cantidades traza de neomicina y residuos de albúmina sérica bovina.

La vacuna zóster está indicada para administración en dosis única y no contiene conservadores.

Tabla 1: Composición calculada de la dosis unitaria de vacuna zóster

Ingredientes activos	Fecha de expiración	Función	Ensayos y especificaciones
Cepa Oka/Merck de virus vivo y atenuado de varicela-zóster	19,400 UFP ^a	Inmunógeno	Especificaciones internas
Ingredientes inactivos	Cantidad/Dosis objetivo^b	Función	Ensayos y especificaciones^c
Sacarosa	31.16 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP ^d y Ph. Eur. ^e
Gelatina ^f (Porcina hidrolizada)	15.58 mg	Estabilizador	Ver lista de ensayos y especificaciones internas
Cloruro de sodio	3.99 mg	Estabilizador	Cumple con especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.
Monohidrato del L-glutamato monosódico ^f	0.62 mg	Estabilizador	Cumple con especificaciones de ensayo de USP
Fosfato dibásico de sodio ^g	0.57 mg	Búfer	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.
Fosfato monobásico de potasio ^g	0.10 mg	Búfer	Cumple con las especificaciones de ensayo de Ph. Eur.
Cloruro de potasio	0.10 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.

^aUFP: Unidades formadoras de placa

^bAdemás de los componentes listados en la tabla, cada dosis de vacuna zóster contiene cantidades traza de neomicina, residuos de componente séricos bovinos y residuos de células MRC-5, incluyendo ADN.

^cEsta columna indica las especificaciones compendiales que se cumplen para cada componente.

^dUSP: Farmacopea de los Estados Unidos

^ePh. Eur.: Farmacopea Europea

^fNo hay monografía en la Ph. Eur. para el glutamato monosódico o para la gelatina porcina hidrolizada que se usan en la vacuna. Aunque existe una monografía en la Ph. Eur. para la gelatina, ésta no se aplica a la gelatina para uso parenteral y la monografía en la USP es para una gelatina genérica.

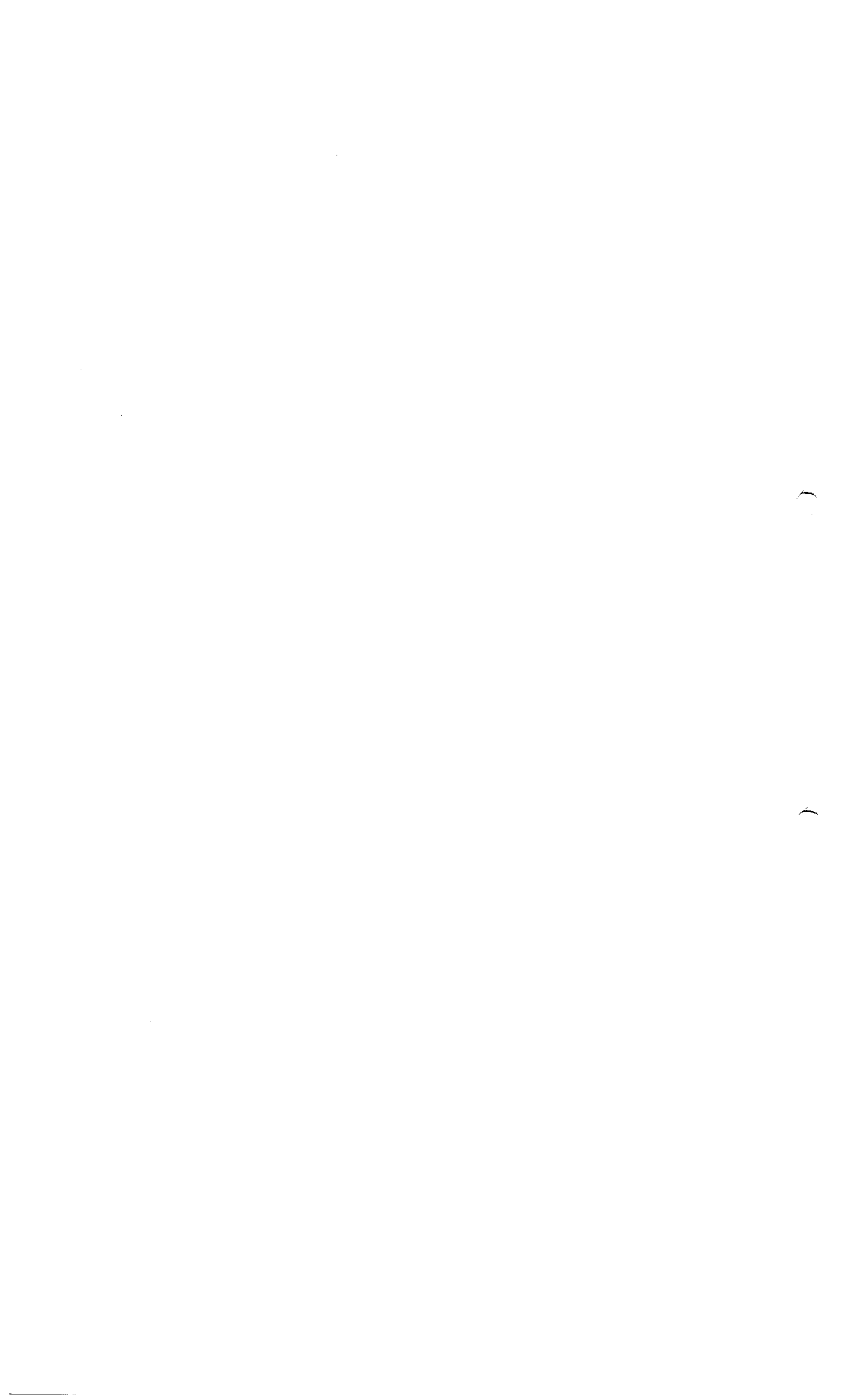
^gNomenclatura de la Comunidad Europea para Ph. Eur.: fosfato disódico (fosfato dibásico de sodio) y fosfato de potasio dihidrogenado (fosfato monobásico de potasio).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

- 2 -
 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



2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRODUCTO TERMINADO

158

2.1 Manufacturador

Todas las operaciones de manufactura y empaçado, así como las actividades para liberación de la vacuna zóster se llevan a cabo en este sitio:

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

Las operaciones de manufactura se llevan a cabo en el Edificio 29 en la planta de Merck & Co., Inc. (Merck) en West Point, Pennsylvania, EE.UU.

2.2 Proceso de Manufactura – Formula lote

Los contenedores para llenado de la vacuna zóster se llenan en tamaños de lote mínimos de aproximadamente 22 litros y tamaños de lote máximos de aproximadamente 32 litros. Se pueden llenar múltiples lotes consecutivamente y liofilizarse juntos en un mismo gabinete de liofilización.

Justo antes del llenado, el granel dispensado y congelado se funde y diluye con estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) para crear el granel formulado final (FFB). El volumen de estabilizador PGS es variable y se pre-determina para cada lote a fin de asegurar que la vacuna a granel se diluya de tal forma que la cantidad de virus de varicela-zóster (VVZ) en una dosis de contenedor lleno esté dentro de la especificación para liberación (Tabla 2).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: 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

- 3 -

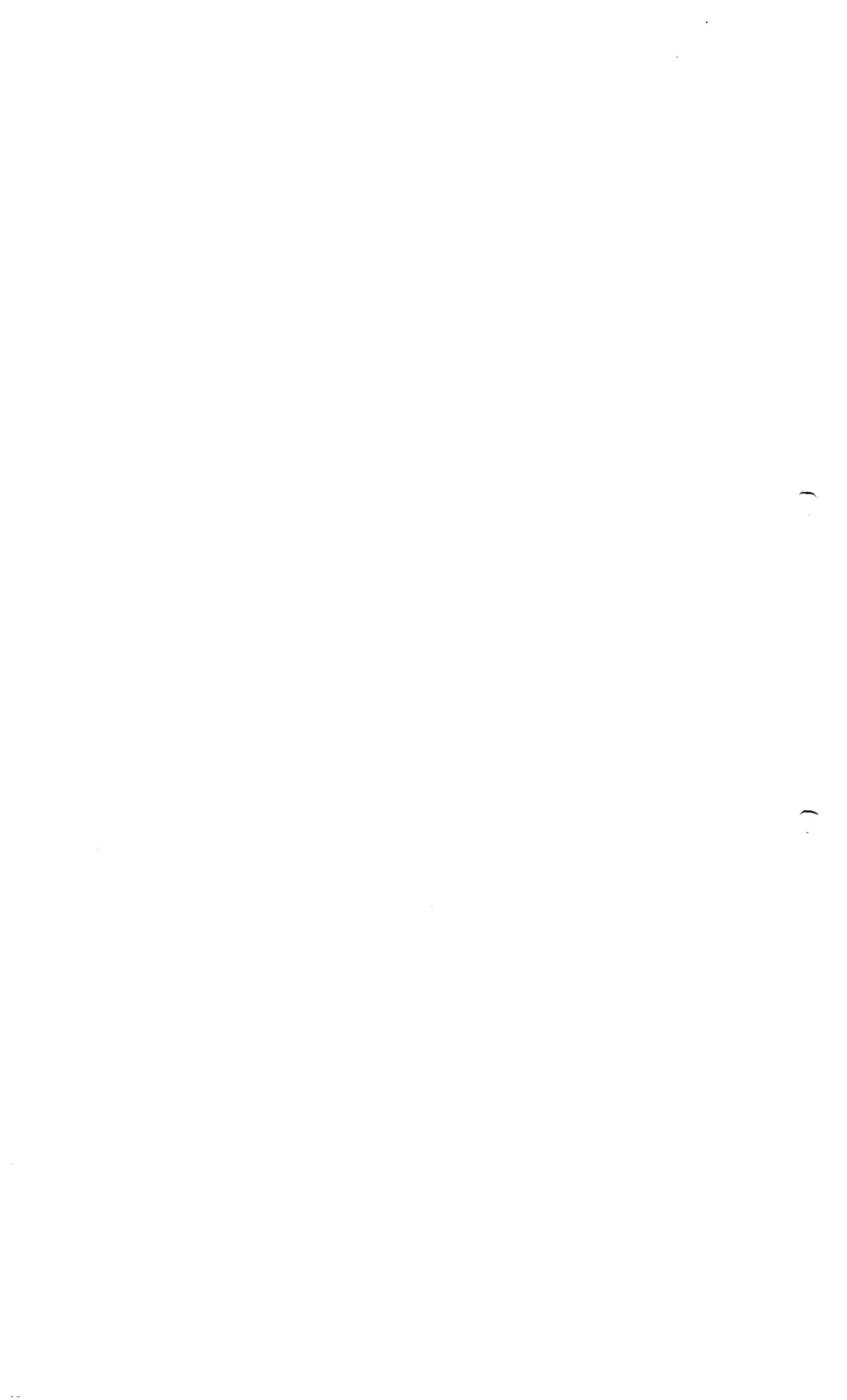


Tabla 2: Potencias en la liberación y expiración del contenedor lleno

Virus	Potencia mínima en expiración (UFP ^a /ml) ^b	Potencia mínima en la liberación (UFP/ml)	Potencia máxima en la liberación (UFP/ml)
Virus de varicela-zóster	29,900	52,700	312,000

^aUFP: Unidades formadoras de placa
^bUna dosis se define como 0.265 ml.

2.3 Descripción del proceso de manufactura y de los controles del proceso

En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo con los procesos de formulación, llenado, liofilización y empaque. Los ensayos de liberación se indican en los puntos de proceso adecuados. Los atributos de calidad críticos (CQA) empleados para la validación del proceso corresponden a las ensayos de liberación para el contenedor lleno.

La dilución del granel dispensado y fundido con estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa), el llenado del granel formulado final (FFB) en los viales, así como el congelamiento y liofilización se llevan a cabo en un cuarto estéril, bajo condiciones de flujo laminar de Clase-100. Todo el equipo que entra en contacto con el producto se limpia y esteriliza usando métodos validados antes de la formulación del granel formulado final (FFB). El entorno de manufactura de Clase 100 se monitorea en busca de partículas y organismos viables. Así mismo, se realizan ensayos para organismos viables en las superficies, el aire y el personal.

Los materiales de inicio para la vacuna zóster son el estabilizador PGS y el granel dispensado congelado (descritos en la sección de principio activo). Antes de fundir el material, el volumen de cada granel dispensado que se agregará se determina por ensayo de potencia en la liberación del granel final.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

- 4 -
 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. 51.528

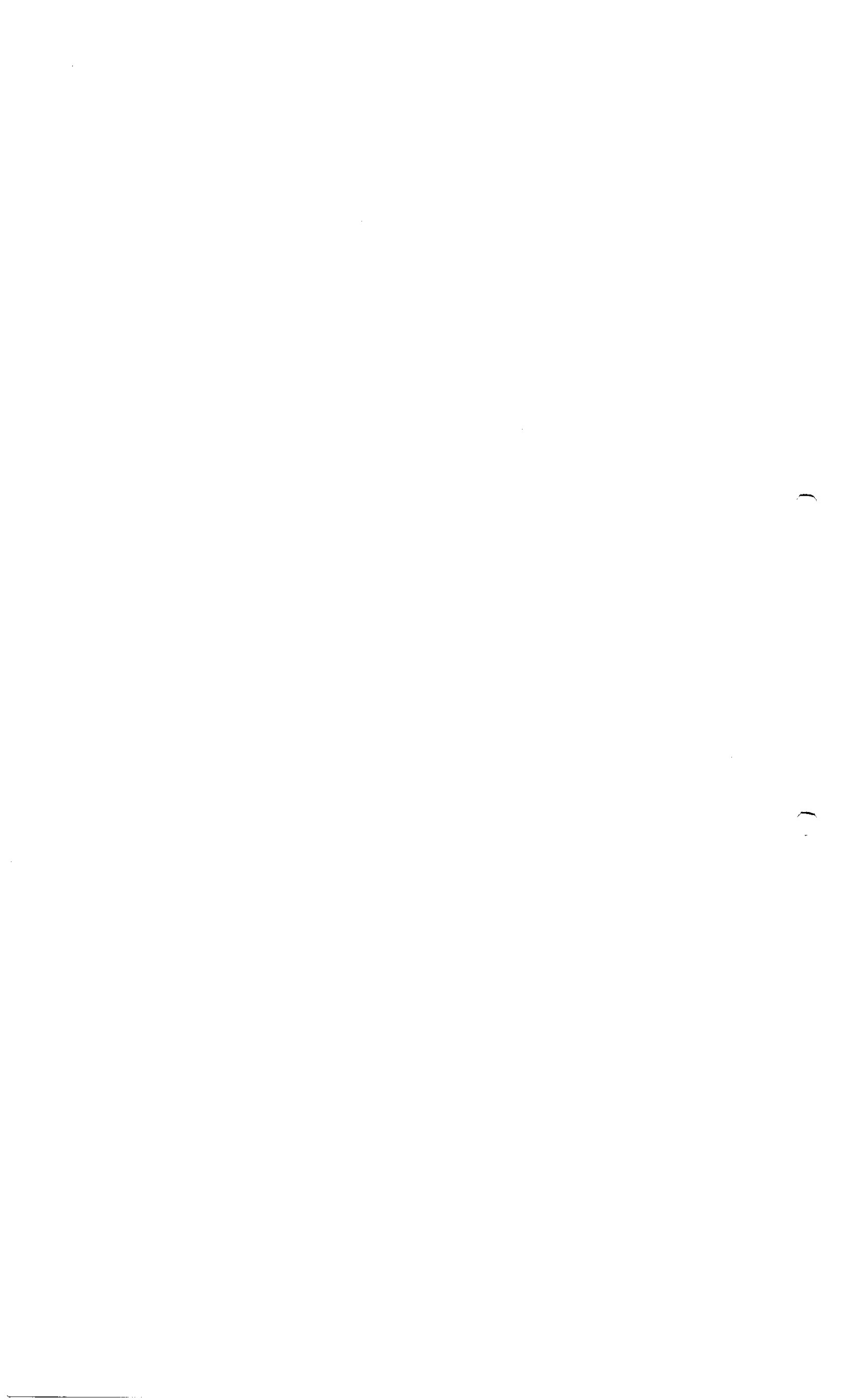
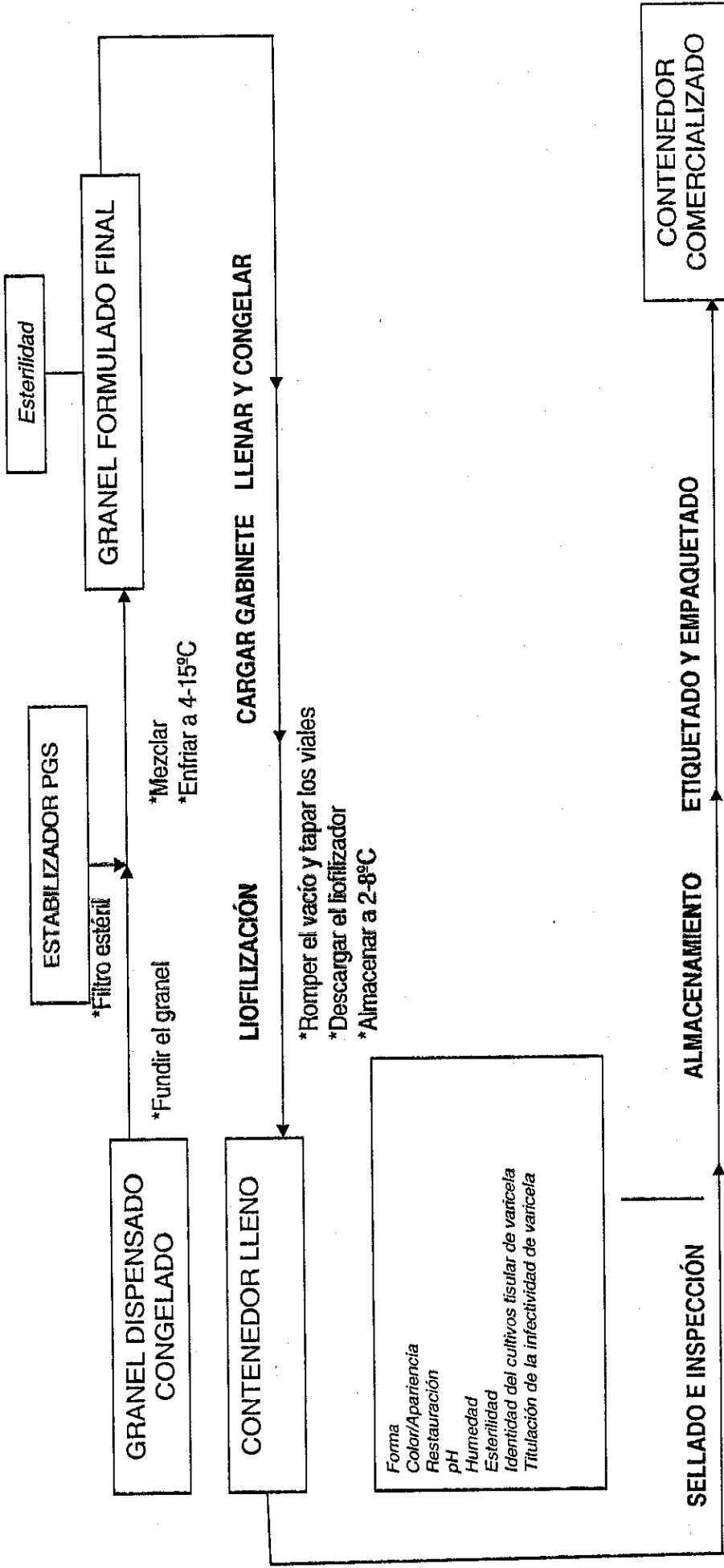


Figura 1: Diagrama del proceso de la formulación hasta el contenedor a comercializar.



*Sellar los viales con tapas de aluminio *Almacenamiento a $\leq 20^{\circ}\text{C}$
 *Inspección manual o automatizada para defectos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Faim. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12314

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

Id del empaque |

