

2.3.1 Esterilización de los contenedores finales

Los viales se lavan con agua inyectable (WFI) en una lavadora programada con un ciclo de lavado validado. Los viales ya lavados se esterilizan con calor seco, usando métodos continuos o de lote validados.

2.3.2 Esterilización de los tapones

Los tapones se cargan en una tolva de acero inoxidable y se lavan con agua inyectable, usando un ciclo validado. Después de lavarse, se inyecta silicio en la cámara y se emulsifica con agua inyectable, para cubrir los tapones con silicio. Los tapones se esterilizan por vapor usando un ciclo validado y después se secan al vacío. Los tapones secos se transfieren a un área de procesamiento aséptico.

2.3.3 Preparación del estabilizador

Se usa un filtro de esterilización de 0.22 µg para filtrar el estabilizador PGS en el tanque de mezclado. Después de terminar la filtración, se realiza un ensayo de integridad en el filtro esterilizador.

2.3.4 Mezclado de la vacuna a granel dispensada

Los graneles dispensados y congelados se funden. Los graneles dispensados se bombean empleando manipulaciones asépticas y se dirigen con tubería hacia el tanque de mezclado que contiene el estabilizador PGS. Los graneles dispensados y el estabilizador PGS se mezcla para obtener el granel formulado final (FFB). El FFB se enfría a 4-15°C.

2.3.5 Llenado y liofilización del contenedor lleno

Las máquinas de llenado automático llenan asépticamente los viales con aproximadamente 0.7 ml de granel formulado final y después los tapan parcialmente en un entorno de flujo laminar de clase 100. Se realiza una verificación del peso de llenado antes de iniciar la operación de llenado. Dicha verificación se realiza a intervalos regulares (aproximadamente cada 10 bandejas) durante el llenado. Durante el llenado, el granel formulado final se mezcla y mantiene a 4-15°C.

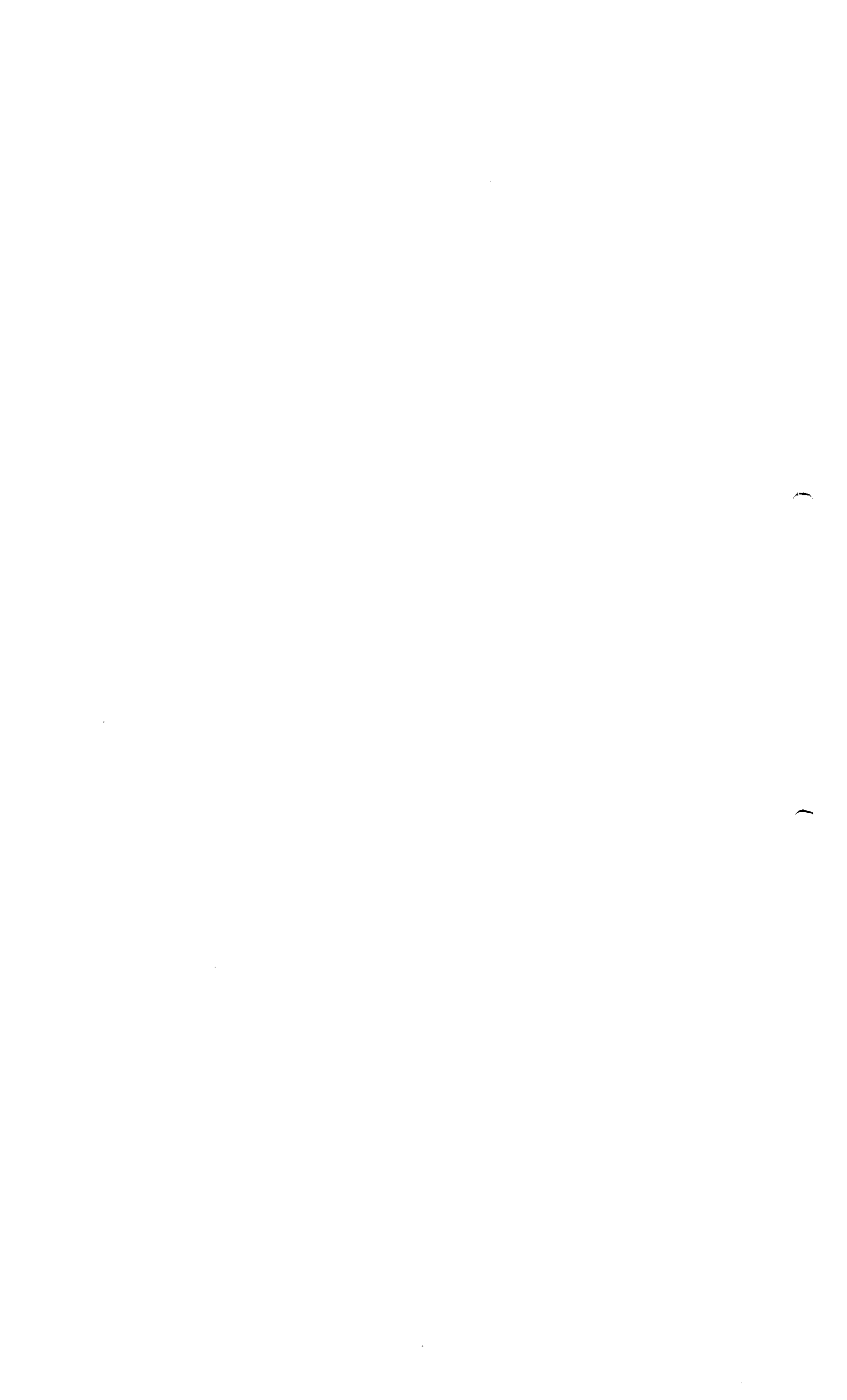
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

6

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51 525



La máquina de llenado tapa parcialmente los viales llenos y estos se congelan por pasaje a través de un túnel congelador con nitrógeno líquido. Las bandejas con producto farmacéutico congelado se transportan usando una carreta y se cargan en las repisas de un gabinete de liofilización que previamente han sido enfriadas. Los gabinetes de liofilización guardan un total aproximado de 120,000 viales. Típicamente, varios lotes se llenan de forma consecutiva y se cargan en el gabinete para una sola corrida de liofilización.

Después del cargado, da inicio el ciclo de liofilización. Al término del secado, la presión del gabinete se incrementa por inyección de gas argón filtrado. Los viales posteriormente se tapan por completo y la cámara se equilibra a la presión atmosférica.

Los viales tapados se retiran de la cámara de liofilización y se pueden almacenar a 2-8°C antes del sellado. Cuando varios lotes se liofilizan en una misma corrida de liofilización, la identidad del lote se mantiene en todo momento después de la liofilización. Los viales se cierran con sellos de aluminio consecutivos y se toman las muestras para liberación. El tiempo en el cual la vacuna liofilizada se mantiene a temperatura ambiente durante las operaciones de sellado e inspección se documenta como tiempo fuera de refrigeración (TOR).

Después de que a los viales sellados se les coloca la tapa, éstos se transportan hacia una máquina de inspección para observarse de manera automatizada o de manera manual. La máquina inspecciona automáticamente el producto farmacéutico liofilizado en viales sin etiquetar. La máquina se configura con parámetros específicamente desarrollados, programados y validados para la vacuna zóster. Conforme los viales pasan por las estaciones de cámara, se identifica a los viales defectuosos y se separan automáticamente de los viales aceptables mediante un sistema de manejo mecánico. Inspectores manuales evalúan los mismos parámetros que la máquina inspeccionadora. Los viales sin etiquetar que resultan aceptables se colocan en cajas etiquetadas con el nombre del producto, el número del producto y el número de lote del contenedor lleno, y se almacenan a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ hasta ser empaquetados.

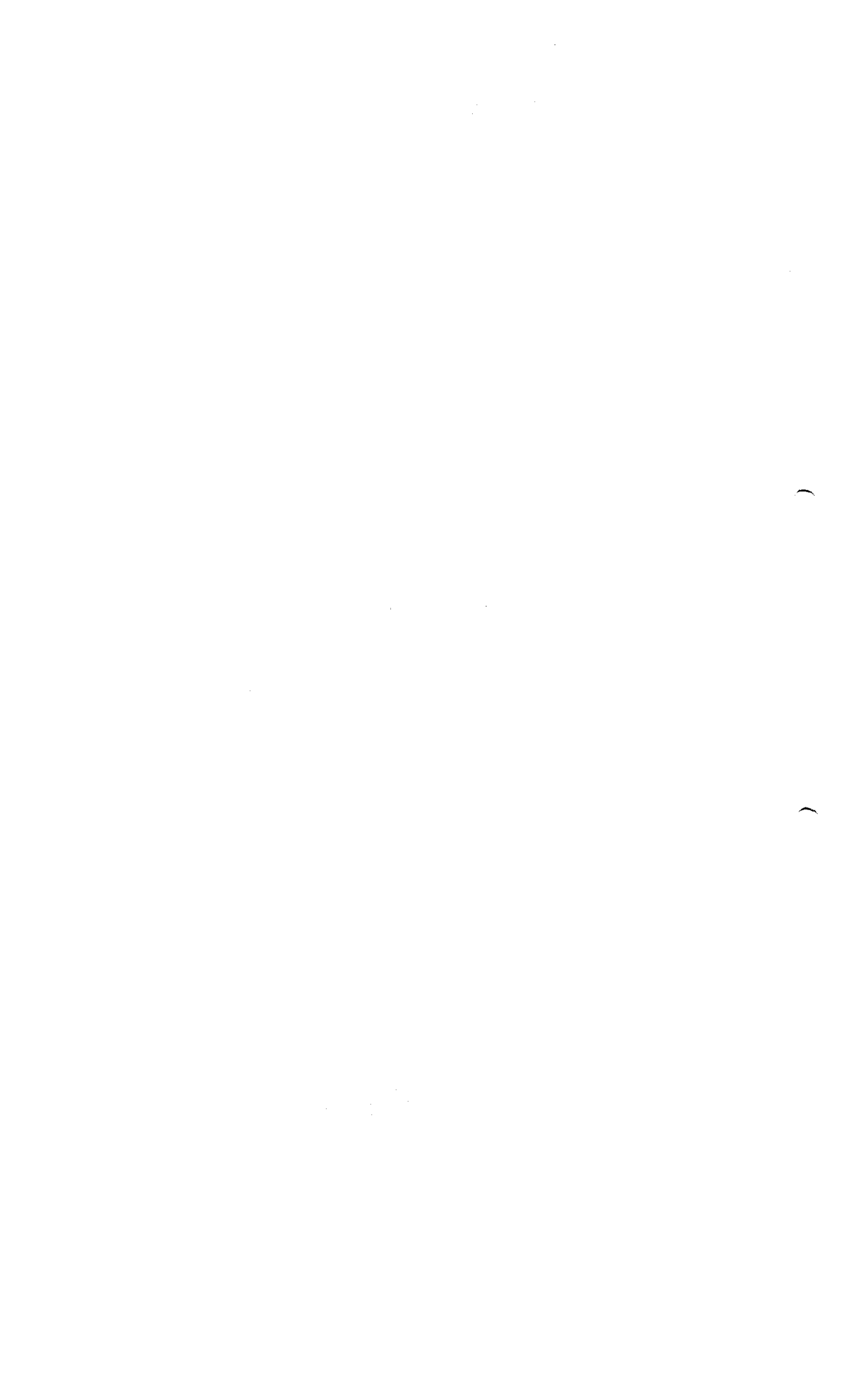
La línea de llenado y el túnel de nitrógeno se descontaminan. Todas las partes en contacto con el producto se cambian entre un producto y otro y al iniciar un nuevo día de procesamiento. Los gabinetes de liofilización completan un ciclo de mantenimiento entre las corridas, mismo que se compone de ensayos para integridad del filtro, procedimientos de limpieza in-situ (CIP) y esterilización en sitio (SIP), además de un ensayo de conservación de vacío.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA GAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.825



2.3.6 Etiquetado y empaque

Los viales llenos y sellados se etiquetan e insertan en cajas con prospectos para crear los contenedores a comercializar. El número de lote y la fecha de expiración se aplican a las etiquetas y cajas al mismo tiempo. Los viales llenos se pueden mantener a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por hasta 6 meses antes de ser empacados. La fecha de expiración se calcula a partir de la fecha en que el producto es retirado del almacenamiento a -20°C para ser empacado. Después del proceso de empaque, la vacuna puede almacenarse a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ por un máximo de 18 meses. En caso de que la vacuna se almacene a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 6 meses antes de ser empaquetada, el tiempo después de los 6 meses se restará de la vida útil permitida a $\leq -15^{\circ}\text{C}$.

2.3.7 Distribución y embarque

El producto terminado, aprobado se almacenan a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ mientras se realizan las ensayos para liberación y hasta ser distribuidos al mercado. Se han diseñado específicamente contenedores aislados y calificados para los embarques de vacuna congelada. Estos contenedores se usan para embarcar la vacuna en todas las etapas de la distribución. Estudios de calificación usando estos contenedores han demostrado que la vacuna se mantiene a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ durante el tiempo permitido para su entrega, desde el almacén hasta los centros de reparto de pedido y hasta su entrega a los clientes.

2.4 Controles de los pasos críticos y los productos intermedios

Se establecieron parámetros de proceso críticos (CPP) y atributos de calidad críticos (CQA) antes de la validación del proceso, a fin de asegurar un desempeño consistente del proceso. Todos los CPP y CQA se monitorean de forma rutinaria.

2.4.1 Formulación

El proceso de formulación consiste en dos pasos: (1) esterilización por filtración del estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) y (2) formulación del granel formulado final (FFB).

El proceso de formulación ha sido validado. Los controles implementados para la manufactura de rutina corresponden a los parámetros de proceso críticos listados en el ítem 2.5.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

8
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



2.4.2 Llenado, congelamiento y liofilización

Los procesos de llenado, congelamiento y congelación han sido validados. Los controles implementados para la manufactura de rutina corresponden a los parámetros de proceso críticos y los atributos de calidad críticos listados en la sección 2.5 y la Tabla 4, respectivamente.

2.5 Validación y/o evaluación del proceso

La consistencia de los pasos de formulación, llenado y liofilización en el proceso para la fabricación del producto farmacéutico "vacuna zóster" se demostró mediante una validación de proceso a escala completa. Los parámetros de proceso críticos (CPP) se monitorearon, al tiempo que se probaron los atributos de calidad críticos (CQA).

2.5.1 Lotes de vacuna a granel para la validación del proceso

Las vacunas a granel empleadas para la validación del proceso se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las vacunas a granel empleadas en los lotes para validación de proceso de 2004

Lote de llenado	Tamaño de lote (l)	Fecha de llenado	Lote de vacuna a granel	Lote de vacuna a granel	Lote de vacuna a granel
0650859	22.2	24-ago-2004	2095092	2098886	2081435
0650860	32.5	30-ago-2004	2095092	2087404	2095905
0650861	22.5	07-sep-2004	2078637	2098886	2095905

2.5.2 Parámetros de proceso críticos

Un parámetro de proceso crítico es una variable de entrada en el proceso que se mantiene dentro del rango especificado, a fin de asegurar que un producto final o intermedio esté dentro de sus límites para atributo de calidad crítico. Los parámetros de proceso críticos para el proceso de manufactura del producto farmacéutico zóster se listan a continuación.

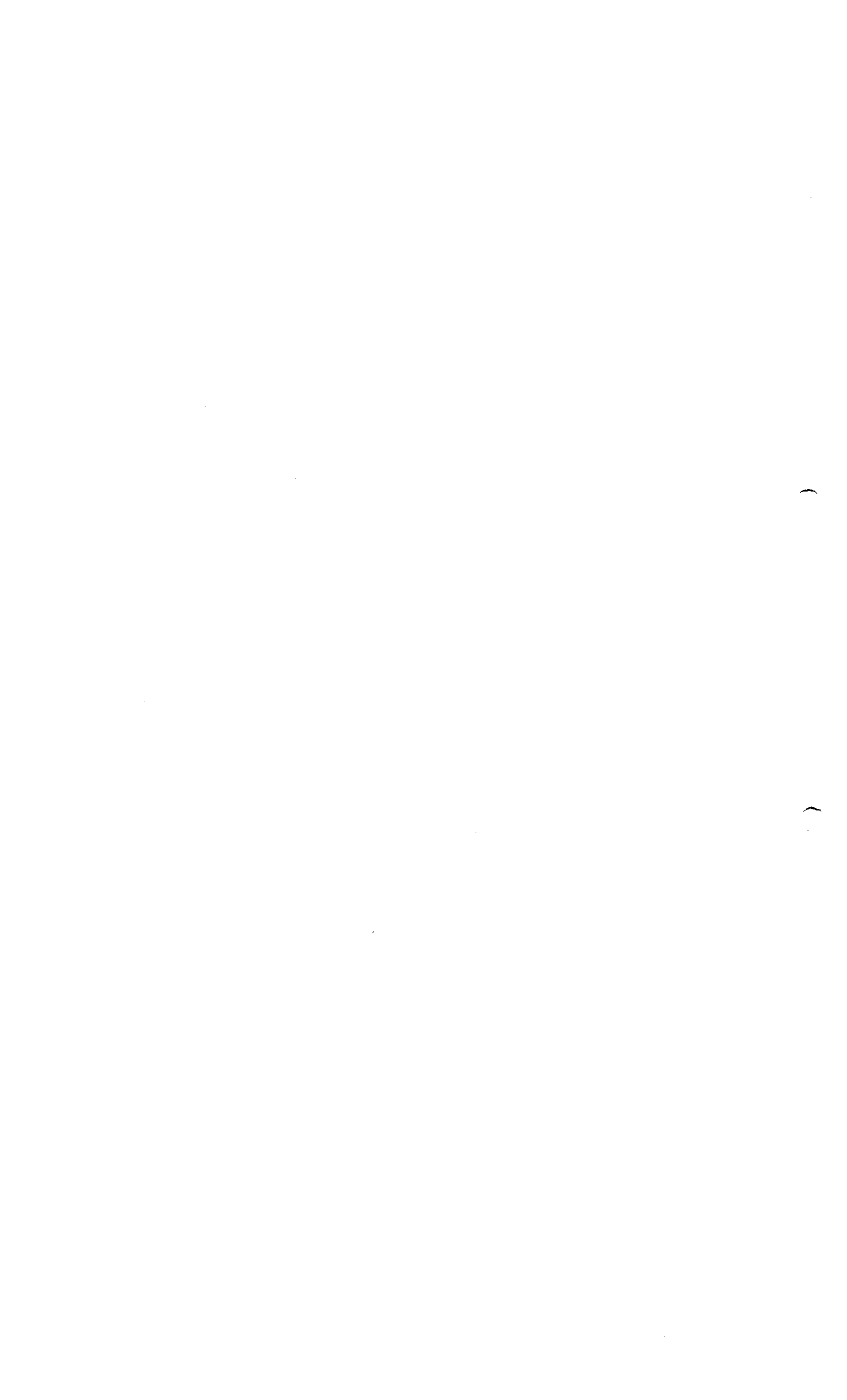
La idoneidad de los parámetros de proceso críticos se demostró al probar los atributos de calidad críticos mediante un ensayo en el producto final.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 12376

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Filtración del estabilizador PGS	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo de integridad del filtro post-uso, empleando punto de burbuja
Formulación de producto final	<ul style="list-style-type: none"> • Confiabilidad del granel dispensado • Confiabilidad del estabilizador PGS
Llenado de producto final	<ul style="list-style-type: none"> • Masa de llenado • Temperatura del granel formulado • Tiempo máximo en solución del virus varicela-zóster • Duración del llenado • Tiempo para transferir la bandeja de liofilización del túnel de nitrógeno al gabinete de liofilización
Liofilización del producto final	<ul style="list-style-type: none"> • Presión de la cámara • Temperatura primaria de la repisa de secado • Tiempo de secado primario • Temperatura secundaria de la repisa de secado • Tiempo de secado (incluyendo tiempo en agujero después de la evacuación) • Tiempo de almacenamiento a 2-8°C antes del sellado e inspección

2.5.3 Atributos de calidad críticos

Un atributo de calidad crítico es una propiedad susceptible a medirse en el producto final. Permanecer dentro de un rango establecido de la propiedad asegura la calidad del producto final o un desempeño consistente del proceso. En la [Tabla 4] se listan los atributos de calidad críticos para el proceso de manufactura del producto farmacéutico zóster, junto con su especificación y sitios de muestreo. Los atributos de calidad críticos que se seleccionaron para evaluar la calidad del contenedor lleno incluyen el ensayo de liberación. Un subconjunto de los atributos de calidad críticos se seleccionó para un ensayo de validación adicional Tabla 5.

Para el atributo de calidad crítico pH, se recolectaron muestras de tres ubicaciones en todo el lote. Para los atributos de calidad críticos de tiempo de reconstitución y humedad, se recolectaron muestras en cinco puntos por repisa del gabinete de liofilización. Los puntos de muestreo fueron distintos en cada lote de validación, asegurando así que el tiempo de reconstitución y la humedad fueran medidos para muestras recolectadas de cada una de las 18 repisas en el gabinete.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA GAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51525

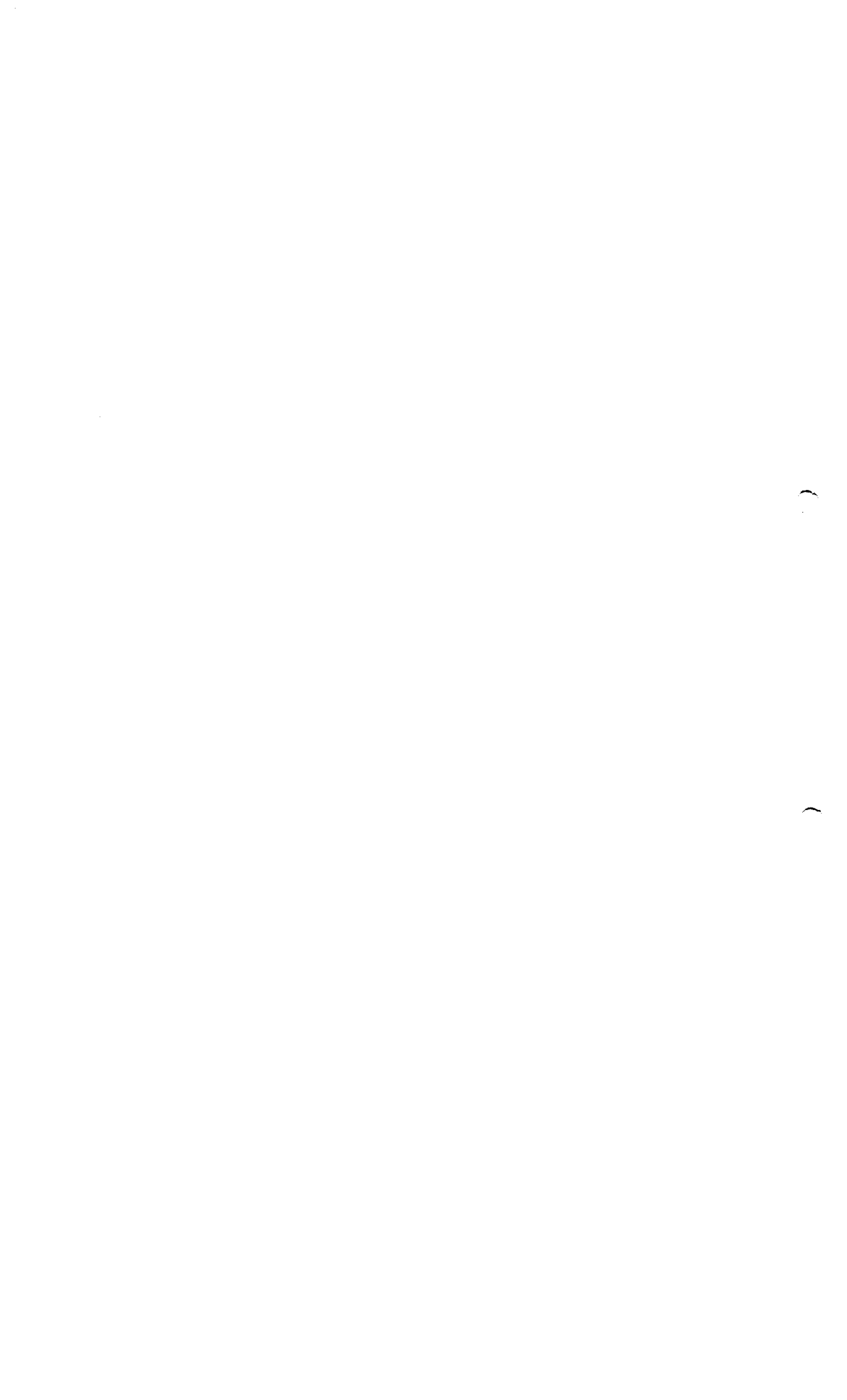


Tabla 4: Atributos de calidad críticos para la ensayo de liberación

Atributo de calidad crítico	Especificación
Contenedor lleno	
Forma	Liofilizado
Color/Apariencia	Pellet blanco, compacto y cristalino
Tiempo de reconstitución ^{a,b}	≤120 s
pH ^b	6.8 - 7.2
Humedad ^b	≤2.0%
Esterilidad	Sin crecimiento
Identidad varicela	Reducción de ≥90% en el título con fluido ascitis específico anti-varicela
Titulación infectividad varicela	70,900 - 312,000 UFP ^c /ml
Seguridad general - Cobayo	Sin muerte o pérdida de peso, o respuesta "no específica para o no esperada de un producto"
Seguridad general - Ratón	Sin muerte o pérdida de peso, o respuesta "no específica para o no esperada de un producto"
Albúmina sérica bovina	≤1 µg/ml

^aEl tiempo de reconstitución se basa en el ensayo de restauración.

^bSe probaron muestras adicionales durante la validación del proceso en diversos puntos de la muestra (Tabla 3.2.P.3.5-zóster: 4).

^cUFP: Unidades formadoras de placa

Tabla 5: Atributos de calidad críticos para la ensayo de validación

Atributo de calidad crítico	Especificación	Ubicaciones de la muestra
pH	6.8 - 7.2	3 ubicaciones en todo el lote (inicio, mitad y final)
Tiempo de reconstitución ^a	≤120 s	5 ubicaciones por repisa del gabinete de liofilización
Humedad	≤2.0%	5 ubicaciones por repisa del gabinete de liofilización

^aEl tiempo de reconstitución se basa en el ensayo de restauración

2.5.4 Resultados de la validación del proceso

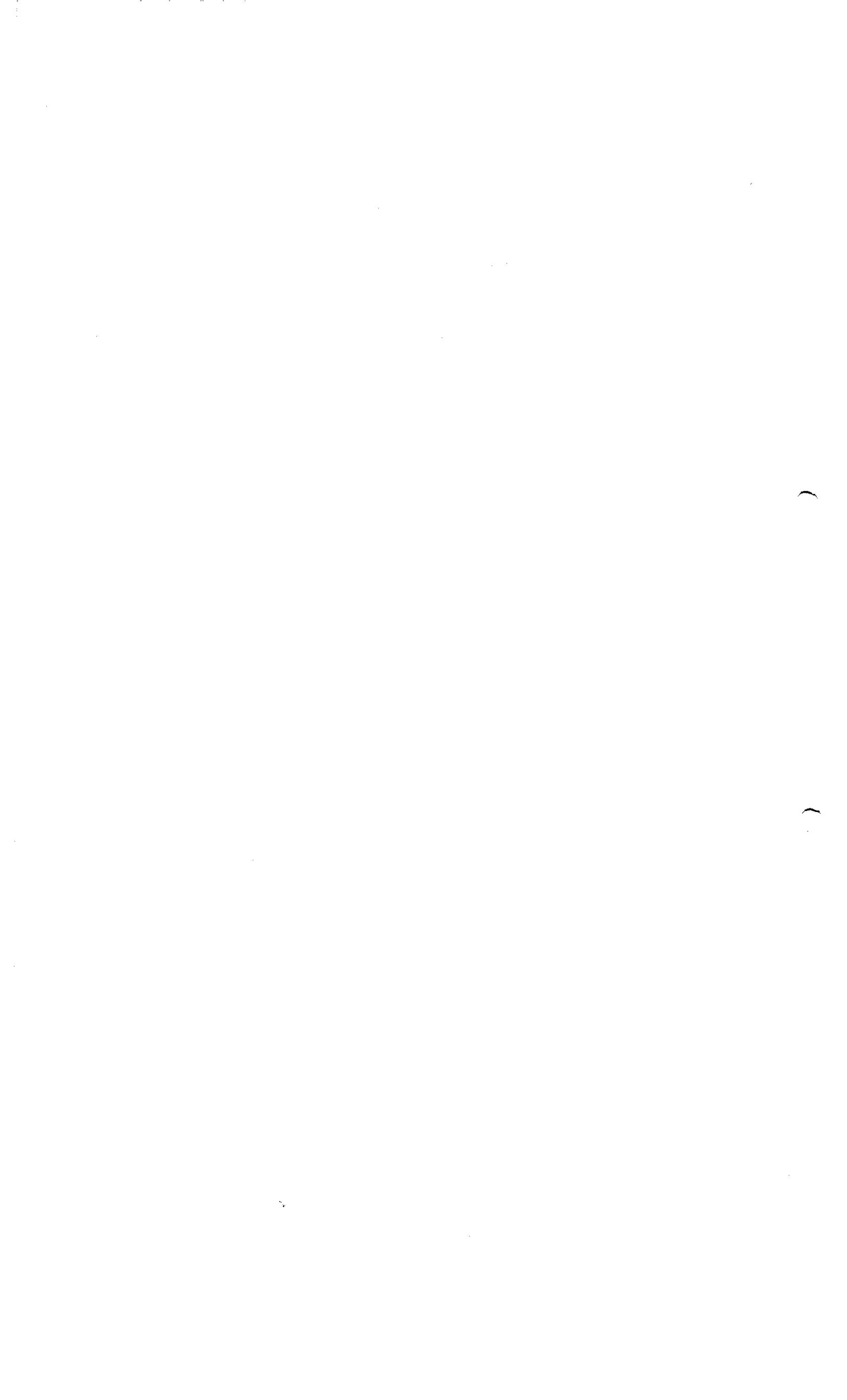
En la Tabla 6 y la Tabla 7 se muestran los resultados de los atributos de calidad críticos de los lotes para validación de proceso. Todos los parámetros de proceso crítico y atributos de calidad críticos se cumplieron, excepto por el pH. Se obtuvo un resultado de pH fuera de la especificación (OOS) en el lote 0650861 para validación del proceso. El resultado de pH para contenedor lleno fue de 6.7, con un rango de especificación de 6.8-7.2. Se llevó a cabo una investigación, y se identificó al pH de

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



la vacuna a granel entrante como la causa definitiva del resultado de pH fuera de la especificación. Se determinó que el ensayo de laboratorio no fue la causa del resultado de pH fuera de la especificación. La formulación, llenado y liofilización se llevaron a cabo según lo señalado y se determinó que no fueron las causas del resultado de pH fuera de la especificación. Al estudio de validación se asignó un estatus de aprobado debido a que el desempeño del proceso de formulación, llenado y liofilización concordó con lo señalado. No se necesitaron lotes para validación de proceso adicionales con que completar el estudio de validación de proceso, según lo descrito en el protocolo para validación de proceso.

En conclusión, la validación de proceso para la preparación de vacuna zóster demuestra que se puede manufacturar un producto consistente.

Tabla 6: Resumen de atributos de calidad críticos

Atributo de calidad crítico	Especificación	Lote de llenado 0650859	Lote de llenado 0650860	Lote de llenado 0650861
Contenedor lleno				
Forma	Liofilizado	Liofilizado	Liofilizado	Liofilizado
Color/Apariencia	Pellet blanco, compacto y cristalino	Pellet blanco, compacto y cristalino	Pellet blanco, compacto y cristalino	Pellet blanco, compacto y cristalino
Tiempo de reconstitución ^a	≤120 s	5 s	9 s	10 s
pH	6.8-7.2	6.8	7.0	6.7 ^b
Humedad	≤2.0%	1.3%	0.9%	1.1%
Esterilidad	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Identidad de varicela	Reducción ≥ 90% en el título con fluido ascitis específico anti-varicela	Reducción ≥90% en el título	Reducción ≥90% en el título	Reducción ≥90% en el título
Titulación infectividad varicela	70,900-312,000 UFP ^c /ml	155,000 UFP/ml	163,000 UFP/ml	163,000 UFP/ml
Seguridad general - Cobayo	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"
Seguridad general - Ratón	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"
Albúmina sérica bovina	≤1 µg/ml	0.7 µg/ml	0.6 µg/ml	0.6 µg/ml

^aEl tiempo de reconstitución se basa en el ensayo de restauración.

^bSe llevó a cabo una investigación de este resultado, identificándose al pH de la vacuna a granel entrante como la causa definitiva de este resultado fuera de especificación (OOS). Se determinó que la ensayo de laboratorio no fue la causa del resultado fuera de especificación. La formulación, llenado y liofilización se realizaron de acuerdo como se ordenó y se determinó que no fueron las causas del resultado de pH fuera de especificación. A este lote para validación de proceso se le asignó una calificación de aprobado, ya que los procesos de formulación, llenado y liofilización se realizaron según lo estipulado.

^cUFP: Unidades formadoras de placa

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARÍA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

12

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.925

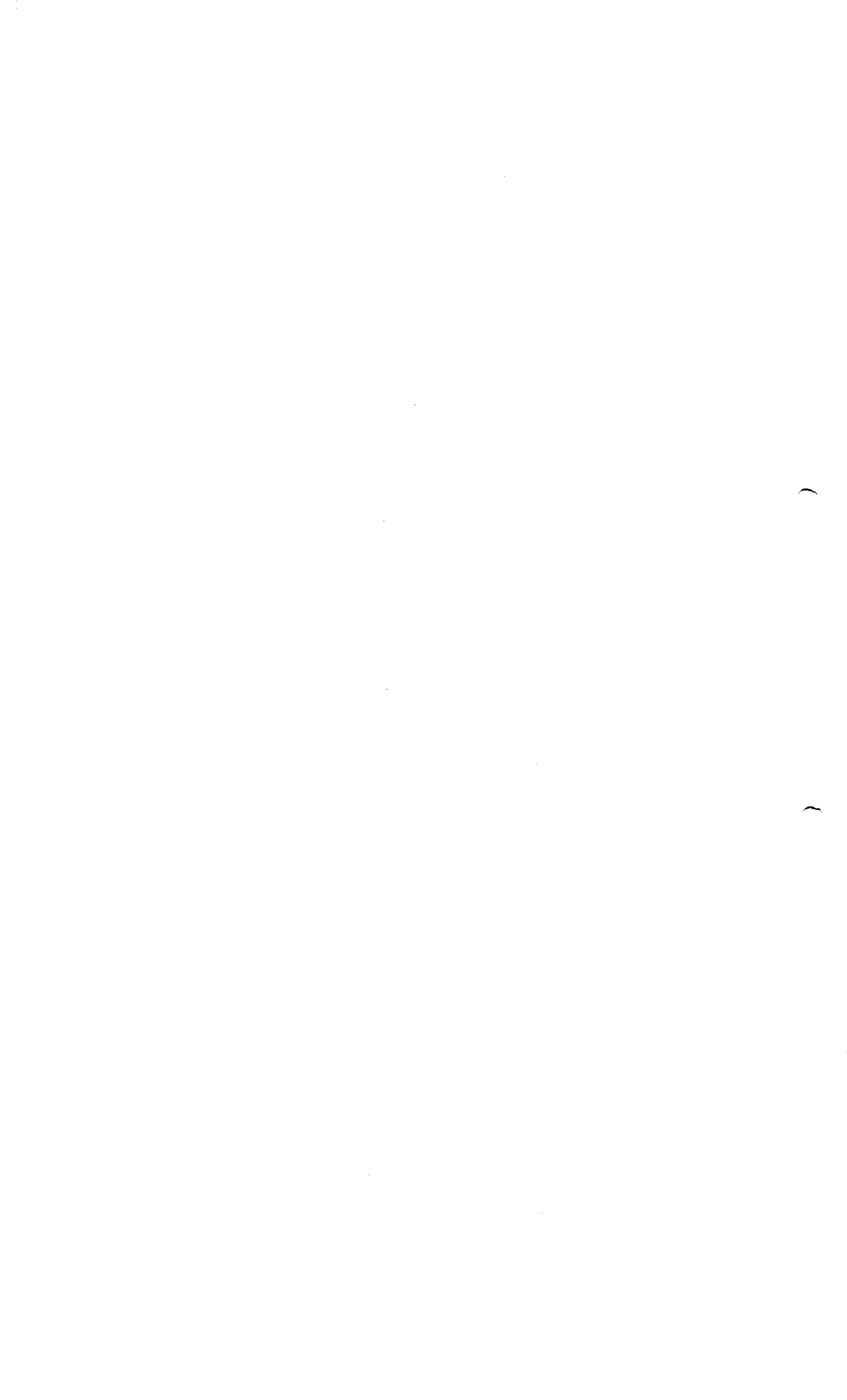


Tabla 7: Resumen de atributos de calidad críticos para la ensayo de validación

Ubicación	Lote de llenado 0650859			Lote de llenado 0650860			Lote de llenado 0650861				
	Tiempo de reconstitución ^a (≤120 s) ^b	Humedad (≤2.0%) ^b	pH (6.8-7.2) ^b	Ubicación	Tiempo de reconstitución (≤120 s)	Humedad (≤2.0%)	pH (6.8-7.2)	Ubicación	Tiempo de reconstitución (≤120 s)	Humedad (≤2.0%)	pH (6.8-7.2)
1A (comienzo)	5	1.4	6.8	5A (comienzo)	9	1.0	7.0	12A (comienzo)	7	1.7	6.7 ^c
1B	5	1.1		5B	9	0.8		12B	10	1.0	
1C	5	1.4		5C	8	1.2		12C	11	1.0	
1D	5	1.4		5D	10	1.0		12D	10	0.9	
1E	5	1.5		5E	9	0.9		12E	12	0.9	
2A	5	1.3	No se probó	6A	10	0.8		13A	12	0.9	
2B	5	1.3		6B	10	0.7		13B	12	1.0	
2C	5	1.1		6C	10	1.0	No se probó	13C	12	1.2	
2D	5	1.3		6D	9	0.7		13D	12	1.1	No se probó
2E (mitad)	5	1.2	6.8	6E	10	0.9		13E	9	1.0	
3A	5	1.5		7A	10	0.8		14A	9	1.0	
3B	5	1.1		7B	9	0.7		14B	11	1.1	
3C	5	1.4		7C	9	1.3		14C	9	1.2	
3D	5	1.6	No se probó	7D	10	0.9		14D	11	1.1	
3E	5	1.5		7E	9	0.8		14E	11	1.0	
4A	5	1.3		8A	10	0.8		15A	9	1.1	
4B	5	1.2		8B (mitad)	10	1.0	7.0	15B	12	1.3	

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FARRI, 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 7: Resumen de atributos de calidad críticos para la ensayo de validación

Lote de llenado 0650859			Lote de llenado 0650860			Lote de llenado 0650861			
Ubicación	Atributos de calidad críticos		Ubicación	Atributos de calidad críticos		Ubicación	Atributos de calidad críticos		
	Tiempo de reconstitución ^a (≤120 s) ^b	Humedad (≤2.0%) ^b		pH (6.8-7.2) ^b	Tiempo de reconstitución (≤120 s)		Humedad (≤2.0%)	pH (6.8-7.2)	Tiempo de reconstitución (≤120 s)
4C	5	1.7	8C	10	0.9	15C (Mitad)	7	1.1	6.7 ^c
4D	5	1.3	8D	10	0.8	15D	11	1.0	
4E (Final)	5	1.4	8E	10	1.0	15E	10	1.2	
			9A	7	0.7	16A	9	1.0	
			9B	10	0.8	16B	8	1.3	
			9C	9	1.2	16C	13	1.0	
			9D	9	0.8	16D	13	1.0	
			9E	9	0.8	16E	13	0.9	No se probó
			10A	10	0.8	17A	10	1.0	
			10B	10	0.8	17B	10	0.9	
			10C	8	0.9	17C	9	0.9	
			10D	10	0.7	17D	12	1.0	
			10E	9	0.7	17E	10	1.0	
			11A	9	0.8	18A	12	0.9	
			11B	10	0.9	18B	13	1.0	
			11C	10	1.0	18C	8	1.1	
			11D	11	0.9	18D	10	1.1	
			11E (Final)	9	1.1	18E (Final)	9	1.2	6.7 ^c

^aEl tiempo de reconstitución se basa en el ensayo de reconstitución.

^bCriterio de aceptación para Atributo de Calidad Crítico

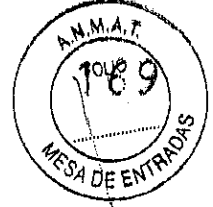
^cEl resultado de pH de 6.7 fue ocasionado por un granel de vacuna entrante que tenía un pH de 6.5. El granel de vacuna con pH de 6.5 se consideró una interferencia al proceso directamente relacionada con el reto de validación. Al estudio de validación se le calificó como aprobado, ya que los procesos de formulación, llenado y homogeneización se llevaron a cabo según lo dispuesto.

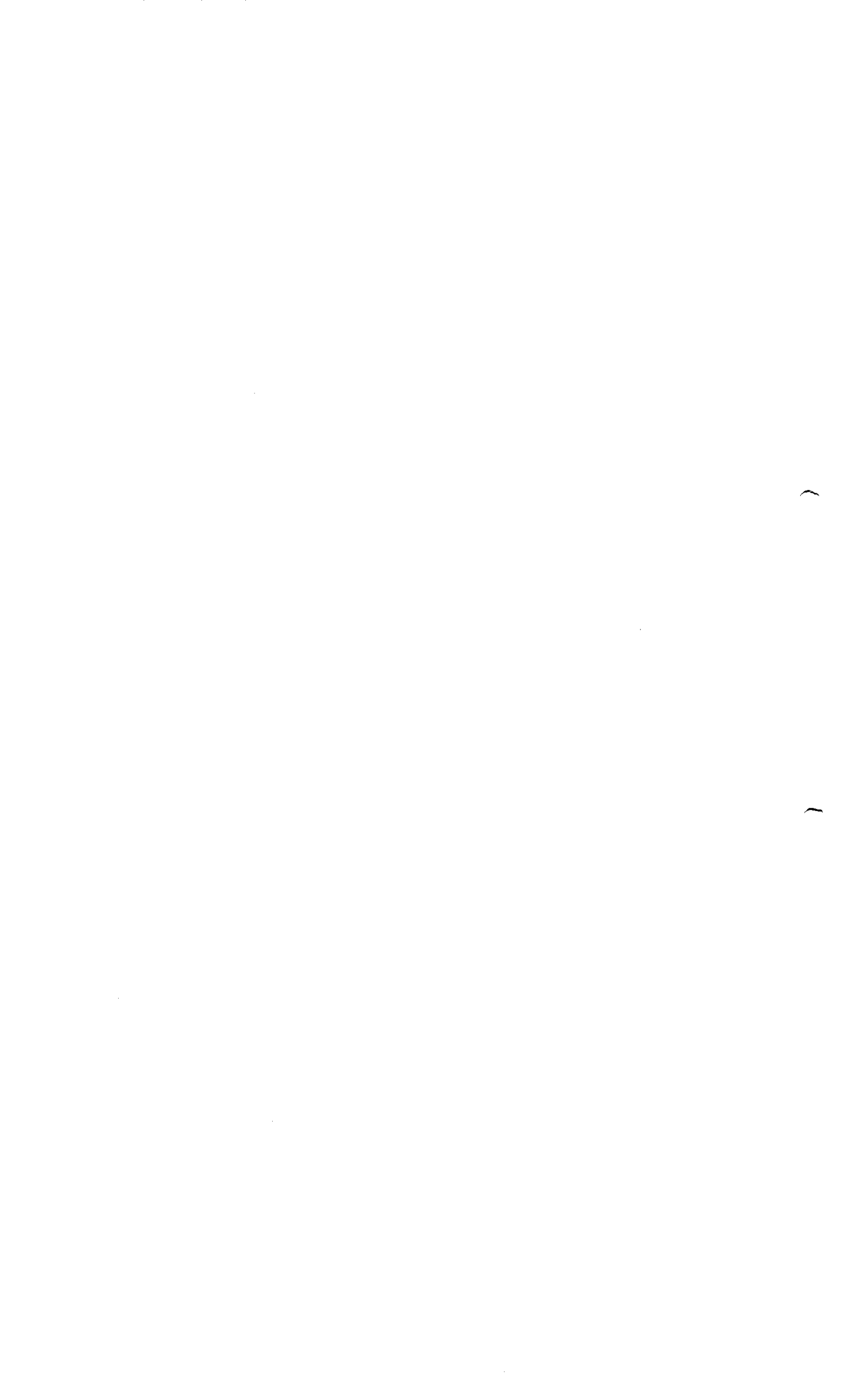
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

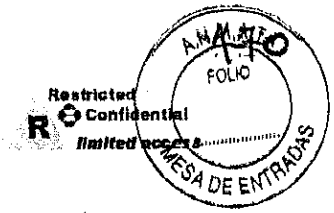
Fam. MARIA CECILIA CUMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

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





 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



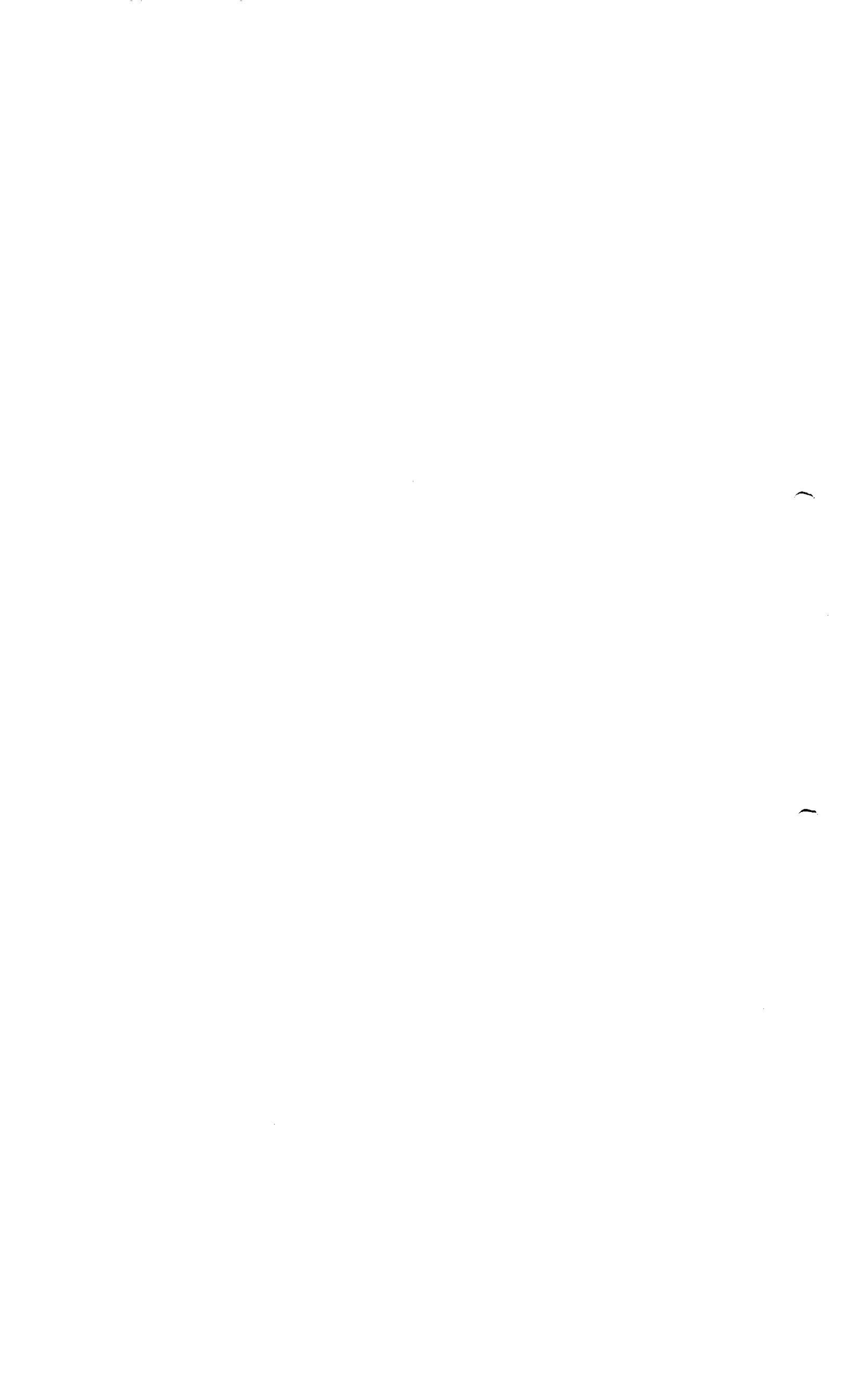
2.5.5 Cambios post-validación

Después de terminada la validación del proceso, los datos de estabilidad y clínicos finales dieron por resultado un cambio a la especificación de potencia mínima para liberación, de 70,900 UFP/ml a 52,700 UFP/ml. Los datos de potencia existentes de los lotes de validación se evaluaron contra la nueva especificación, a fin de confirmar que la nueva especificación no tuvo impacto sobre la validez del proceso. Los tres lotes de validación cumplieron las especificaciones original y final para potencia.

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



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

3.1 Control de excipientes - Especificaciones

Los excipientes y sus concentraciones se eligieron con base en la experiencia con la vacuna registrada para varicela (VARIVAX™¹). La fuente de los excipientes incluye granel final y estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa). Los excipientes que funcionan como estabilizadores y búferes se muestran en la Tabla 8.

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

Tabla 8: Ensayo de los excipientes (estabilizadores y búferes)

Ingredientes	Cantidad/Dosis objetivo ^b	Función	Ensayos y especificaciones
Sacarosa	31.16 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP ^a y Ph. Eur. ^b
Gelatina ^c (Porcina hidrolizada)	15.58 mg	Estabilizador	Ver ensayos y especificaciones en otra sección.
Cloruro de sodio	3.99 mg	Estabilizador	Cumple con especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.
Monohidrato del L-glutamato monosódico ^d	0.62 mg	Estabilizador	Cumple con especificaciones de ensayo de USP
Cloruro de potasio	0.10 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.
Fosfato dibásico de sodio (anhidro) ^e	0.57 mg	Búfer	Cumple con las especificaciones de ensayo de USP y Ph. Eur.
Fosfato monobásico de potasio	0.10 mg	Búfer	Cumple con las especificaciones de ensayo de Ph. Eur.

^aUSP: Farmacopea de los Estados Unidos

^bPh. Eur.: Farmacopea Europea

^cAunque existe una monografía en la Ph. Eur. para la gelatina, ésta no se aplica a la gelatina para uso parenteral. La monografía en la USP es para una gelatina genérica y no para la gelatina empleada en la vacuna.

^dEn la Ph. Eur. no hay una monografía para el glutamato monosódico.

^eEl fosfato dibásico de sodio (anhidro) se actualizó recientemente para ser consistente con los requerimientos de la Ph. Eur. y la USP, y este material se usará en la futura fabricación.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

16 Farm. 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. 51.525



3.1.2 Procedimientos analíticos

Excepto por la gelatina porcina hidrolizada, que no se aborda en ningún compendio, los excipientes usados para la formulación de la vacuna zóster cumplen con por lo menos una monografía compendial y en consecuencia no se discuten en esta sección. Los ensayos realizados en la gelatina se describen a continuación.

3.1.2.1 Gelatina

Aunque en la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)* existe la monografía para la gelatina, ésta no se aplica a la gelatina para uso parenteral. Así mismo, la monografía en la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)* es para una gelatina genérica, y no para la gelatina empleada en la vacuna zóster. Debido a que no existe una monografía para la gelatina en uso parenteral, Merck & Co., Inc., (Merck) solicita una serie de ensayos exhaustivos para liberar la gelatina, que incluye muchos ensayos que no se listan en las monografías existentes. La ensayo para gelatina en polvo en Merck se describe en la Tabla 9 mientras que la ensayo para gelatina en solución al 25% (p/v) se describe en la Tabla 10.

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. 51.525

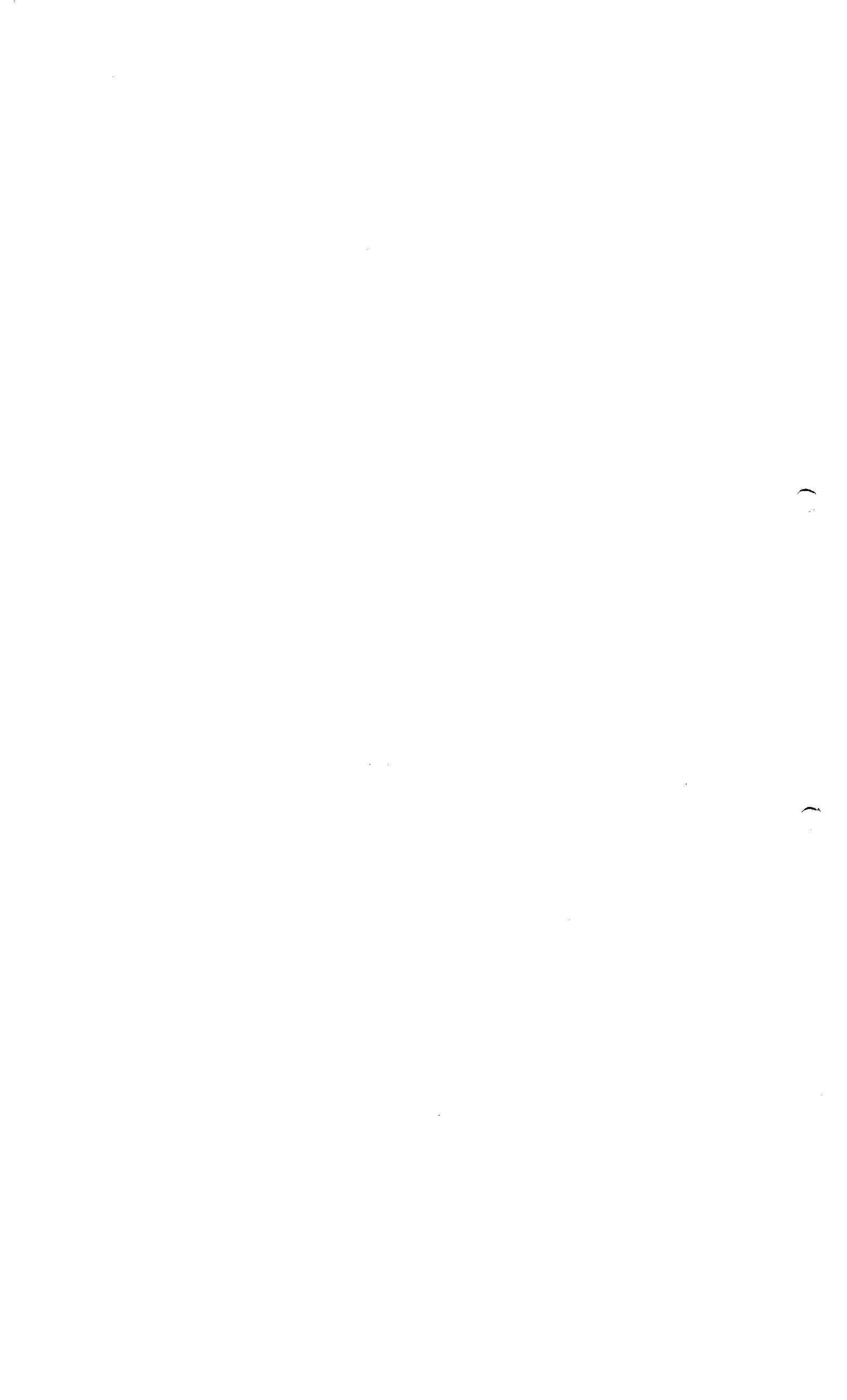


Tabla 9: Ensayo para gelatina en polvo

Ensayo	Descripción del ensayo	Especificación
Color	Observación visual	Blanco cremoso a amarillo pálido
Apariencia	Observación visual	Polvo fino granulado
pH	Medición con medidor de pH (solución al 1%)	4.8-5.6
Solubilidad	Observación visual (solución al 1%)	Clara
Identidad	1. Espectroscopia infrarroja 2. Adición de trinitrofenol 3. Adición de ácido tánico	1. Cumple con el espectro de referencia 2. Se produce un precipitado amarillo 3. Se produce turbidez
Cenizas	Ignición de una mezcla de parafina y la muestra, pesando y calculando el porcentaje de ceniza (Ph. Eur. ^a : 2.4.16)	2.1-3.0%
Sulfato	Tratamiento con ácido clorhídrico y cloruro de bario, secamiento e ignición del precipitado, pesado y cálculo del porcentaje de sulfato	≤2.0%
Cloruro	Tratamiento con nitrato de plata y ácido nítrico, hervir y adición de sulfato férrico de amonio y nitrobenzeno, titulación del exceso de nitrato de plata con tiocianato de amonio, cálculo del porcentaje de cloruro.	≤2.2%
Límite microbiano	Procedimiento de control 9110.054 (ensayo para microorganismos aerobios viables y verificar la ausencia de bacterias específicas, como lo requiere la USP ^b <61>)	≤5000 colonias/g; ausencia de especies de <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Burkholderia cepacia</i>
Humedad	USP <731>	≤7%
Metales pesados	USP <231>	≤50 ppm
Arsénico	USP <211> Método I	≤0.8 ppm
Dióxido de azufre	USP: titulación sulfato de bario Ph. Eur.: titulación hidróxido de sodio	≤100 ppm
Nitrógeno total	Método Kjeldahl, basado en USP <461> Método II	15-18%

^aPh. Eur.: Farmacopea Europea

^bUSP: Farmacopea de los Estados Unidos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

FAMILIA MARIA CECILIA SAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA

18 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

