

En caso de que la vacuna se almacene a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 6 meses antes de empacarse, dicho período de más de 6 meses se restará a la vida útil permisible a $\leq -15^{\circ}\text{C}$.

8.2 Datos de Estabilidad

8.2.1 Procedimientos de los Ensayos

Se valoró la estabilidad de los viales mediante el uso de ensayos y especificaciones proporcionadas en la Tabla 36. Las descripciones de todos los procedimientos de ensayo con excepción del de verificación del vial y de seguridad general se proporcionan en la Sec. 3.3. La descripción del ensayo de seguridad general se proporciona en la Sec. 5.2.

La revisión del vial (integridad del cierre) de los viales después del almacenamiento de estabilidad se realiza utilizando el ensayo descrito en el Procedimiento de Operación Estándar (SOP) 224-208, Ensayo de Hermeticidad de Inmersión en Vacío (MSDI). Los viales se sumergen en agua con cantidades traza de colorante (cristal violeta) y después se colocan bajo vacío. Los viales con fuga son detectados por inspección visual por la presencia de colorante dentro de los contenedores. El ensayo de verificación de vial es utilizado como una medida cualitativa de aceptación de la vacuna después del almacenamiento de estabilidad.

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

89

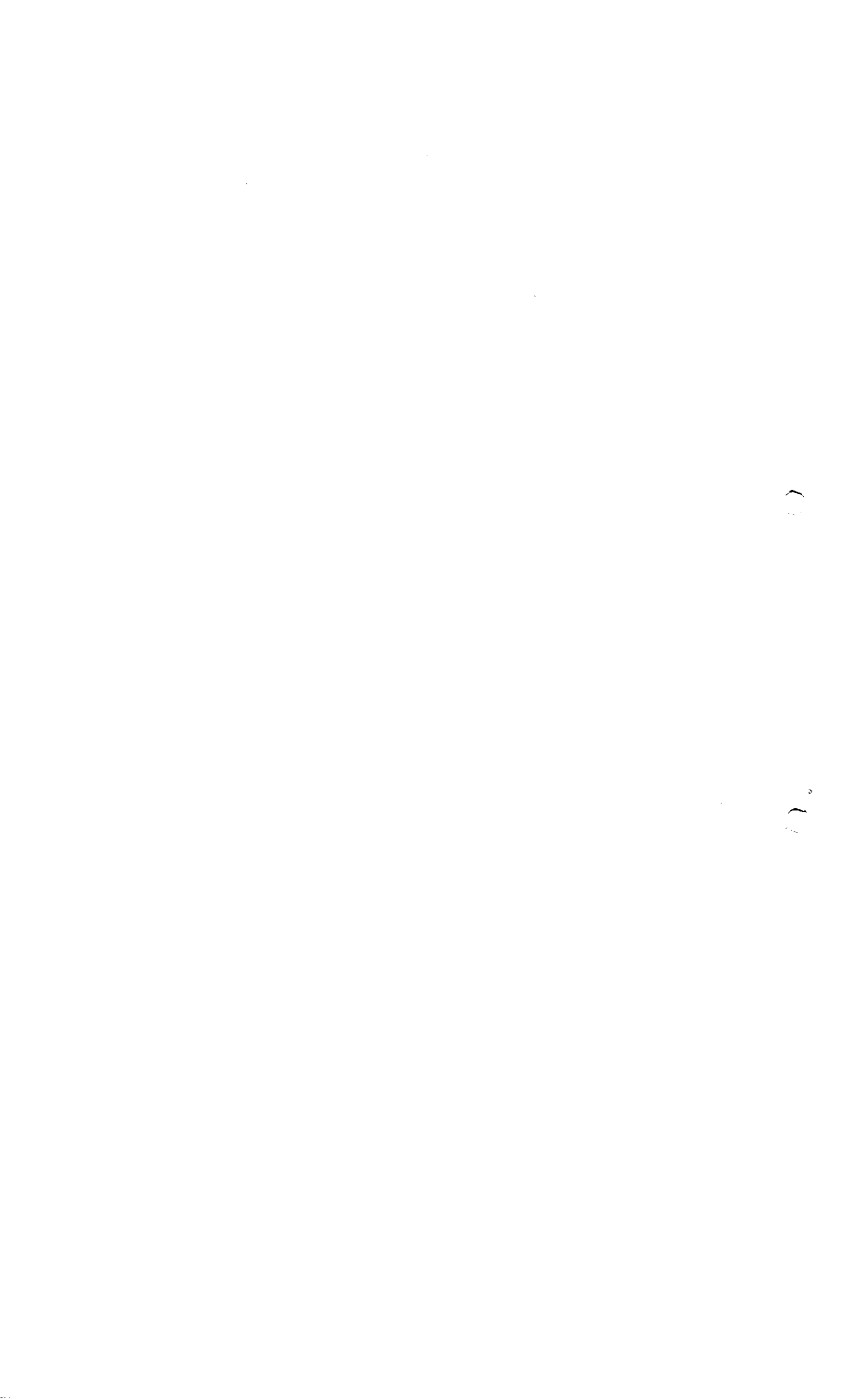


Tabla 36: Ensayos y Especificaciones Utilizadas en los Protocolos de Estabilidad para los Contenedores Llenos

Ensayo	Especificación	Procedimiento
Color y Apariencia	Perla cristalina, compacta, de color blanco.	Inspección visual
Tiempo de Reconstitución ^a	≤ 120 s	Procedimiento de Control 9110.696
pH	6.8 - 7.2	Procedimiento de Operación Estándar 224-388 ^b
Humedad	≤ 2.0%	Procedimiento de Control 9110.695
Esterilidad	Sin crecimiento	Procedimiento de Control 9110.001
Seguridad General - Cerdo de Guinea ^c	Sin muertes o pérdida de peso o respuestas "no específicas para o esperadas de un producto".	Procedimiento de Control 9110.002
Seguridad General - Ratón de Guinea ^c	Sin muertes o pérdida de peso o respuestas "no específicas para o esperadas de un producto".	Procedimiento de Control 9110.002
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	≥ 29,900 UFP/ml ^d	Procedimiento de Control 9110.551
Revisión de Vial ^e ("Integridad del Cierre")	Hermético	Procedimiento de Operación Estándar 224-208 ^f

^aEl tiempo de reconstitución es determinado utilizando el ensayo de restauración.

^bAnteriormente identificado como Procedimiento de Operación Estándar 160-I-106; cambio administrativo realizado únicamente para llevar registro del # de ID.

^cEl uso de los ensayos de seguridad general concluye con los lotes de estabilidad del 2003 y no será realizado en los lotes manufacturados a partir del 2004.

^dEsta es la potencia mínima durante el tiempo de vida útil que será aplicable al producto comercializado. Este valor ha variado durante el curso de desarrollo de producto y se refleja en los protocolos individuales de estabilidad.

^eEl uso del ensayo de verificación de viales concluye con los lotes de estabilidad del 2003 y no será realizada en los lotes fabricados a partir del 2004.

^fAnteriormente identificada como Procedimiento de Ensayo Estándar 160-I-112; cambio administrativo realizado para llevar registro del # de ID.

8.2.2 Resultados de los Ensayos de Estabilidad

Los datos de estabilidad, análisis y resultados para los lotes de estabilidad del 2003, lotes de desarrollo clínico del 2003, lotes de validación de proceso de 1998 y lotes de desarrollo clínico de 1998-1999 se proporcionan para condiciones de almacenamiento en tiempo real al igual que como condiciones que no se espera que sean encontradas por el producto.

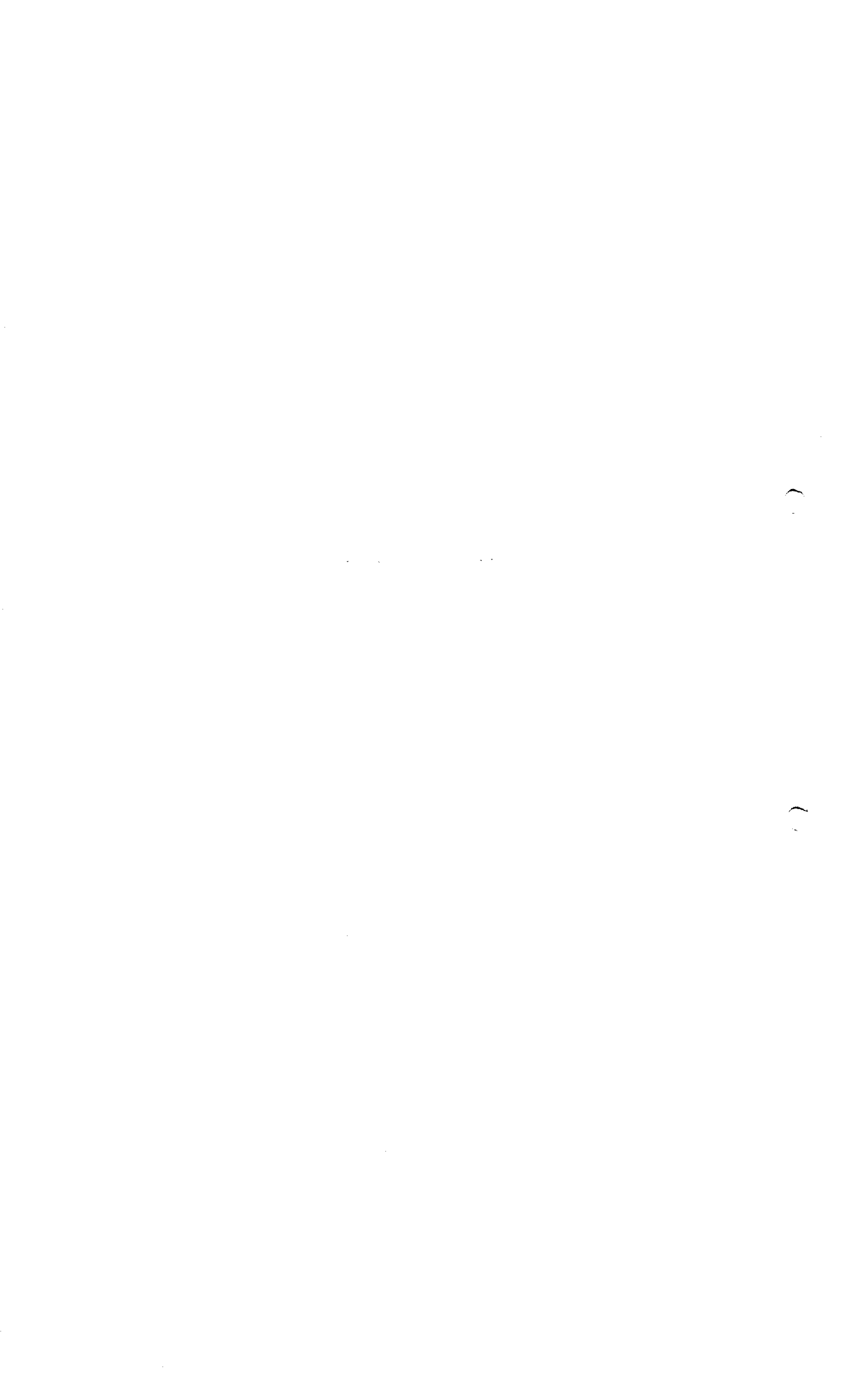
90

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

FANNI 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



8.2.2.1 Condiciones de Almacenamiento en Tiempo Real

Los estudios de estabilidad bajo "condiciones de almacenamiento en tiempo real" reflejan las condiciones de almacenamiento que el producto encontrará entre el momento de medición de la potencia en la liberación y la administración real del producto. Estos resultados son utilizados para definir una especificación de potencia mínima en la liberación del producto que asegurará que el producto cumplirá con la especificación de potencia mínima en la expiración en la vida útil propuesta.

8.2.2.1.1 Almacenamiento a -15 a -25 °C

8.2.2.1.1.1 Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela

Se realizaron estudios de validación con el medicamento almacenado entre -15 a -25 °C para determinar la pérdida de potencia de la vacuna zóster durante el periodo de detención antes de su distribución. Se presentan los datos de estabilidad entre -15 a -25 °C provenientes de los estudios de tres lotes de estabilidad del 2003 (V211HLS005E001 al V211HLS005E003) y tres lotes de validación de proceso de 1998 (0500873 al 0500875). Se calibraron los datos utilizando ya sea un Lote de Estándar de Referencia 0500997 para los lotes de estabilidad o el Lote de Estándar de Referencia 0610246 para los lotes de validación de proceso.

Se utilizaron métodos estadísticos especiales para contabilizar los dos distintos diseños de estudios de estabilidad utilizados para los lotes mencionados anteriormente. Debido al pesaje desigual de los datos y estimados de pendientes ocasionados por las diferencias entre los diseños, los datos de estos diseños no pudieron ser comparados y recolectados utilizando métodos de análisis estándares. Estas diferencias de diseño fueron acomodadas al analizar los datos dentro de cada diseño (ver 8.2.2.1.1.1.1 y 8.2.2.1.1.1.2) después se utilizó una ensayo de heterogeneidad de chi-cuadrada para comparar y combinar las pendientes recolectadas y los errores estándares en los diseños para el análisis de estabilidad entre -15 a -25 °C (8.2.2.1.1.1.3)

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



8.2.1.1.1.1 Análisis de los Lotes de Estabilidad (Diseño de Ensayos Agrupados)

Se evaluaron tres lotes de estabilidad del 2003 (V211HLS005E001 al V211HLS005E003) con respecto a estabilidad entre -15 a -25 °C. Las ensayos de potencia fueron realizadas al retirar a las muestras en los periodos seleccionados, almacenándolas después bajo las mejores condiciones de casos para estabilidad del producto (-60 a -80 °C). En los intervalos seleccionados (por ejemplo, 12, 18 y 30 meses), se sometieron muestras de varios periodos para las ensayos concomitantes en el mismo grupo de ensayo. Los intervalos se muestran en las Tablas 38, 40 y 42. El propósito de esta estrategia es el de mejorar la exactitud en el cálculo de relación de decaimiento de la potencia. El probar varios intervalos juntos (en las mismas corridas de ensayos) mejora el cálculo de relación de pérdida al reducir la variabilidad de ensayo-a-ensayo en las determinaciones de potencia. Para el análisis de este diseño después de 12 meses, se realizó regresión lineal sobre las corridas de ensayo de potencia individuales, con cada corrida de ensayo que tenía su propia intersección y después se determinó una pendiente con datos recolectados en las corridas.

El análisis de varianza realizado sobre los lotes de estabilidad del 2003 a -15 a -25 °C no mostró evidencia estadísticamente significativa de falta de paralelismo debido al lote interno replicado ($p = 0.768, 0.359, 0.294$, respectivamente) o debido al lote ($p = 0.379$). Debido a la falta de evidencia de no-paralelismo, se recolectaron datos de las corridas y de los lotes para calcular la proporción de degradación a -15 a -25 °C. Para este estudio, la pendiente recolectada de los lotes combinados es de $-0.00219 \ln \text{ UFP por mes}$ (error estándar (SE): $0.00421 \ln \text{ en UFP por mes}$). Este resultado se combinó con resultados de los análisis de los lotes de validación de proceso de 1998 para calcular la relación de degradación del producto almacenado a -15 a -25 °C.

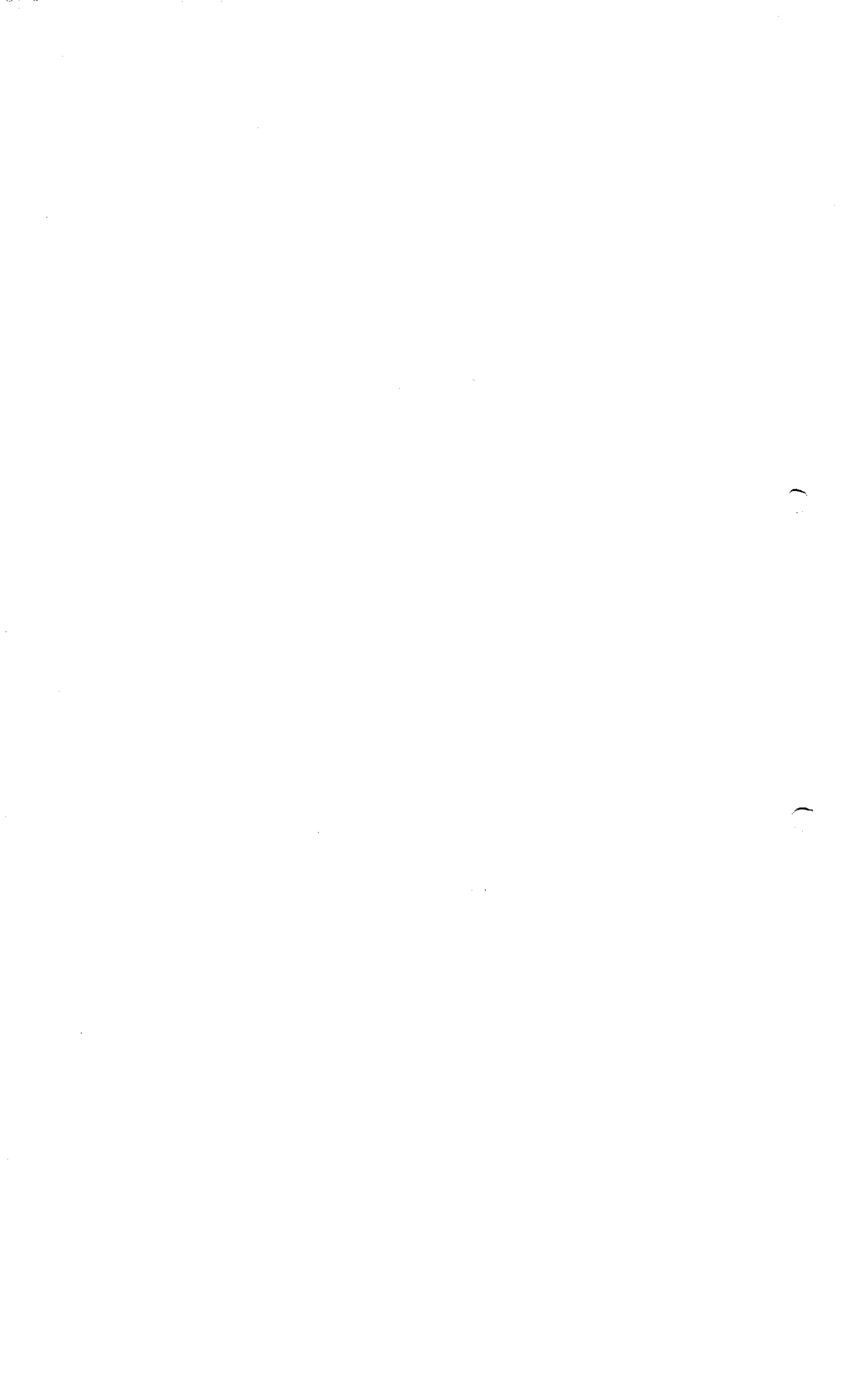
Los datos de la titulación del grado infeccioso de la varicela (potencia) de estos estudios se proporcionan en la Figura 11. Estos datos se calibraron utilizando el Lote de Estándar de Referencia 0500997.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

92 Farm. MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

8.2.1.1.1.2 Análisis de los Lotes de Validación de Proceso (Diseño del Promedio de los Tiempos)

Se evaluaron tres lotes de validación de proceso de 1998 (del 0500873 al 0500875) para estabilidad a -15 a -25 °C. Los resultados en cada tiempo fueron promediados antes del análisis para preservar la independencia entre las mediciones de potencia y después se utilizó regresión lineal para calcular la pendiente y el error estándar.

El análisis de varianza realizado en los lotes de validación de proceso de 1998 a -15 a -25 °C no mostró evidencia estadísticamente significativa de la falta de paralelismo debida al lote ($p = 0.755$). Debido a la falta de evidencia de no paralelismo, los datos fueron recolectados en los lotes para calcular la proporción de degradación entre -15 a -25 °C. Para este estudio, la pendiente recolectada de los lotes combinados es de -0.00989 ln UFP por mes (SE: 0.00692 ln UFP por mes). Este resultado se combinó con los resultados de los análisis de otros tres lotes para calcular la relación de degradación del producto almacenado entre -15 a -25 °C.

Los datos de titulación (potencia) del grado infeccioso de la varicela provenientes de estos estudios se presentan en la Figura 12. Estos datos fueron calibrados utilizando el Lote de Estándar de Referencia 0610246.

8.2.1.1.1.3 Análisis de las Pendientes Recolectadas de los Diseños de Estabilidad

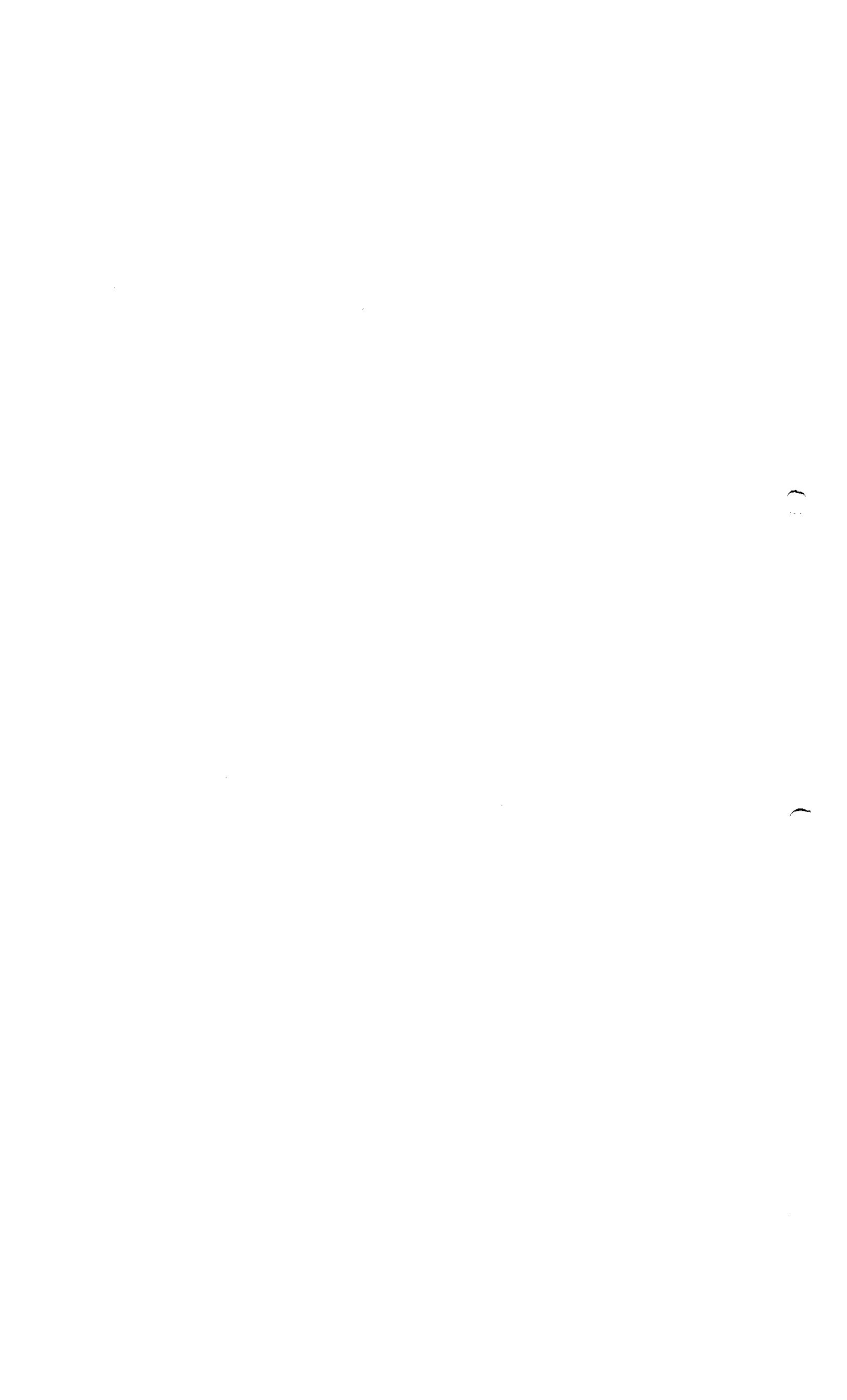
Se utilizó un ensayo de heterogeneidad de chi-cuadrada para comparar y combinar las pendientes recolectadas y los errores estándares en los diseños para estabilidad a -15 a -25 °C. Puesto que la ensayo de chi-cuadrada mostró heterogeneidad entre los cálculos de las pendientes para esta condición de almacenamiento ($p = 0.342$), el cálculo de la pendiente de degradación y del error estándar recolectados utilizó un método adecuado para combinar pendientes homogéneas. La pendiente recolectada proveniente de los lotes combinados es de -0.00427 ln UFP por mes (SE: 0.00360 ln UFP por mes). Esto es equivalente al cambio de potencia de aproximadamente -0.43% por mes con un intervalo de confianza asociado de 95% (CI) de -1.13% a +0.28% por mes.

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

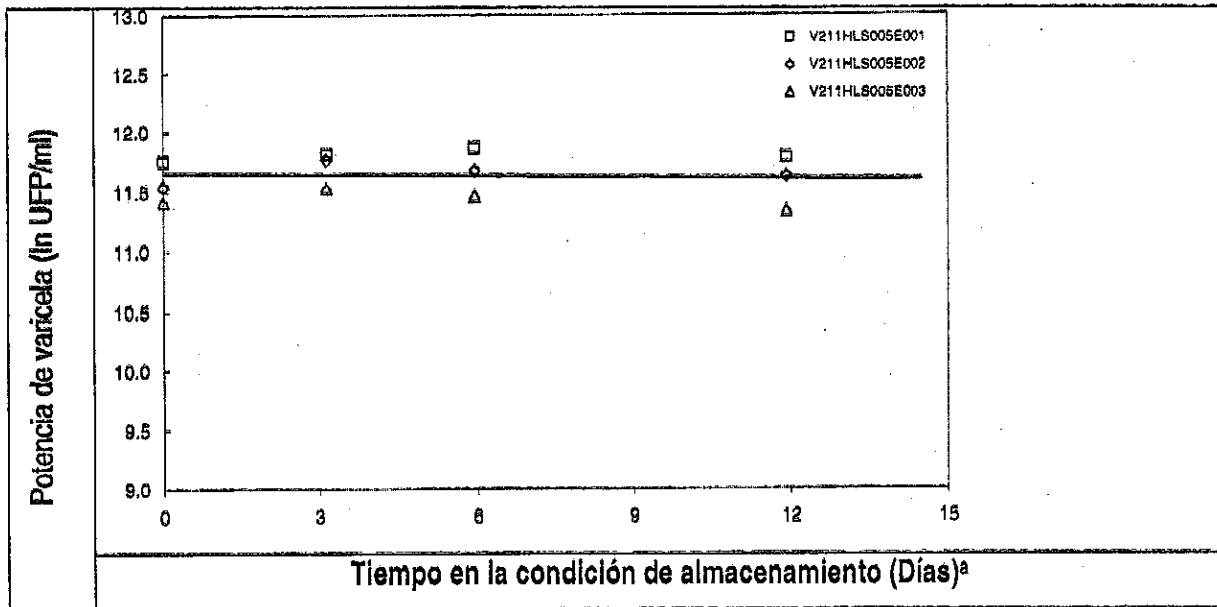


**Figura 11: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Estabilidad del 2003
 V211HLS005E001 a V211HLS005E003 contra el Tiempo de Almacenamiento entre -15 a -25 °C**

El tiempo que pasó entre -15 a -25 °C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que comprenden a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote de Estándar de Referencia 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los seis lotes estudiados entre -15 a -25 °C.

Lotes de estabilidad formales del 2003, -20 °C (probados después de 12 meses)

V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS0053003



^aCada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 13 meses a -70 °C antes de ser probado. Se sometieron muestras que representan los tiempos entre -15 a -25 °C en 12 meses para ensayos conjuntas (Tabla 38,40 y 42).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

94
 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

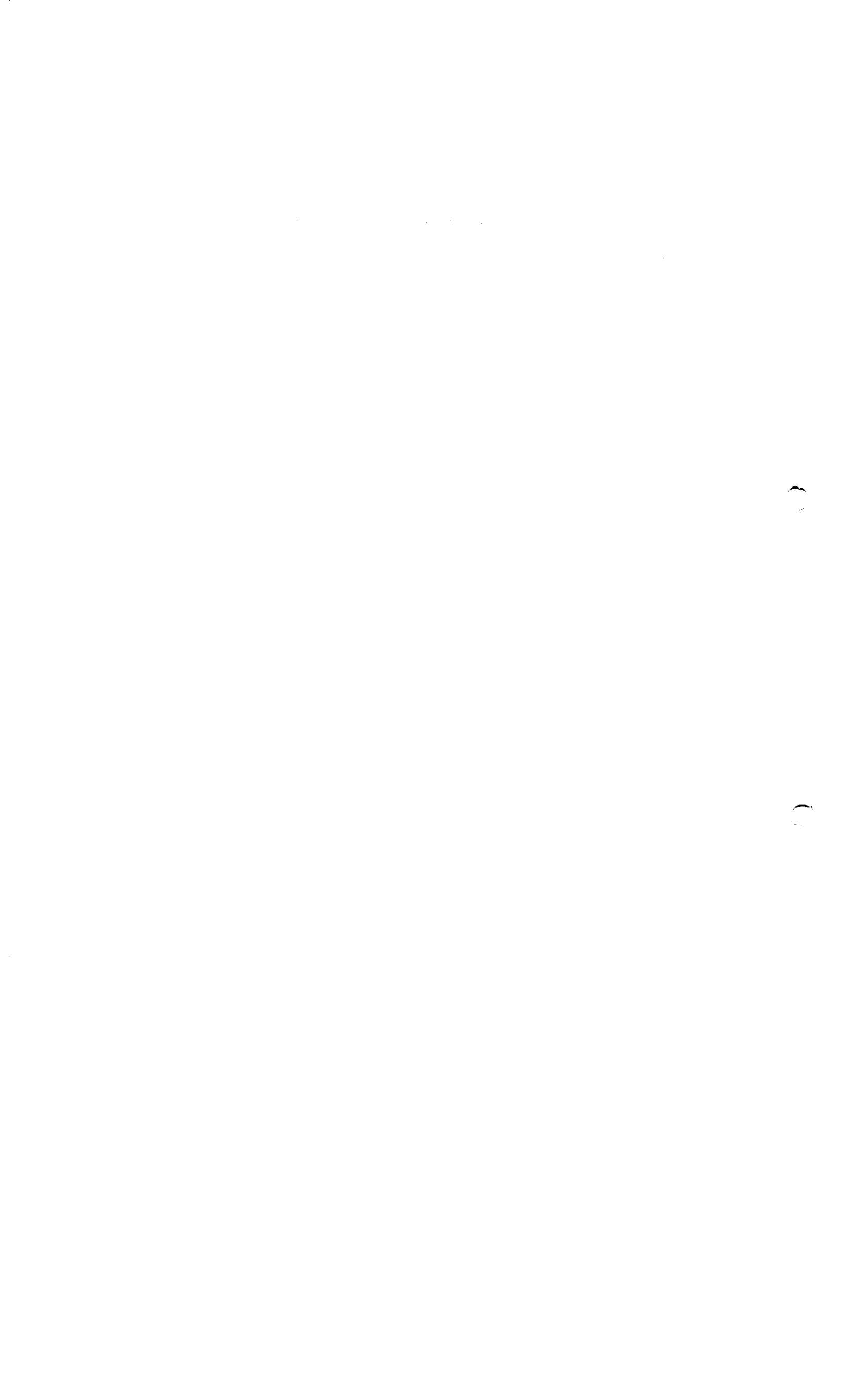
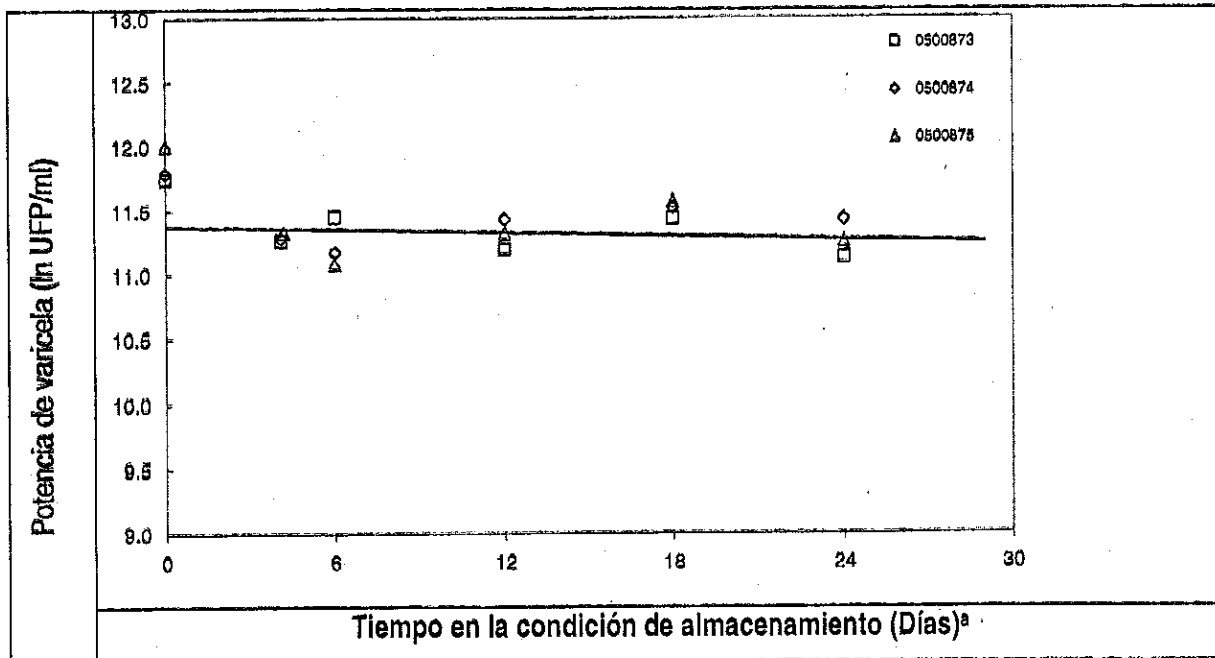


Figura 12: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Validación de Proceso de 1998 0500873 a 0500875 contra el Tiempo de Almacenamiento entre -15 a -25 °C

El tiempo que pasó entre -15 a -25 °C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que comprenden a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote de Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los seis lotes estudiados entre -15 a -25 °C.

Lotes de validación de proceso de 1998, -20 °C
0500873, 0500874, 0500875



^aCada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 5 meses a -70 °C antes de ser probado.

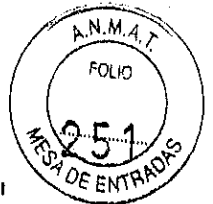
MERCK SHARP & DOHME ARG INC

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

10

11



8.2.1.1.2 Resumen Tabular de Todos los Resultados de Ensayos de Estabilidad

8.2.1.1.2.1 Ensayos sobre las Muestras entre -15 a -25 °C

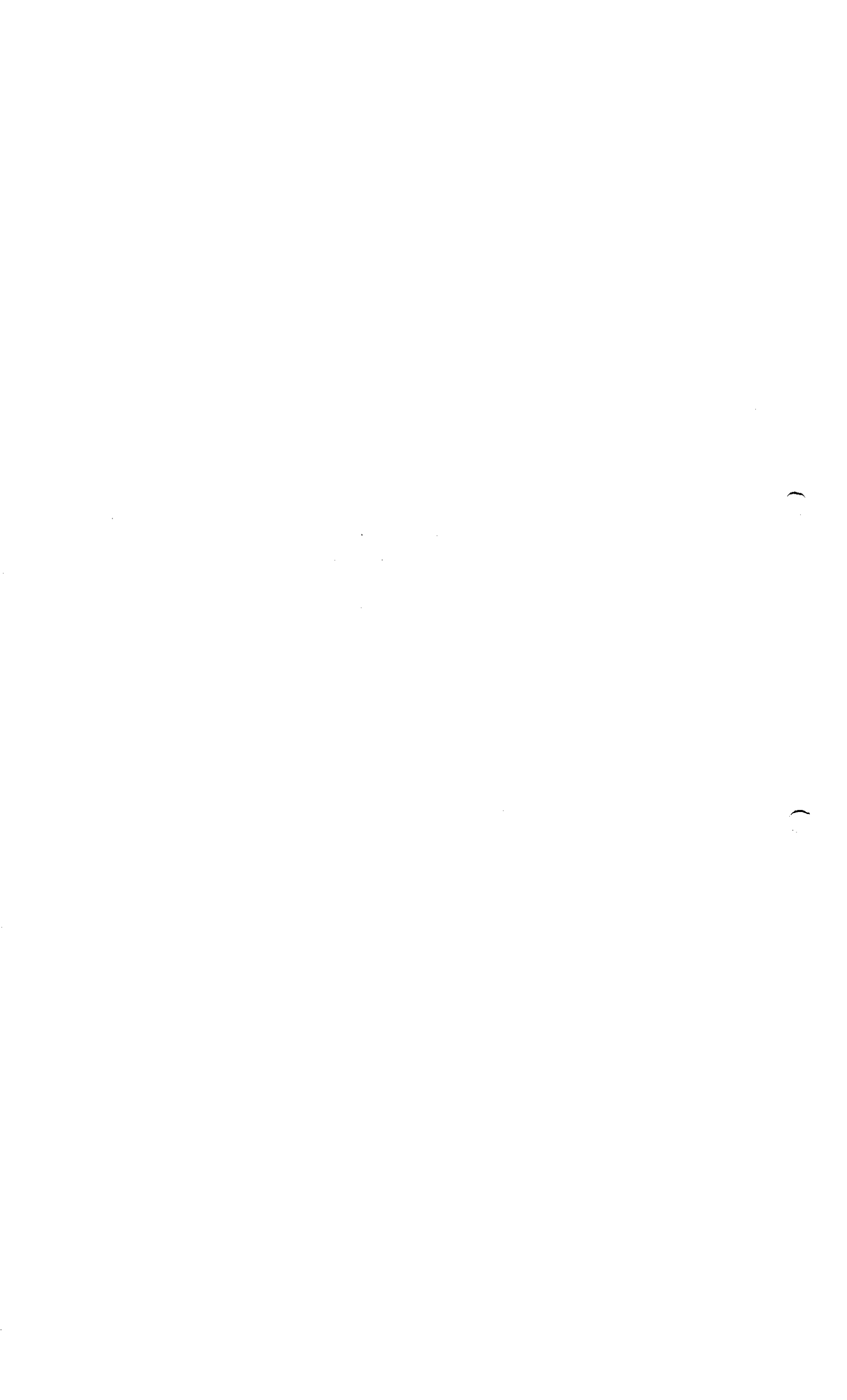
Las Tabla 37 a 45 proporcionan resúmenes de todos los ensayos de estabilidad para la vacuna almacenada entre -15 a -25 ° C. Estos resúmenes incluyen tres lotes de estabilidad del 2003 con 12 meses de datos y tres lotes de validación de proceso de 1998 con 24 meses de datos disponibles. Excepto por lo notado, cada resultado de potencia representa una media geométrica de ocho o más replicados de un periodo dado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
96 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



**Tabla 37: Resultados para Lote de Estabilidad del 2003 V211HLS005E001
 Almacenado entre -15 a -25 °C -- Parámetros Físicos y Químicos**

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados después del Almacenamiento entre -15 a -25 °C (meses)									
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y Apariencia (Perlas cristalinas, compactas de color blanco)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	ASP ^b	ASP	ASP		
Tiempo de Reconstitución^c (≤ 120 s)	10 s	10 s	10 s	10 s	10 s	ASP	ASP	ASP		
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.0%	0.9%	NP	0.8%	ASP	ASP	ASP		
pH (6.8 - 7.2)	7.0	NP ^d	7.0	NP	7.0	ASP	ASP	ASP		
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ASP		
Verificación del Vial ("Integridad del Cierre") (Hermético)	NP	NP	NP	NP	Hermético	NP	NP	ASP		

^aLa titulación del grado infeccioso de la varicela no se realizó debido al formato "agrupado" para este ensayo. Los datos de este ensayo pueden ser consultados en [Tabla 3.2.P.8.3-zóster.26].

^bASP: A Ser Probado
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

^cEl tiempo de reconstitución es determinado utilizando el ensayo de restauración.

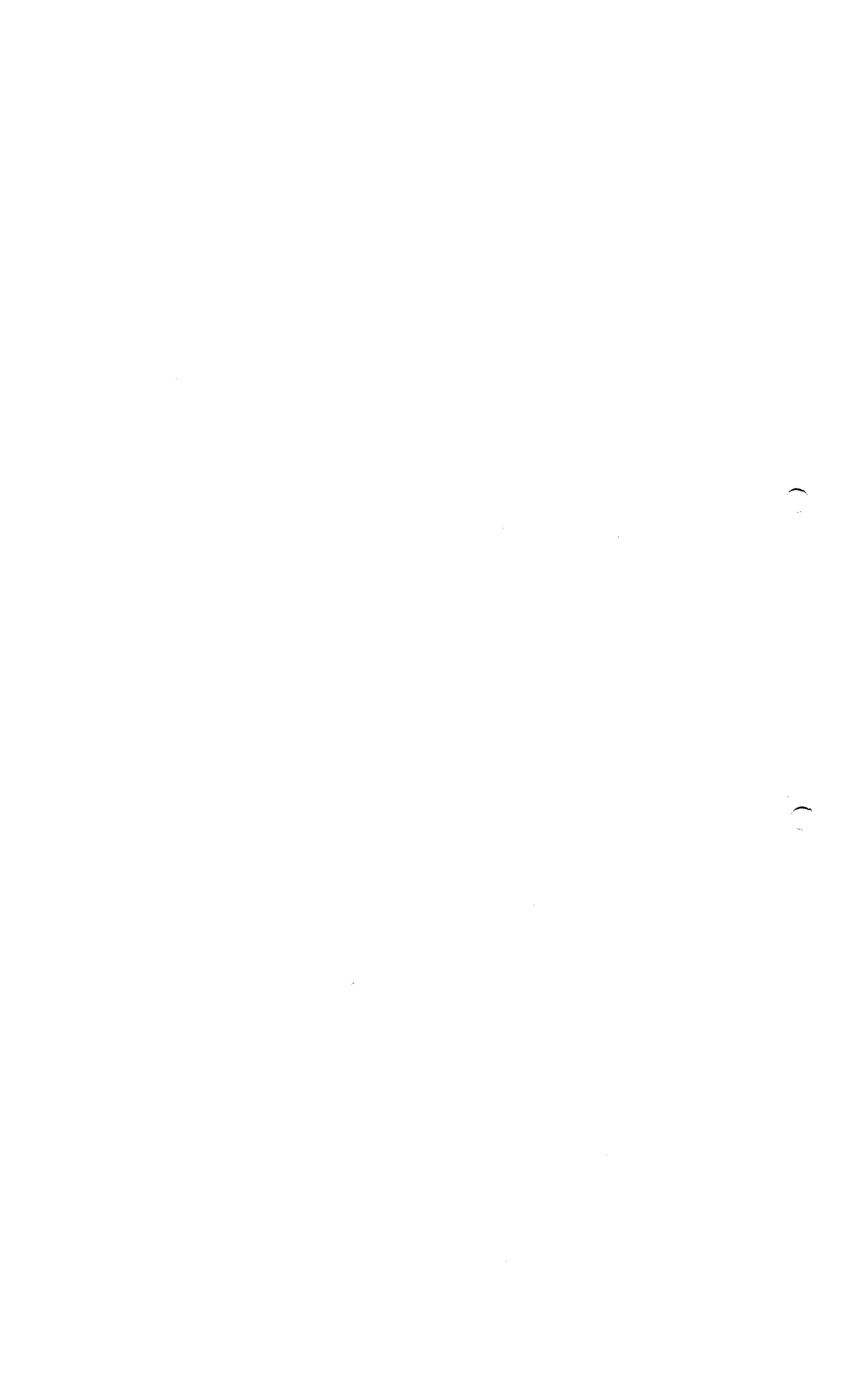
^dNP: No Probado

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





**Tabla 38: Resultados para Lote de Estabilidad del 2003 V21HLS005E001
Almacenado entre -15 a -25 °C – Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela**

Ensayo (Especificación)	Resultado después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (h) ^a			
Ensayos en Grupo Después de 12 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C				
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	12 meses a -70 °C	3 meses entre -15 a -25 °C	6 meses entre -15 a -25 °C	12 meses entre -15 a -25 °C
(≥ 40,000 UFP/ml) ^b	127,000	9 meses a -70 °C 134,000	6 meses a -70 °C 142,000	0 meses a -70 °C 131,000
Ensayos en Grupo Después de 18 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C				
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	18 meses a -70 °C	12 meses entre -15 a -25 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	18 meses entre -15 a -25 °C
(≥ 40,000 UFP/ml)	ASP ^c	6 meses a -70 °C ASP	0 meses a -70 °C ASP	0 meses a -70 °C ASP
Ensayos en Grupo Después de 30 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C				
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	30 meses a -70 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	30 meses entre -15 a -25 °C	30 meses entre -15 a -25 °C
(≥ 40,000 UFP/ml)	ASP	12 meses a -70 °C ASP	0 meses a -70 °C ASP	0 meses a -70 °C ASP

^aLos resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 0500997.

^bEsta especificación es aplicable al estándar en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individual. UFP es la abreviación de Unidades Formadoras de Placa.

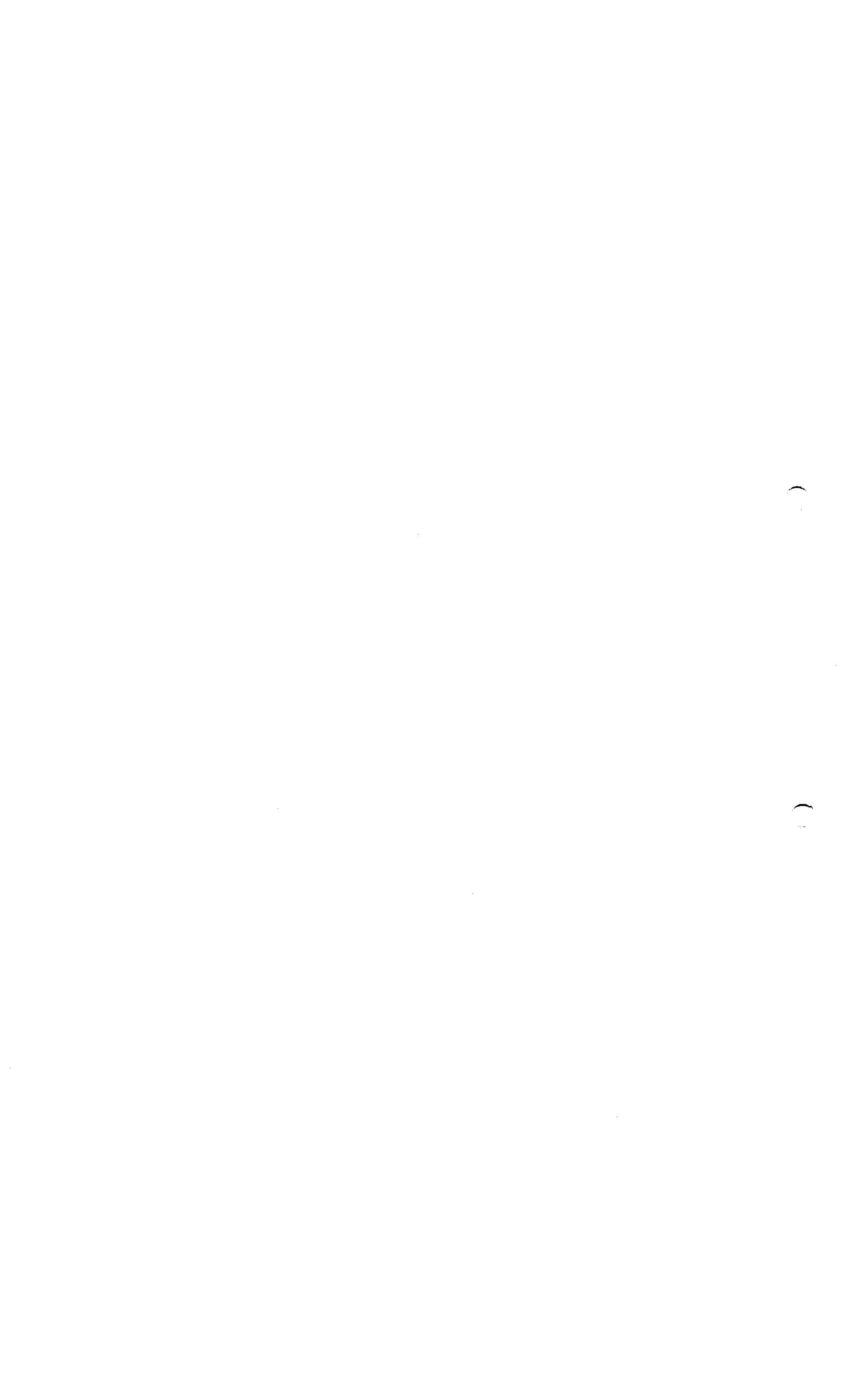
^cASP: A Ser Probada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

(Signature)
FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.625



**Tabla 39: Resultados para Lote de Estabilidad del 2003 V211HLS005E002
Almacenado entre -15 a -25 °C -- Parámetros Físicos y Químicos**

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados después del llenado (meses)									
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Color y Apariencia (Perlas cristalinas, compactas de color blanco)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	ASP ^b	ASP	ASP		ASP
Tiempo de Reconstitución ^c (≤ 120 s)	10 s	10 s	10 s	10 s	10 s	ASP	ASP	ASP		ASP
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.0%	0.9%	NP ^d	0.8%	ASP	ASP	ASP		ASP
pH (6.8 - 7.2)	7.0	NP	7.0	NP	7.0	ASP	ASP	ASP		ASP
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP		ASP
Verificación del Vial ("Integridad del Cierre") (Hermético)	NP	NP	NP	NP	Hermético	NP	NP	NP		ASP

^aLa titulación del grado infeccioso de la varicela no se enlistó debido al formato "agrupado" para este ensayo. Los datos de este ensayo pueden ser consultados en [Tabla 3.2.P.8.3-zúster.28].

^bASP: A Ser Probado

^cEl tiempo de reconstitución es determinado utilizando el ensayo de restauración.

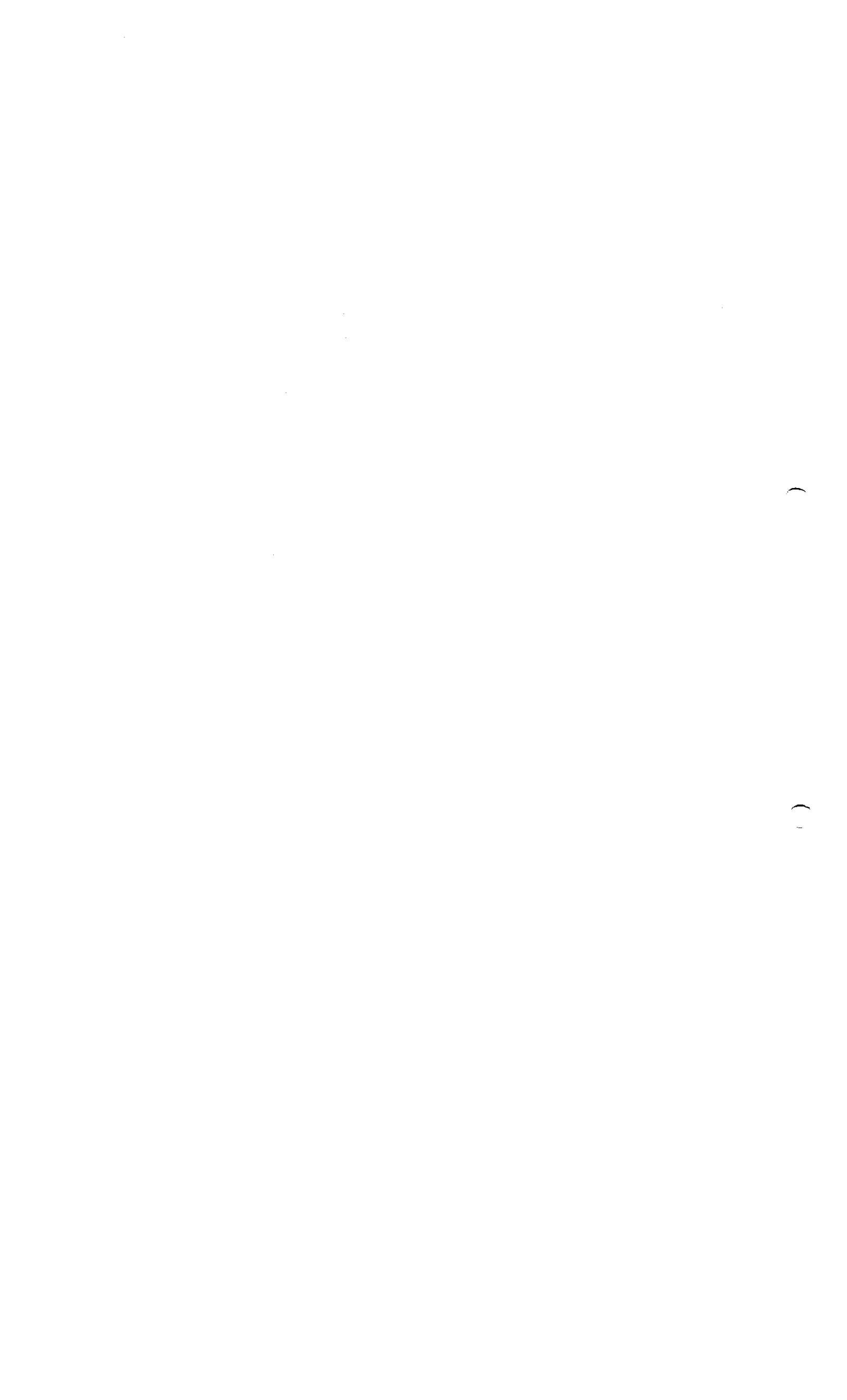
^dNP: No Probado

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

Fam. MARIA CECILIA SAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374





**Tabla 40: Resultados para Lote de Estabilidad del 2003 V211HLS005E002
Almacenado entre -15 a -25 °C – Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela**

Ensayo (Especificación)	Resultado después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (h) ^a				
	Ensayos en Grupo Después de 12 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C				
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela ≥ 40,000 UFP/ml) ^b	12 meses a -70 °C	3 meses entre -15 a -25 °C	6 meses entre -15 a -25 °C	12 meses entre -15 a -25 °C	0 meses a -70 °C
	103,000	9 meses a -70 °C	6 meses a -70 °C	117,000	111,000
Ensayos en Grupo Después de 18 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C					
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela ≥ 40,000 UFP/ml)	18 meses a -70 °C	12 meses entre -15 a -25 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	0 meses a -70 °C
	ASP ^c	6 meses a -70 °C	ASP	ASP	ASP
Ensayos en Grupo Después de 30 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C					
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela ≥ 40,000 UFP/ml)	30 meses a -70 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	18 meses entre -15 a -25 °C	30 meses entre -15 a -25 °C	0 meses a -70 °C
	ASP	12 meses a -70 °C	ASP	ASP	ASP

^a Los resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 05000997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individual. UFP es la abreviación de Unidades Formadoras de Placa.

^c ASP: A Ser Probada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

100
FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 11.525

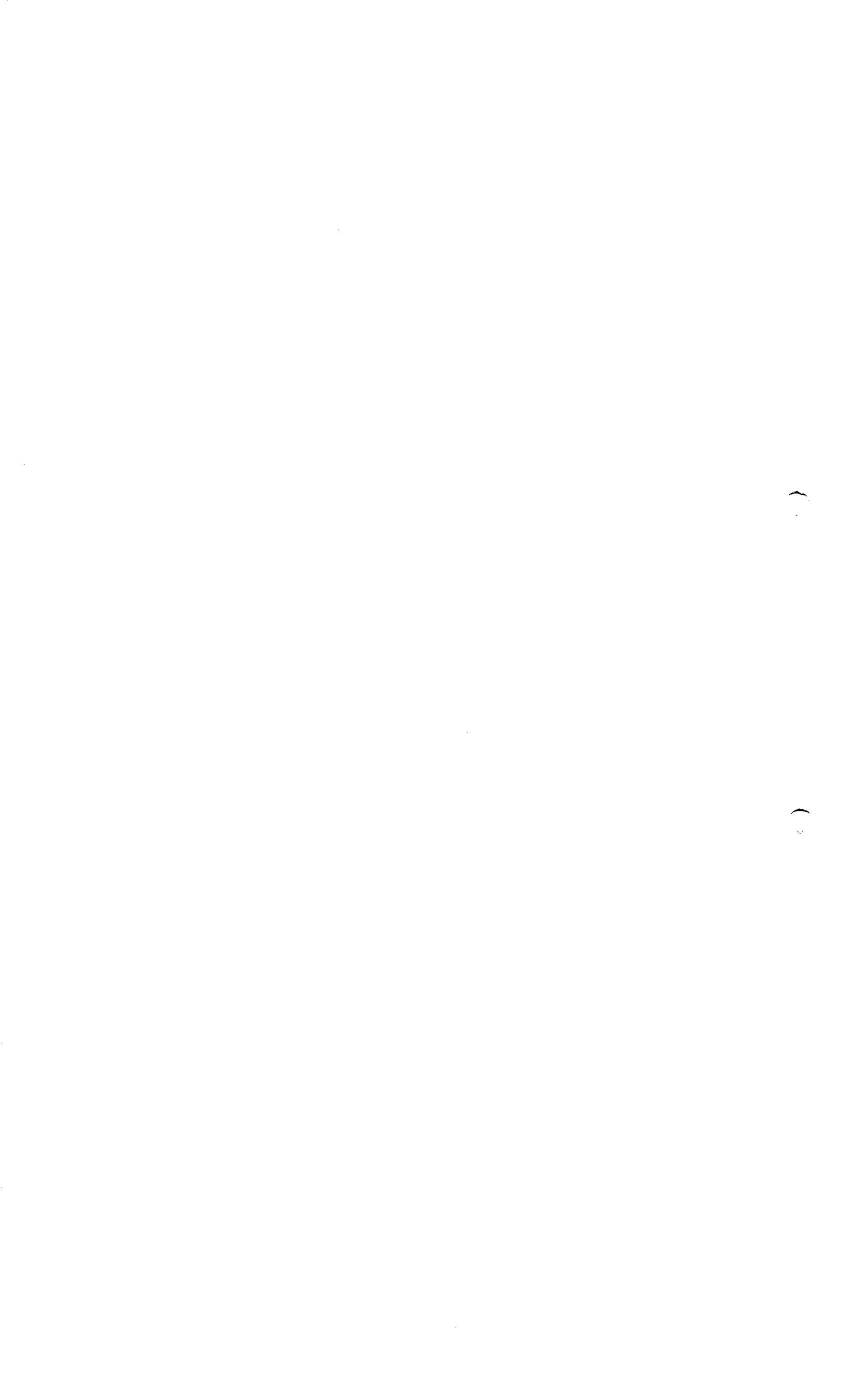


Tabla 41: Resultados de Estabilidad para Lote de Estabilidad del 2003 V211HLS005E003
Almacenado entre -15 a -25 °C – Parámetros Físicos y Químicos

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados después del llenado (meses)							
	Resultado Inicial	3	6	9	12	18	24	30
Color y Apariencia (Perlas cristalinas, compactas de color blanco)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	ASP ^b	ASP	ASP
Tiempo de Reconstitución ^c (≤ 120 s)	10 s	10 s	10 s	10 s	10 s	ASP	ASP	ASP
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.1%	0.9%	NP ^d	1.0%	ASP	ASP	ASP
pH (6.8 – 7.2)	6.9	NP	6.9	NP	7.0	ASP	ASP	ASP
Esterilidad (Sin crecimiento)	Sin crecimiento	NP	NP	NP	NP	NP	NP	ASP
Verificación del Vial ("Integridad del Cierre") (Hermético)	NP	NP	NP	NP	Hermético	NP	NP	ASP

^aLa titulación del grado infeccioso de la varicela no se enlistó debido al formato "agrupado" para este ensayo. Los datos de esta ensayo pueden ser consultados en [Tabla 3.2 P.B.3-zóster.30].

^bASP: A Ser Probado

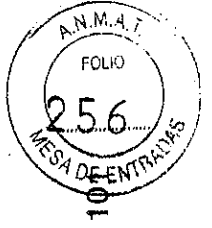
^cEl tiempo de reconstitución es determinado utilizando el ensayo de restauración.

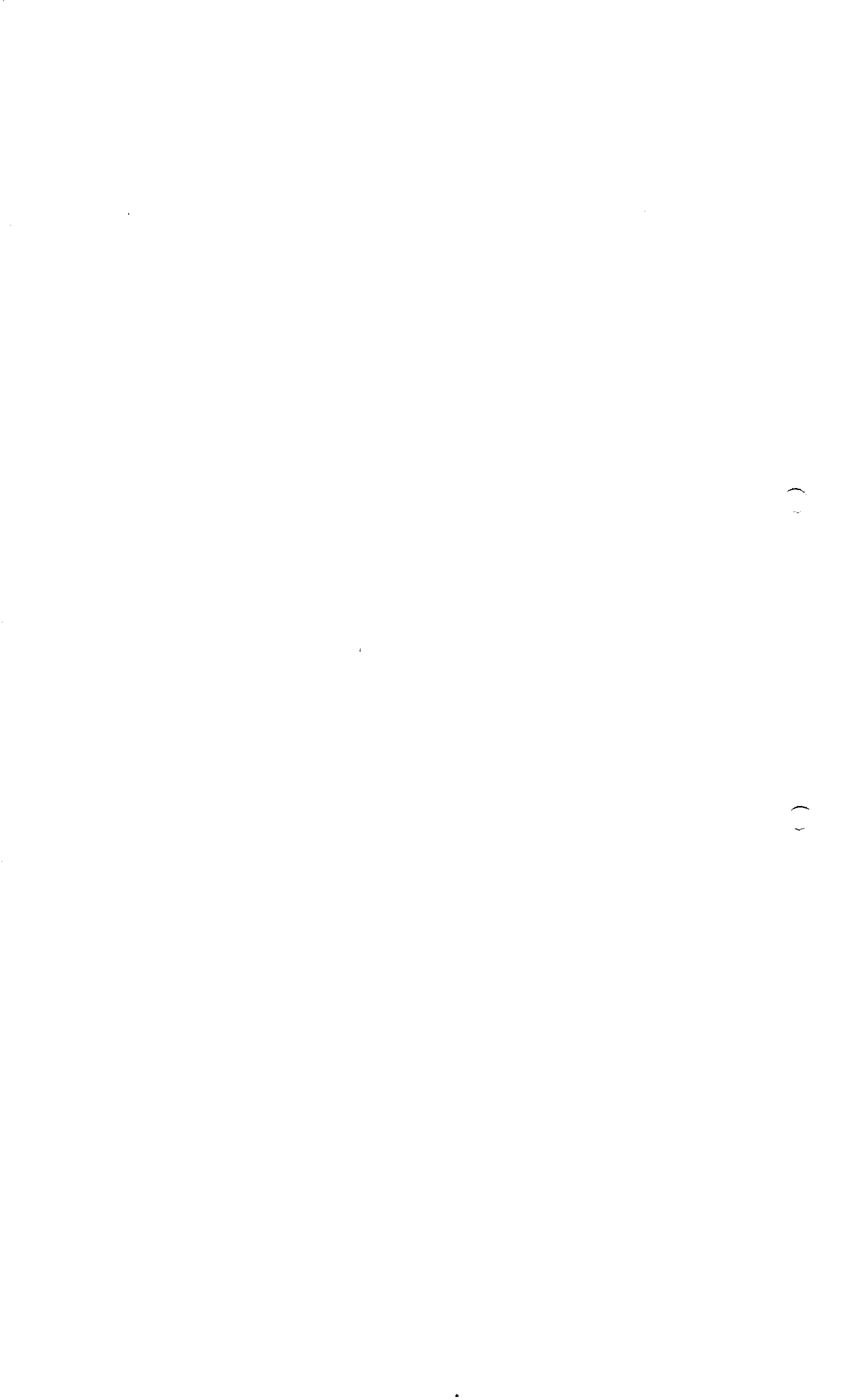
^dNP: No Probado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 F. AMM. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 17574

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRÍGUEZ
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.528





**Tabla 42: Resultados de Estabilidad para Lote de Estabilidad del 2003 V211HLS005E003
Almacenado entre -15 a -25 °C – Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela**

Ensayo (Especificación)		Resultado después del Almacenamiento en las Condiciones Indicadas (h) ^a			
		Ensayos en Grupo Después de 12 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C			
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	≥ 40,000 UFP/ml) ^b	12 meses a -70 °C	3 meses entre -15 a -25 °C 9 meses a -70 °C	6 meses entre -15 a -25 °C 6 meses a -70 °C	12 meses entre -15 a -25 °C 0 meses a -70 °C
		90,800	101,000	97,700	82,900
		Ensayos en Grupo Después de 18 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C			
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	≥ 40,000 UFP/ml)	18 meses a -70 °C	12 meses entre -15 a -25 °C 6 meses a -70 °C	18 meses entre -15 a -25 °C 0 meses a -70 °C	ASP
		ASP ^c	ASP	ASP	ASP
		Ensayos en Grupo Después de 30 meses de Almacenamiento entre -15 a -25 °C			
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela	≥ 40,000 UFP/ml)	30 meses a -70 °C	18 meses entre -15 a -25 °C 12 meses a -70 °C	30 meses entre -15 a -25 °C 0 meses a -70 °C	ASP
		ASP	ASP	ASP	ASP

^a Los resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individual. UFP es la abreviatura de Unidades Formadoras de Placa.

^c ASP: A Ser Probada

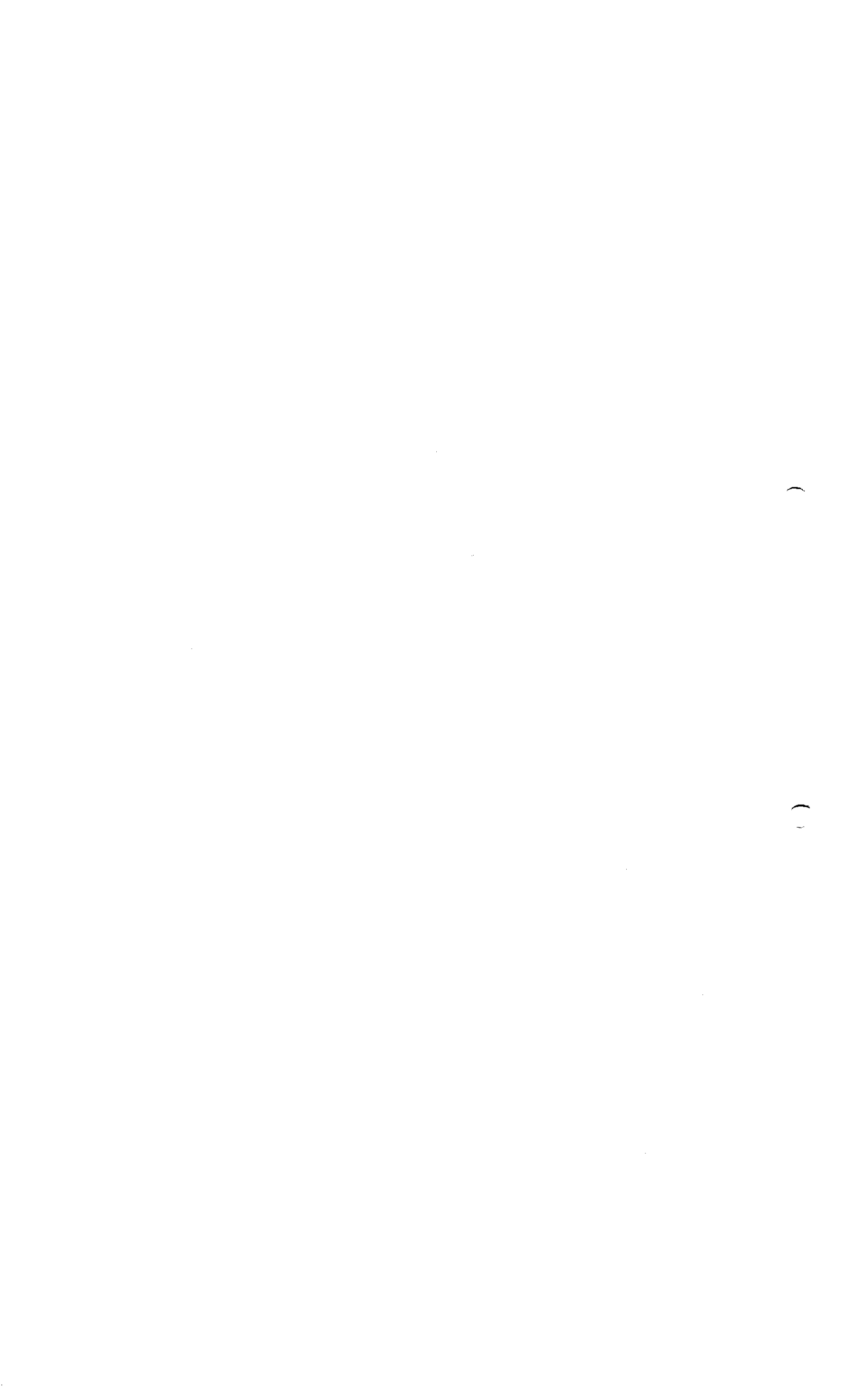
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.335





**Tabla 43: Resultados de Estabilidad para el Lote de Validación de Proceso de 1998 0500873
Almacenado entre -15 a -25 °C**

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados Después del Llenado (meses)					
	Resultado Inicial	3	6	12	18	24
Color y Apariencia <i>(Perlas cristalinas, compactas de color blanco)</i>	Cumple	NP ^b	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela^a <i>(Para información UFP/ml)^c</i>	126,000	78,200	94,200	73,100	92,700	68,300

^aLos resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 0610246.

^bNo Probada

^cEsta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individual. UFP es la abreviación de Unidades Formadoras de Placa.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA BEGILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR ALCERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.625



**Tabla 44: Resultados de Estabilidad para el Lote de Validación de Proceso de 1998 0500874
 Almacenado entre -15 a -25 °C**

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados Después del Llenado (meses)					
	Resultado Inicial	3	6	12	18	24
Color y Apariencia (Perlas cristalinas, compactas de color blanco)	Cumple	NP ^b	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela^a (Para Información UFP/ml) ^c	132,000	79,900	71,300	91,900	100,000	91,600

^aLos resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 0610246.

^bNo Probada

^cEsta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad Individual. UFP es la abreviación de Unidades Formadoras de Placa.

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





**Tabla 45: Resultados de Estabilidad para el Lote de Validación de Proceso de 1998 0500875
 Almacenado entre -15 a -25 °C**

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados Después del Llenado (meses)					
	Resultado Inicial	3	6	12	18	24
Color y Apariencia (Perlas cristalinas, compactas de color blanco)	Cumple	NP ^b	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela^a (Para información UFP/m) ^c	183,000	83,700	65,100	83,000	106,000	77,500

^aLos resultados de la titulación del grado infeccioso de la varicela son medias geométricas de ocho o más réplicas excepto cuando se indique lo contrario. Cada réplica está calibrada con el Lote de Estándar de Referencia 0610246.

^bNo Probada

^cEsta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercializado. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individual. UFP es la abreviación de Unidades Formadoras de Placa.

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

