

8) ESTABILIDAD

8.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

8.1.1 Tipos de estudios y lotes probados

Los datos de estabilidad empleados para determinar la vida útil del producto terminado (definida como el período de almacenamiento máximo permisible a -15°C (sin escarcha) en el contenedor final etiquetado), la potencia mínima en la liberación, y los efectos del manejo de rutina en el consultorio del médico se obtuvieron a partir de estudios de estabilidad de los lotes de estabilidad de 2003 almacenados a -15 a -25°C (usados para almacenamiento in situ, nominalmente a $\leq -20^{\circ}\text{C}$), -15°C sin escarcha (condición de almacenamiento recomendada), 23 a 27°C (exposición durante el sellado, inspección y empaçado) y a temperatura ambiente ($20-25^{\circ}\text{C}$) después de la reconstitución con diluyente. Estos datos se complementaron con datos de otros lotes representativos del producto y se evaluaron bajo estas condiciones, incluyendo datos de lotes para desarrollo clínico de 1998, 1999 y 2003, tres lotes para validación de proceso de 1998 estudiados a -15°C sin escarcha y lotes para validación de proceso de 1998 estudiados de -15 a -25°C .

Los estudios de estabilidad que usaron los lotes para desarrollo clínico y validación del proceso de 1998, así como el lote para desarrollo clínico añejado de 1999, han concluido. Los estudios que usan los lotes para desarrollo clínico de 2003 y los lotes de estabilidad de 2003 continúan en curso.

Los lotes para validación de proceso manufacturados en 2004 también se colocaron en estabilidad de -60 a -80°C y a -15°C sin escarcha. Estos estudios de estabilidad están en curso actualmente y continuarán por un período de 30 meses a partir de la fecha de llenado. Los datos obtenidos de estos estudios se usarán para mejorar la estimación de los índices de pérdida medidos en estudios previos.

Los detalles respecto a las condiciones de almacenamiento y a los lotes de contenedores llenos con vacuna zóster estudiados bajo cada condición se resumen en la Tabla 35.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

80

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 57.525



Tabla 35: Condiciones y Fundamento de los Estudios de Estabilidad

Temperatura del Estudio de Estabilidad	Razón del Estudio	Material Estudiado
Almacenamiento a -15 a -25 °C	Los lotes de vacuna se mantienen a ≤ 20 °C antes de su distribución.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de Estabilidad del 2003 (V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003). • Lotes de Validación del Proceso del 1998 (0500873, 0500874, 0500875)
Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)	El almacenamiento a -15 °C (sin escarcha) es la temperatura de almacenamiento recomendada para la vacuna después de su distribución. Además, los estudios de estabilidad sobre lotes de desarrollo clínico almacenados a -15 °C (sin escarcha) fueron utilizados para evaluar la estabilidad durante los estudios clínicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de Validación del Proceso del 2004 (0650859, 0650860, 0650861) • Lotes de Estabilidad del 2003 (V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003)^a • Lotes de Desarrollo Clínico del 2003 (BWO035000002 (llenado de 1 ml), BWO035000005 y BWO035000004^b) • Lote de Desarrollo Clínico de Envejecimiento de 1999 (0500991) • Lotes de Validación del Proceso de 1998 (0500873, 0500874, 0500875)^c • Lotes de Desarrollo Clínico de 1998 (0500823, 0500824, 0500825) • Lotes de Desarrollo Clínico de Envejecimiento de 1998 (0500853, 0500854, 0500855).
Reconstituida y Almacenada a Temperatura Ambiente (20 - 25 °C)	Puesto que se puede anticipar que la vacuna podría ser dejada sobre una mesa a temperatura ambiente durante un corto tiempo antes de ser administrada, este estudio apoya la administración de la vacuna.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de Estabilidad del 2003 (V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003) • Lotes de Validación del Proceso de 1998 (0500873, 0500874, 0500875)

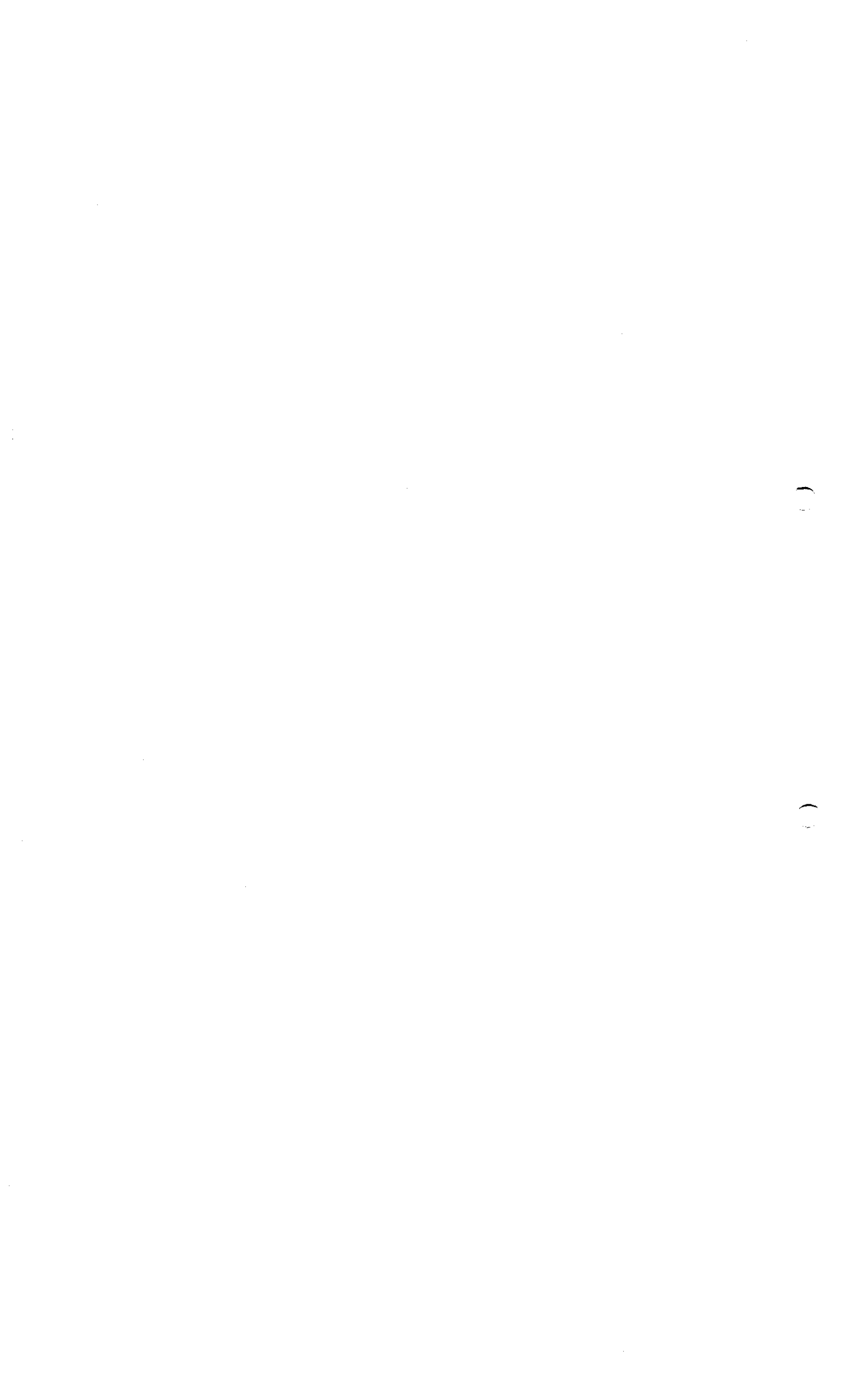
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

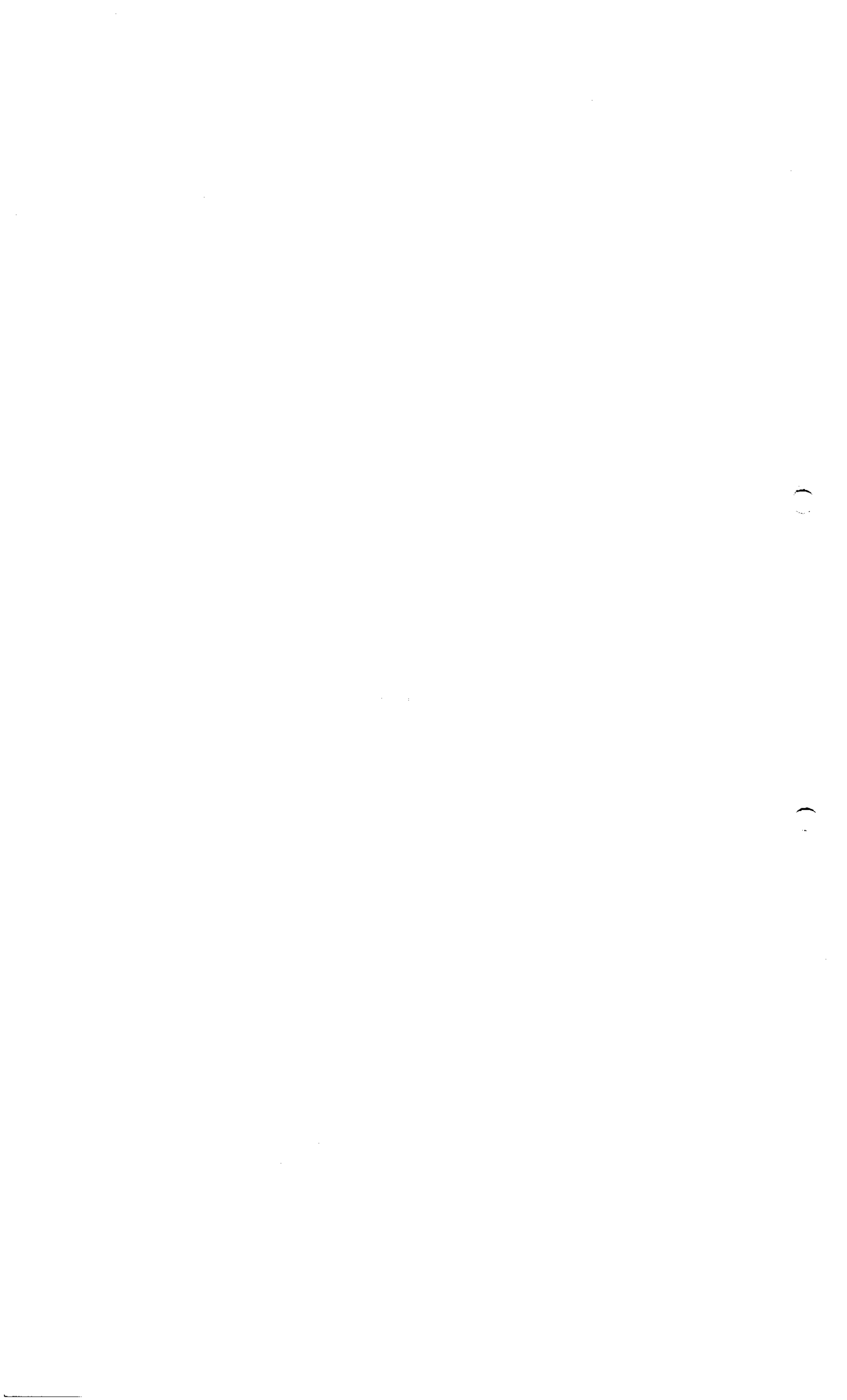
FABR. MARIA DECILIA CAMROS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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







8.1.2 Protocolos y metodología general del estudio

Los estudios de estabilidad fueron diseñados para medir el desempeño del producto farmacéutico bajo condiciones de almacenamiento y manejo anticipadas, así como bajo condiciones extremas que pueden encontrarse después de la distribución (por ejemplo, 2-8°C). Éstas son las condiciones anticipadas. Los viales tapados se retiran de la cámara de liofilización y pueden almacenarse a 2-8°C antes del sellado. Los viales se sellan e inspeccionan y después se almacenan a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ hasta el etiquetado y empaquetado. 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).

La vacuna puede almacenarse a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por hasta 6 meses antes de empaquetarse. Durante la operación de empaquetado, los viales de contenedores llenos y sellados se etiquetan e insertan en cajas con prospectos, a fin de crear los contenedores para venta. El número de lote y la fecha de expiración se aplican a las etiquetas y cajas en ese momento. La fecha de expiración (un máximo de 18 meses a $\leq -15^{\circ}\text{C}$) se calcula a partir de la fecha en que el producto se retira del área de almacenamiento a -20°C para ser empacado. La vacuna se almacena a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ hasta su distribución al mercado y se mantiene a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ durante el tiempo de entrega al cliente. Al usarse, la vacuna se reconstituye y puede almacenarse por hasta 30 minutos a temperatura ambiente antes de la inyección.

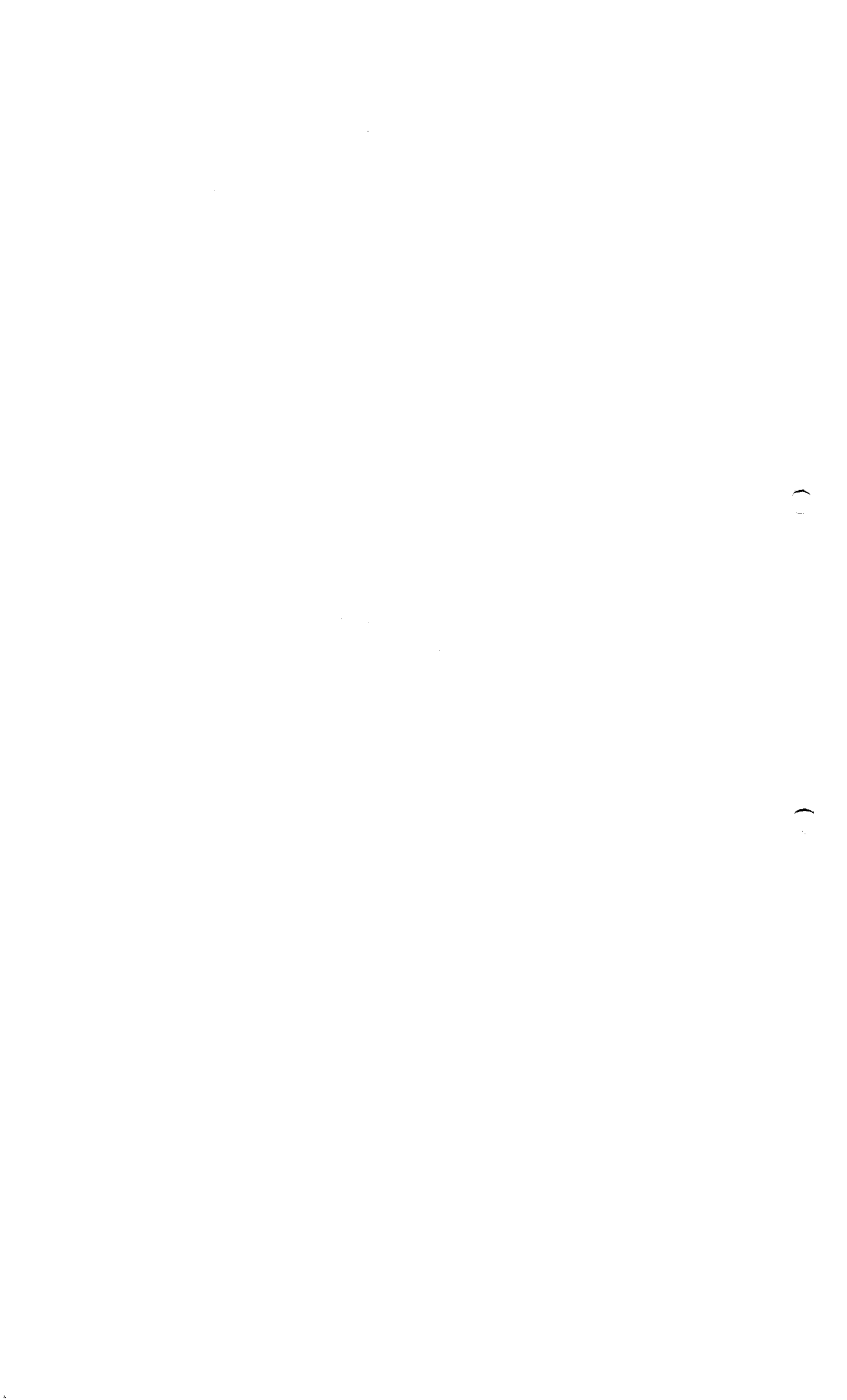
El tiempo en el cual la vacuna se mantiene a temperatura ambiente durante el etiquetado y empacado se documenta y añade al tiempo fuera de refrigeración (TOR) en las operaciones de sellado e inspección. El tiempo fuera de refrigeración máximo combinado después de la liofilización para todas las operaciones se restringe a ≤ 12 horas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA DECIDA 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



8.1.3 Resultados del estudio

8.1.3.1 Condiciones de almacenamiento en tiempo real

Los estudios de estabilidad bajo "condiciones de almacenamiento de tiempo real" reflejan condiciones de almacenamiento que el producto encontrará durante la inspección y a partir de entonces hasta que ocurra la administración del producto. Los resultados de estos estudios se usan para definir una especificación de potencia mínima en la liberación del producto que asegurará que este cumplirá la especificación de potencia mínima en la expiración, al final de la vida útil propuesta para el producto.

8.1.3.1.1 Almacenamiento de -15 a -25°C

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad con producto farmacéutico almacenado de -15 a -25°C para determinar la pérdida de potencia de la vacuna zóster durante el período de almacenamiento antes de la distribución.

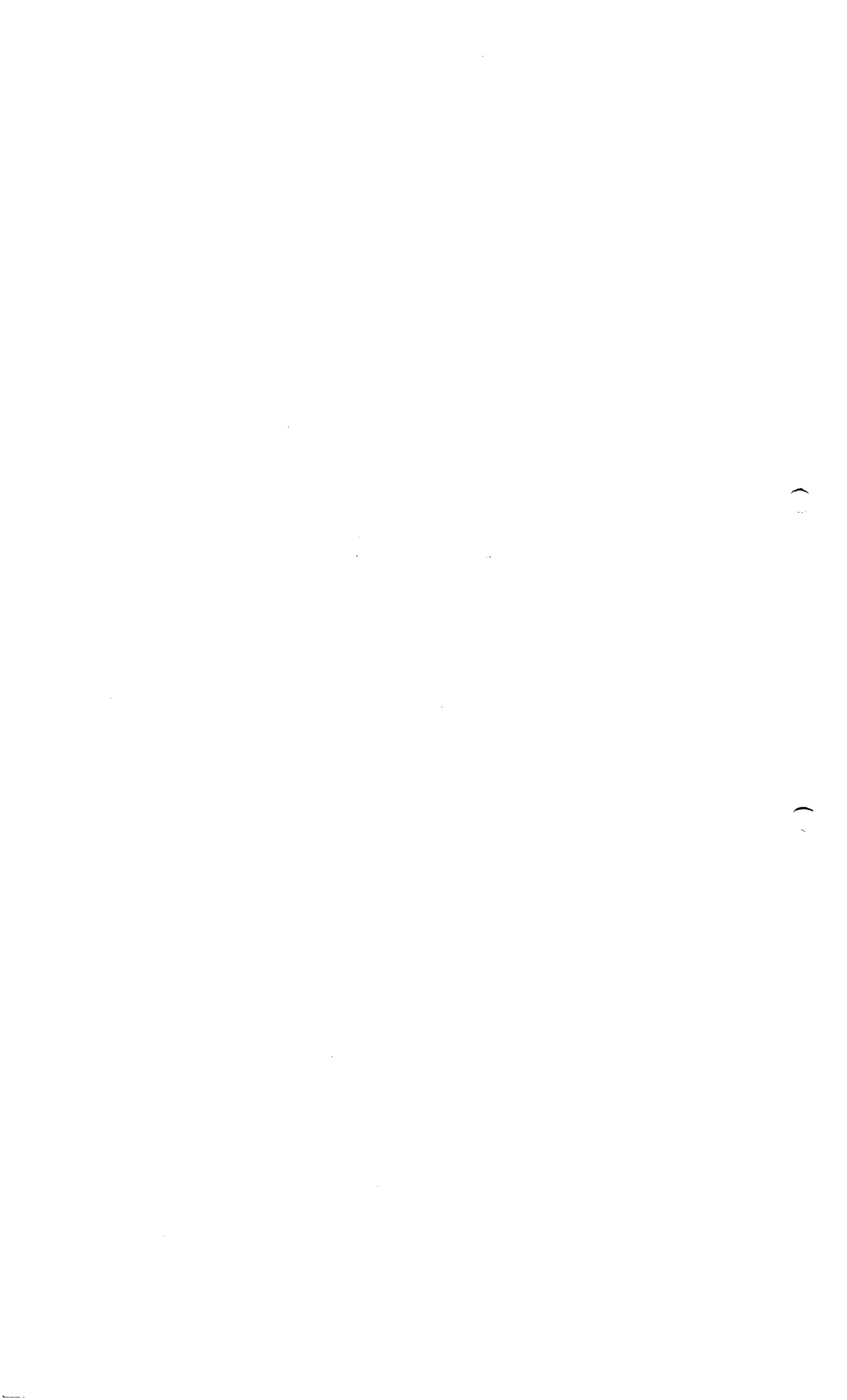
La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo esta condición indica que la potencia del producto farmacéutico cambia a una velocidad de -0.43% por mes cuando se almacena de -15 a -25°C (intervalo de confianza del 95% (IC): -1.13% a +0.28%). Este estimado es apoyado por los datos de estabilidad de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) y tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875). Debido a que el intervalo de confianza del 95% del índice de pérdida incluye al cero, el producto farmacéutico no muestra una pérdida estadísticamente significativa de la potencia cuando se almacena de -15 a -25°C para el período máximo de espera propuesto (6 meses). Sin embargo, el estimado de pérdida se usó en la determinación del límite para la especificación de liberación mínima post-liofilización.

MERCK SHARP & DOHME ARG IN

84 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. 51.825



8.1.3.1.2 Almacenamiento a -15°C (sin escarcha)

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad con producto farmacéutico almacenado a -15°C (sin escarcha) para determinar el perfil de estabilidad de la vacuna zóster cuando se guarda en las condiciones de almacenamiento recomendadas.

La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo esta condición indica que la potencia del producto farmacéutico cambia a una velocidad de -0.73% por mes cuando se almacena a -15°C (sin escarcha) (intervalo de confianza del 95%: -1.59% a +0.15%). Este estimado es apoyado por los datos de estabilidad de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003), tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875), dos lotes para desarrollo clínico de 2003 (BWO03500004 y BWO03500005) y tres lotes para desarrollo clínico de 1998 (0500823 a 0500825). La estabilidad de la vacuna a -15°C (sin escarcha) también es descrita por estudios de un lote para desarrollo clínico añejado de 1999 (0500991) y tres lotes para desarrollo clínico añejados de 1998 (0500853, 0500854 y 0500855). Debido a que el intervalo de confianza del 95% de la velocidad de pérdida incluye cero, el producto farmacéutico no muestra una pérdida estadísticamente significativa de la potencia cuando se almacena a -15°C (sin escarcha) para el período de vida útil propuesto (18 meses). Sin embargo, el estimado de la pérdida se usó en la determinación del límite mínimo de la especificación para liberación post-liofilización.

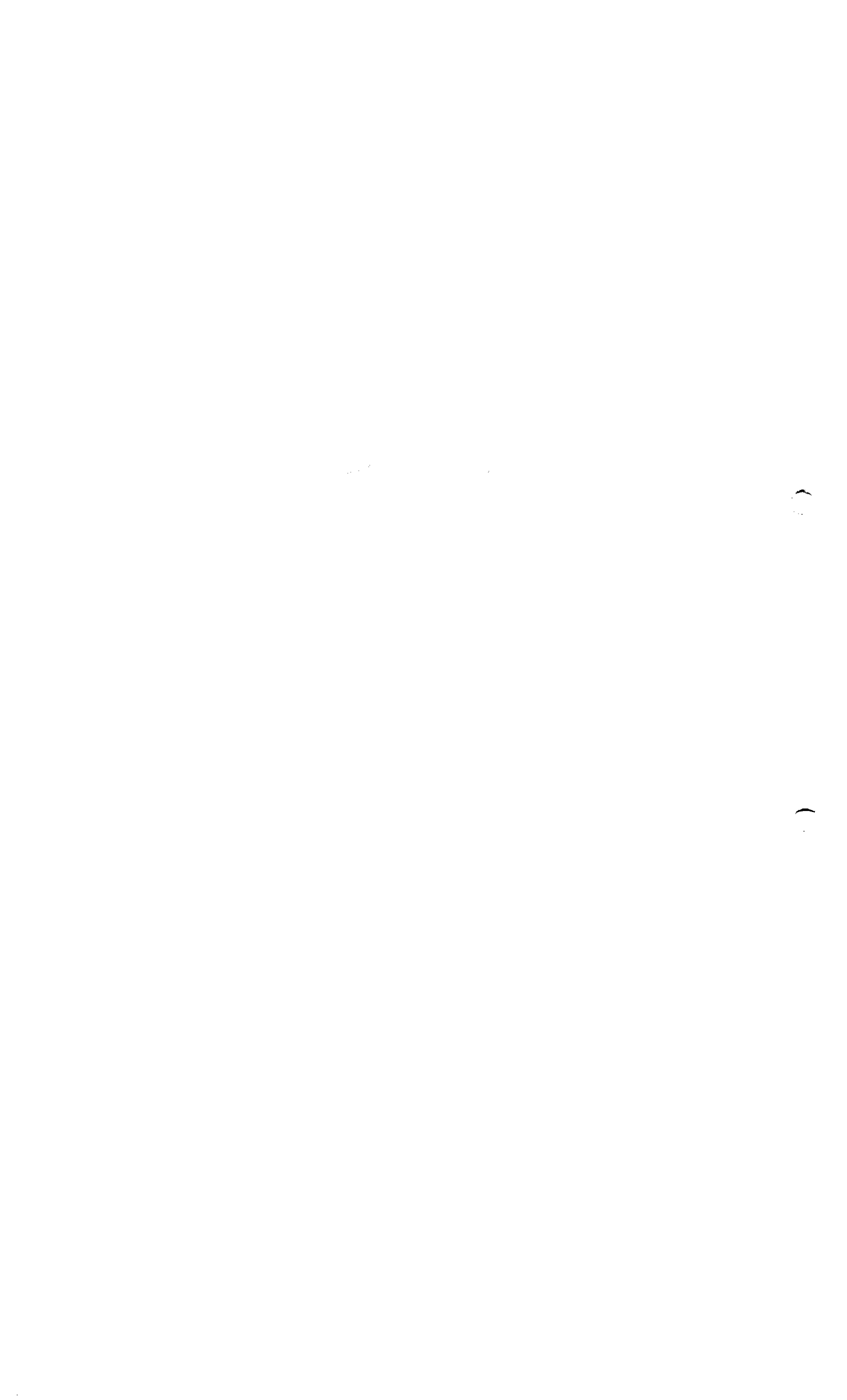
Así mismo, se proporcionan datos de soporte de un estudio a -15°C (sin escarcha) del lote para desarrollo clínico de 1 ml de 2003 (BWO035000002). Estos datos son consistentes con los resultados presentados arriba, pero no se usaron en el cálculo anterior puesto que este lote representa un enfoque modificado a la manufactura del producto y no refleja directamente el producto sugerido para comercializar. El lote se fabricó para lograr una potencia más alta para la evaluación clínica; por consiguiente, proporciona la base para la potencia de liberación máxima del producto.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APROBADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS - 85
MAT. NAC. 51.528



8.1.3.1.3 Producto reconstituido y almacenado a temperatura ambiente

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad con el producto farmacéutico reconstituido con diluyente y mantenido a temperatura ambiente (20-25°C) a fin de determinar las pérdidas de potencia en la vacuna zóster que podrían ocurrir durante el uso en el consultorio médico.

La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo estas condiciones indica que la potencia del producto farmacéutico reconstituido cambia en -6.92% (intervalo de confianza del 95%: -7.55% a -6.29%) después de la reconstitución y subsecuente almacenamiento a temperatura ambiente por 30 minutos. Este estimado es respaldado por los datos de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) que han sido reconstituidos y almacenados hacia arriba o en posición invertida por hasta 4 horas a temperatura ambiente. Los datos no mostraron evidencia estadísticamente significativa de una diferencia en la estabilidad del material reconstituido almacenado en posición hacia arriba versus los viales invertidos ($p > 0.05$). El estimado de la pérdida se usó en la determinación del límite mínimo para la especificación de liberación post-liofilización.

Se proporcionan datos adicionales de soporte de tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875) que se reconstituyeron y almacenaron en posición hacia arriba a temperatura ambiente por hasta 1 hora. Este estudio proporcionó una evaluación preliminar de la estabilidad de la potencia después de la reconstitución usando intervalos reducidos y no examinó el impacto de la orientación. De igual manera, estos datos no se usaron para estimar la velocidad de degradación del producto después de la reconstitución.

8.1.3.1.4 Almacenamiento a 23-27°C

Se realizó un estudio de estabilidad con producto farmacéutico a 23-27°C (nominalmente 25°C, "temperatura ambiente") para determinar las pérdidas de potencia en la vacuna zóster ocurridas bajo las condiciones a encontrarse en el sellado, inspección y empaçado.

Para estas operaciones se permite un tiempo total de 2 horas a temperatura ambiente.

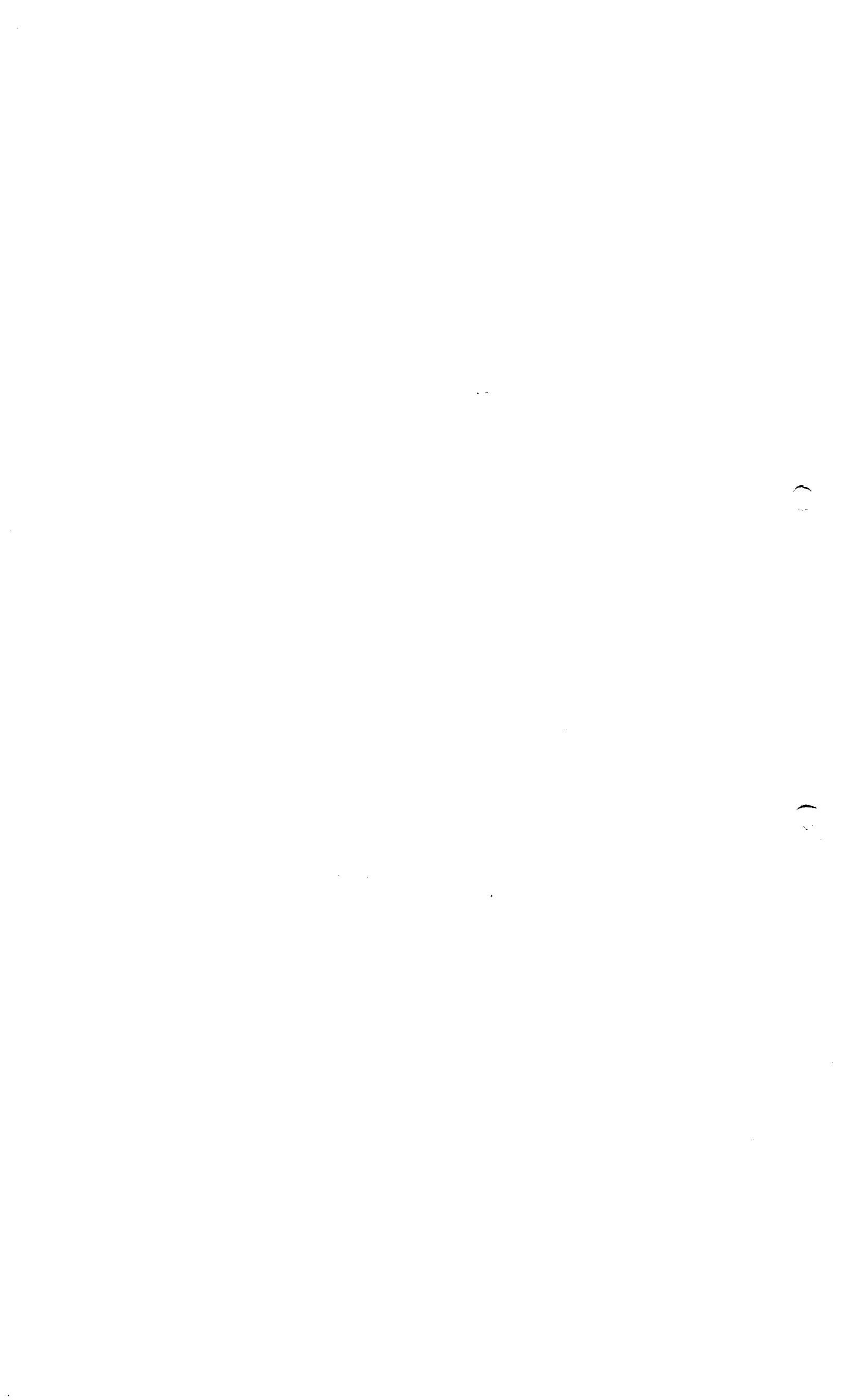
86

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. 61.525



La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo estas condiciones indica que la potencia del producto farmacéutico cambia a una velocidad de -11.9% por 12 horas cuando se almacena a 23-27°C (Intervalo de confianza del 95%: -16.4% a -7.01%). Este estimado es respaldado por los datos de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003). El estimado de la pérdida se usó en la determinación del límite mínimo para la especificación de liberación post-liofilización.

8.1.3.2 Otras condiciones de almacenamiento

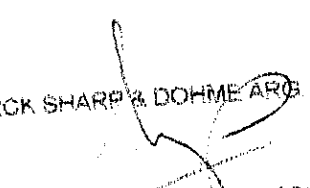
Se obtuvieron datos de estabilidad para el producto farmacéutico almacenado bajo condiciones que probablemente el producto no encontraría al comercializarse. Estos estudios proporcionan una caracterización comparativa lote a lote adicional del producto farmacéutico y no necesariamente tienen una repercusión directa sobre las características críticas del producto farmacéutico.

Almacenamiento de -60 a -80°C

Se realizaron estudios de estabilidad con producto farmacéutico almacenado de -60 a -80°C, a fin de evaluar la estabilidad a la condición empleada para almacenar lotes de referencia del producto farmacéutico. Adicionalmente, las muestras en espera de prueba de potencia están almacenadas de -60 a -80°C, hasta que la prueba pueda iniciarse.

La evaluación de los datos de estabilidad bajo estas condiciones indica que la potencia del producto farmacéutico cambia nominalmente a una velocidad de -0.93% por mes cuando se almacena de -60 a -80°C (intervalo de confianza del 95%: -1.95% a +0.11%). Este estimado es respaldado por los datos de estabilidad de tres lotes para estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) y cuatro lotes para desarrollo clínico, incluyendo tres lotes para desarrollo clínico de 2003 (BWO03500004, BWO03500005 y BWO03500002) y el lote para desarrollo clínico añejado de 1999 (0500991). Debido a que el intervalo de confianza del 95% de la velocidad de pérdida incluye cero, el

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: 
MARÍA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR AUTORIZADO PARA
ASUNTOS MEDICIS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525



producto farmacéutico no muestra una pérdida de la potencia estadísticamente significativa cuando se almacena de -60 a -80°C.

8.1.3.2.1 Almacenamiento a 2-8°C

También se llevaron a cabo estudios de estabilidad con producto farmacéutico almacenado a 2-8°C. No se anticipa que este producto encuentre estas condiciones después de que la prueba de potencia para liberación se haya concluido, pero puede experimentar dichas condiciones por ≤ 32 horas antes del sellado. Los datos también pueden usarse para determinar cuáles cambios podrían ocurrir si el producto inadvertidamente experimenta esta condición de almacenamiento después de la distribución.

La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo esta condición indica que la potencia del producto farmacéutico cambia a una velocidad de -18.5% por mes (intervalo de confianza del 95%: -20.4%, -16.5%) cuando se almacena a 2-8°C. Este estimado es respaldado por los datos de estabilidad de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003), tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875) y tres lotes para desarrollo clínico de 1998 (0500823 a 0500825).

8.1.4 Conclusiones

Los estimados de pérdida discutidos y los errores estándares (EE) reportados para las pérdidas de potencia se usaron para determinar el límite mínimo para la especificación de liberación post-liofilización. Esta potencia mínima para la liberación se calcula usando la pérdida total de pasos (esto es, la suma de la velocidad de pérdida x duración) y la variabilidad total calculada usando construcción estándar de propagación de errores. Los lotes de producto farmacéutico que cumplen la especificación de potencia mínima en la liberación y que se exponen a temperatura ambiente (23-27°C) por hasta 12 horas en total, se almacenan por 6 meses a $\leq -20^\circ\text{C}$, 18 meses a $\leq -15^\circ\text{C}$ y 30 minutos a temperatura ambiente después de la reconstitución satisfarán la especificación de potencia mínima de 29,900 UFP por ml en todo momento durante su vida útil.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

88

Farm. MARIA CECILIA GAMROS
DIRECCIÓN TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

