



**8.2.2.1.2 Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

**8.2.2.1.2.1 Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela**

Se realizaron estudios de estabilidad con almacenado a -15 °C (sin escarcha) para determinar el perfil de estabilidad para la vacuna zóster cuando se mantiene en la condición de almacenamiento recomendada. Se presentan los datos de estabilidad a -15 °C (sin escarcha) de estudios de tres lotes de estabilidad del 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003), dos lotes de desarrollo clínico del 2003 (BWO035000004 y BWO035000005) y tres lotes de validación de proceso de 1998 (0500873 al 0500875). Una porción de los lotes de validación de proceso de 1998 también fue almacenada durante 24 meses entre -15 a -25 °C antes de ser estudiada a -15 °C (sin escarcha). Este estudio fue realizado debido a que el almacenamiento a largo plazo entre -15 a -25 °C antes del almacenamiento a -15 °C (sin escarcha) fue anticipado para el producto. Otra porción de los lotes de validación se incubó durante tres meses a 2-8 °C antes de ser estudiada a -15 °C (sin escarcha). Este estudio imitó el tratamiento de los lotes de desarrollo clínico "envejecidos" que fueron almacenados a 2-8 °C durante 3 meses antes de su uso clínico. También se presentan los datos de estabilidad a -15 °C (sin escarcha) de los estudios del lote de desarrollo clínico envejecidos de 1999 (0500991), los lotes de desarrollo clínico de 1998 (0500823 al 0500825) y los lotes de desarrollo clínico envejecidos de 1998 (0500853, 0500854, 0500855).

Se proporcionan datos adicionales de soporte de un estudio a -15 °C (sin escarcha) del lote de desarrollo clínico de 1 ml del 2003 (BWO035000002). Este lote se llenó a un volumen (1.0 ml), el cuál es atípico para la vacuna zóster (normalmente 0.7 ml). Este lote representa una aproximación modificada a la manufacturación del producto, utilizada para obtener una potencia mayor para evaluación clínica y por lo tanto no refleja directamente al producto comercializado.

Los datos se calibraron ya sea usando un Lote Estándar de Referencia 0500997 para los lotes de estabilidad del 2003 y los lotes de desarrollo clínico del 2003 o el Lote Estándar de Referencia 0610246 para los demás lotes.

Se utilizaron métodos estadísticos especiales para contabilizar los tres diseños diferentes de estudios de estabilidad utilizados para los lotes anteriormente nombrados. Debido al pesaje desigual de los datos y los cálculos de pendientes ocasionados por los tres diseños diferentes, los datos de

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

106

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12372

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51520



estos diseños no pudieron ser comparados y recolectados utilizando los métodos de análisis estándares. Estas diferencias de diseño fueron acomodadas al analizar a los datos dentro de cada diseño.

#### 8.2.2.1.2.1.1 Análisis de los Lotes de Estabilidad del 2003 (Diseño de Ensayos Agrupadas)

Se evaluaron tres lotes de estabilidad del 2003 (V211HLS005E001 al V211HLS005E003) con respecto a estabilidad a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha). Para este estudio, las ensayos de potencia son realizadas al retirar las muestras en los tiempos elegidos, almacenándolas después bajo la mejor condición de caso para estabilidad del producto ( $-60$  a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). En los intervalos elegidos (por ejemplo, 12, 18 y 30 meses), se sometieron muestras de varios tiempos para las ensayos simultáneas en el mismo grupo de ensayo. El propósito de esta estrategia es el mejorar la exactitud en el cálculo en la relación de decaimiento de la potencia. Al probar varios tiempos juntos (en las mismas corridas de ensayo) mejora el cálculo de la relación de pérdida al reducir la variabilidad de ensayo a ensayo en las determinaciones de potencia. Para análisis de este diseño después de 12 meses, se realizó la regresión lineal sobre las corridas de ensayo de potencia individuales, con cada corrida de ensayo teniendo su propia intercepción y después una pendiente recolectada se calculó en las corridas.

El análisis de varianza realizado sobre los lotes de estabilidad del 2003 a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) no mostró evidencia estadísticamente significativa de la falta de paralelismo debido a corridas de ensayos dentro del lote ( $p = 0.775, 0.547, 0.056$ , respectivamente) o debido al lote ( $p = 0.654$ ). Debido a la falta de evidencia de no paralelismo, los datos fueron recolectados en las corridas de los ensayos y en los lotes para calcular la relación de degradación a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha). Para este estudio, la pendiente recolectada de los lotes combinados es  $-0.00469$  ln UFP por mes (SE:  $0.00360$  ln UFP por mes). Este resultado fue combinado con los resultados de los análisis de otros 12 lotes para calcular la relación de degradación del producto almacenado a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha).

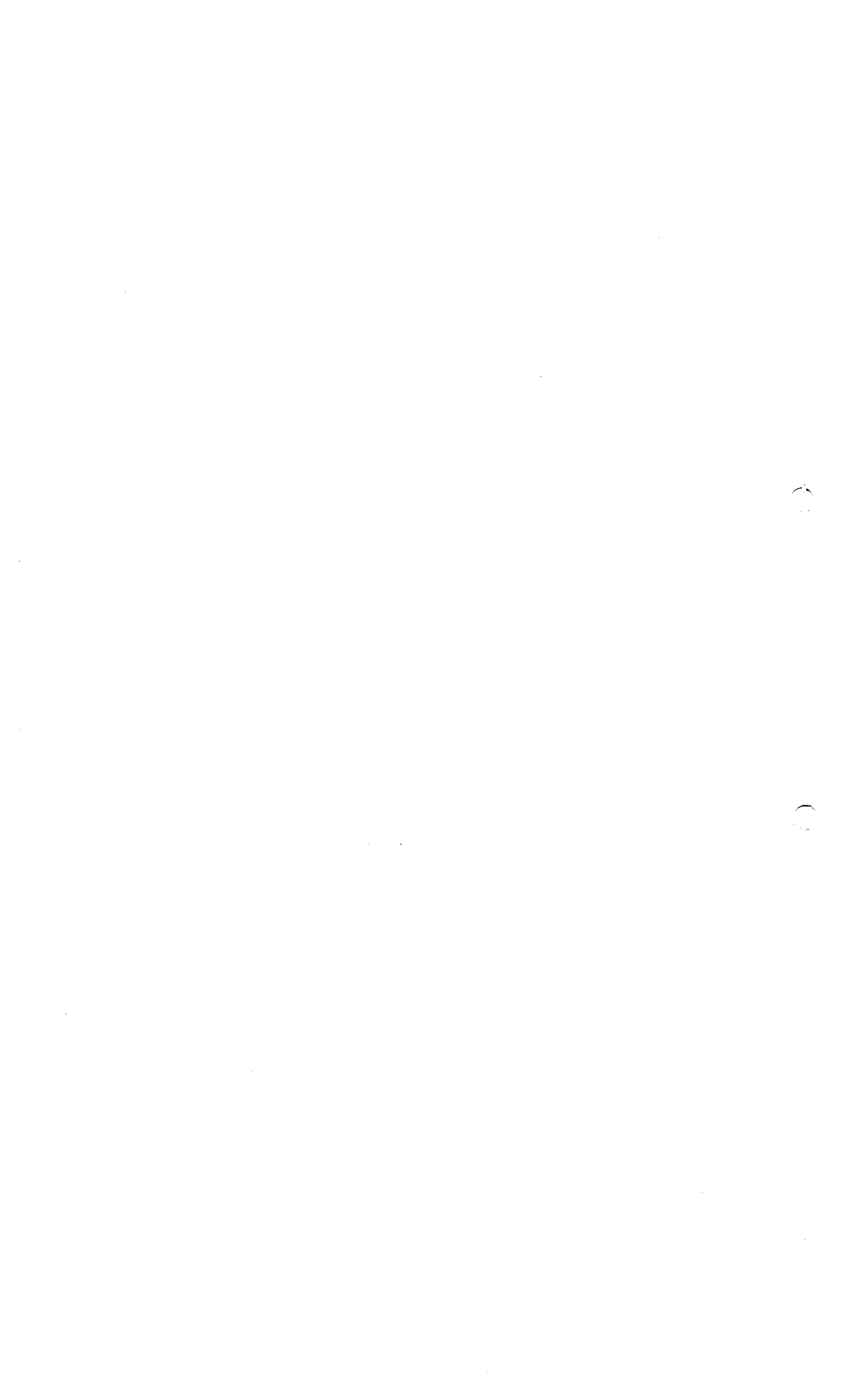
Los datos de la titulación (potencia) del grado infeccioso de la varicela de estos estudios se proporcionan en la Figura 13. Estos datos se calibraron utilizando el Lote de Estándar de Referencia 0500997.

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



#### 8.2.2.1.2.1.2 Análisis de los Lotes de Validación de Proceso y de Desarrollo Clínico (Diseño de los Tiempos Promedios)

La mayoría de los lotes a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) se probaron de acuerdo a un diseño de estabilidad común. Se realizan ensayos réplicas y promediadas a los tiempos designados para preservar la independencia entre las mediciones de potencia, después se utiliza la regresión lineal para calcular la pendiente y el error estándar. Los lotes estudiados utilizando este estándar incluyen a los siguientes:

- Los lotes de desarrollo clínico del 2003 (BWO035000004 y BWO035000005) evaluados a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha).
- Los lotes de validación de proceso de 1998 (0500873 al 0500875) evaluados a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) utilizando tres conjuntos de condiciones: a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha), a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) después de 24 meses de almacenamiento entre  $-15$  a  $-25^{\circ}\text{C}$  y a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) después de 3 meses de almacenamiento a  $2-8^{\circ}\text{C}$ .
- Los lotes de desarrollo clínico de 1998 (0500823, 0500824, 0500825) evaluados a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha), al igual que a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha) después de 3 meses de almacenamiento a  $2-8^{\circ}\text{C}$ . Las últimas fuentes fueron los lotes de desarrollo clínico envejecidos de 1998 (0500853, 0500854, 0500855).

El análisis de varianza realizado sobre los resultados de estos estudios no mostró evidencia estadísticamente significativa de una falta de paralelismo debida al lote dentro de "incubación" ( $p = 0.863$  para lotes sin incubación,  $p = 0.118$  para lotes después de incubación a  $2-8^{\circ}\text{C}$  y  $p = 0.720$  para lotes después de incubación entre  $-15$  a  $-25^{\circ}\text{C}$ ). Además, no existió una falta significativa de paralelismo debido a la "incubación" ( $p = 0.815$ ). Dada la falta de evidencia de no paralelismo, se recolectaron los datos de las corridas, de los lotes y de las "incubaciones" para calcular la proporción de degradación a  $-15^{\circ}\text{C}$  de todos los lotes estudiados utilizando un diseño de estabilidad común. La pendiente recolectada es de  $-0.0158$  ln UFP por mes (SE:  $0.00205$  ln UFP por mes). Este resultado fue combinado con los resultados del análisis de otros cuatro lotes para calcular la proporción de degradación del producto almacenado a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha).

Los datos de titulación (potencia) del grado infeccioso de la varicela de los estudios de los lotes de desarrollo clínico del 2003 se proporcionan en la Figura 14. Estos datos fueron calibrados utilizando

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

108

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



el Lote Estándar de Referencia 0500997. Los datos de los lotes de validación de proceso de 1998 (0500873 al 0500875) se proporcionan en las Figura 15,16 y 17. Estos datos fueron calibrados utilizando el Lote Estándar de Referencia 0610246. Los datos de los lotes de desarrollo clínico de 1998 y de desarrollo clínico envejecido de 1998 se proporcionan en las Figura 18 y 19. Estos datos fueron calibrados utilizando el Lote Estándar de Referencia 0610246.

#### 8.2.2.1.2.1.3 Análisis de los Lotes de Desarrollo Clínico Envejecido de 1999 (Diseño de Control de Tiempo Cero)

Se realizaron las ensayos en cada intervalo para el lote de desarrollo clínico envejecido de 1999 con muestras control del mismo llenado almacenados entre -60 a -80 °C probados en las mismas corridas de ensayos. Las diferencias observadas (Potencia de muestra de -70 °C menos potencia de muestra de -15 °C) en cada corrida de ensayo fueron ajustadas a un modelo de regresión lineal con intercepción en cero para calcular la pendiente de degradación a -15 °C y el error estándar. Este acercamiento reconoce que las muestras almacenadas a -70 °C son equivalentes a las muestras de estudio de -15 °C probadas en el tiempo cero. La pendiente resultante es de -0.000915 ln UFP por mes (SE: 0.00213 ln UFP por mes). Este resultado se combinó con los resultados del análisis de otros catorce lotes para calcular la proporción de degradación del producto almacenado a -15 °C (sin escarcha).

Los datos del ensayo de titulación (potencia) del grado infeccioso de la varicela para el lote de desarrollo clínico envejecido de 1999 se proporcionan en la Figura 20. Estos datos fueron calibrados utilizando el Lote Estándar de Referencia 0610246.

#### 8.2.2.1.2.1.4 Análisis de las Pendientes Recolectadas en 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 °C (sin escarcha). Puesto que la ensayo de chi-cuadrada mostró heterogeneidad entre los cálculos de las pendientes para esta condición de almacenamiento ( $p = 0.0000$ ), el cálculo de una pendiente de degradación y del error estándar recolectados utilizó un método adecuado para combinar pendientes heterogéneas. La pendiente recolectada proveniente de los lotes combinados es de -0.00728 ln UFP por mes (SE: 0.00447 ln UFP por mes). Esto es equivalente al cambio de potencia de aproximadamente -0.73% por mes con un CI asociado de 95% de -1.59% a +0.15% por mes.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA SECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
TEL: 43374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAO: 51.525 109



8.2.2.1.2.1.5 Lote de Desarrollo Clínico de 1 ml del 2003

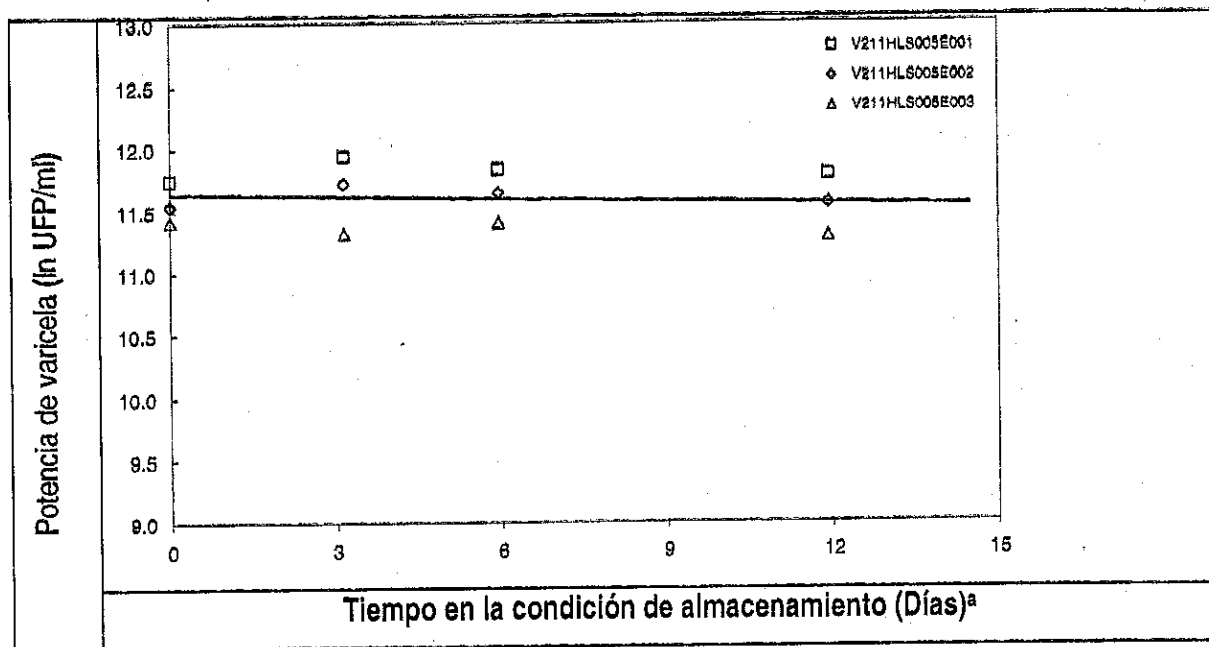
Se proporcionan datos adicionales de soporte de un estudio a -15 °C (sin escarcha) del lote de desarrollo clínico de 1 ml del 2003 (BWO035000002). Este lote se llenó a un volumen (1.0 ml), el cuál es atípico para la vacuna zóster (normalmente 0.7 ml). Los datos de potencia para este lote se presentan en la Figura 21 como una indicación de la estabilidad durante el almacenamiento clínico. Estos datos son consistentes con los resultados presentados anteriormente pero no fueron utilizados en el análisis anterior, puesto que el lote representa un acercamiento modificado de la manufacturación del producto y no refleja directamente al producto comercializado.

**Figura 13: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Estabilidad del 2003, V211HLS005E001 al V211HLS005E003 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C.

Lotes de estabilidad formal del 2003, -15 °C (probados después de 12 meses)

V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS0053003



\*Cada 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. Las muestras que representan los tiempos a -15 °C (sin escarcha) durante los 12 meses fueron sometidas para ser probadas simultáneamente Tabla 47,49 y 51.

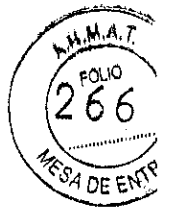
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

110  
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12372

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. N.º C. 51.525

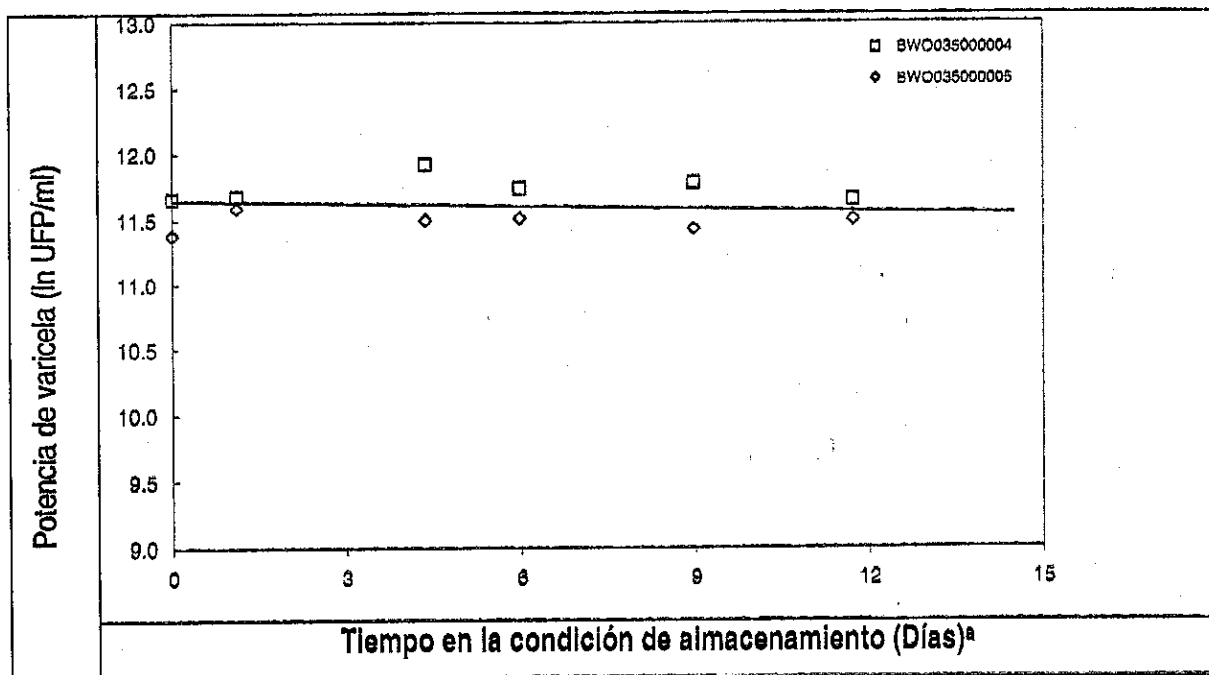




**Figura 14: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Desarrollo Clínico del 2003, BWO035000004 y BWO035000005 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C.

**Lotes de desarrollo clínico del 2003, -15 °C  
 BWO035000004, BWO035000005**



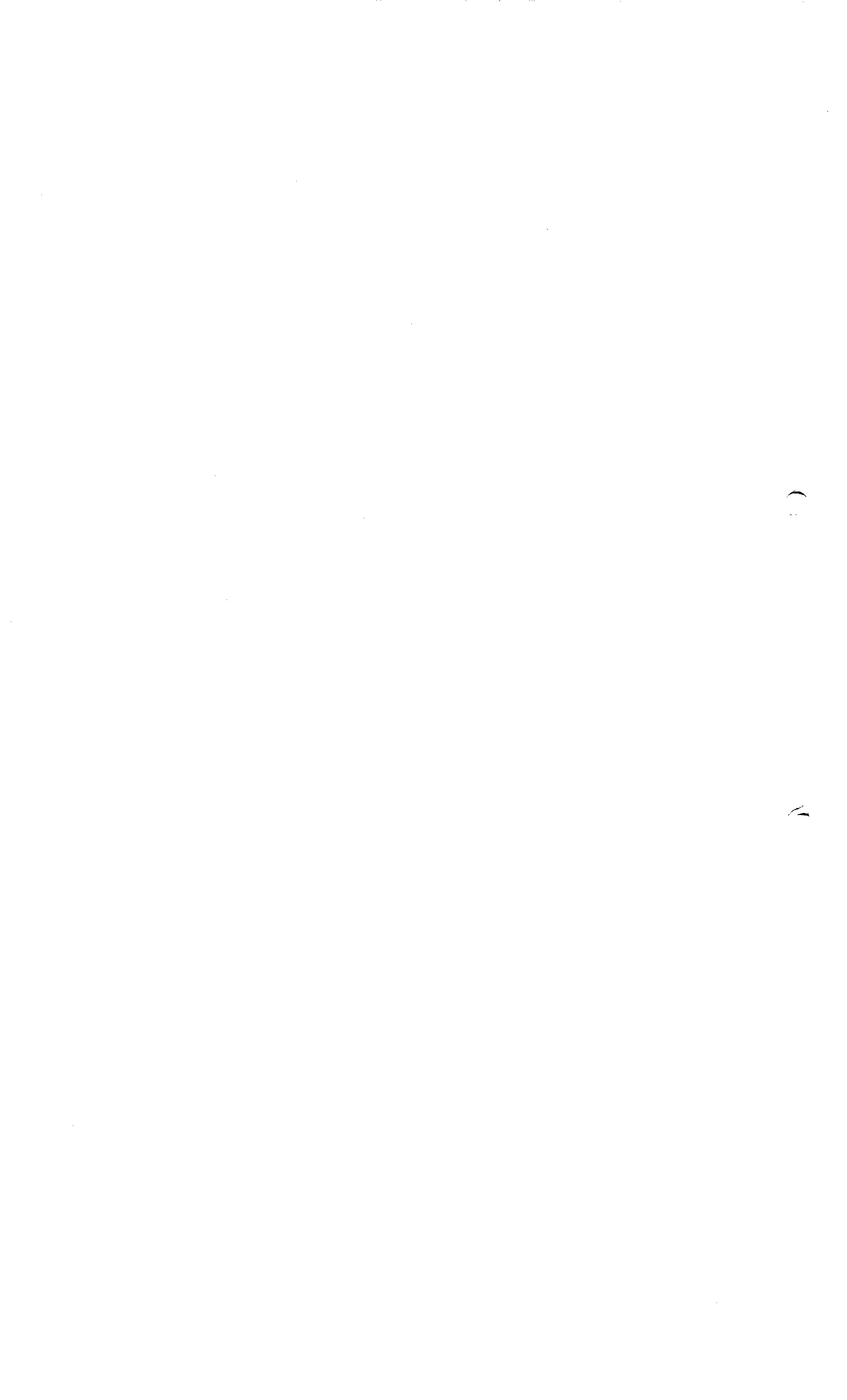
\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 5 meses a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

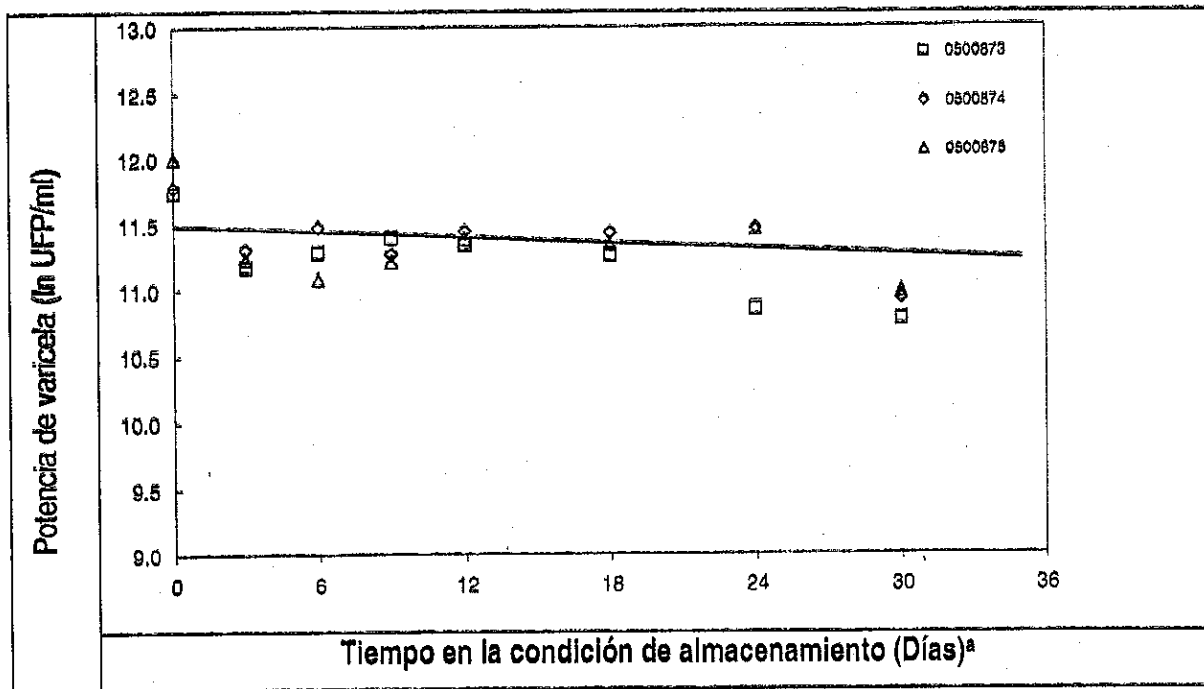
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.525



**Figura 15: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Validación de Proceso de 1998, 0500873 al 0500875 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C.

**Lotes de validación de proceso de 1998, -15 °C  
0500873, 0500874, 0500875**



\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 6 meses a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

112

Fatm. 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. 51125

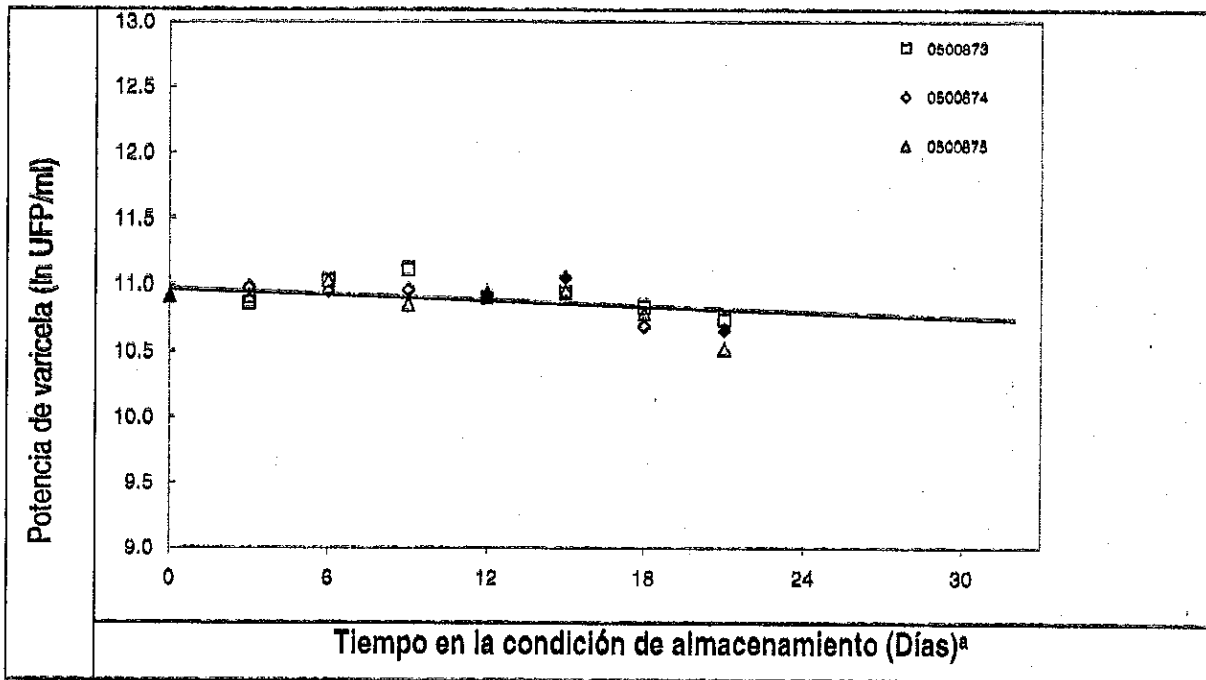




**Figura 16: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Validación de Proceso de 1998, 0500873 al 0500875 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C. Cada símbolo sólido indica una geomedia de menos de ocho réplicas válidas. Estas geomedias no fueron incluidas en los análisis de proporción de pérdida.

**Lotes de validación de proceso de 1998, -15 °C después de 24 meses a -20 °C  
0500873, 0500874, 0500875**



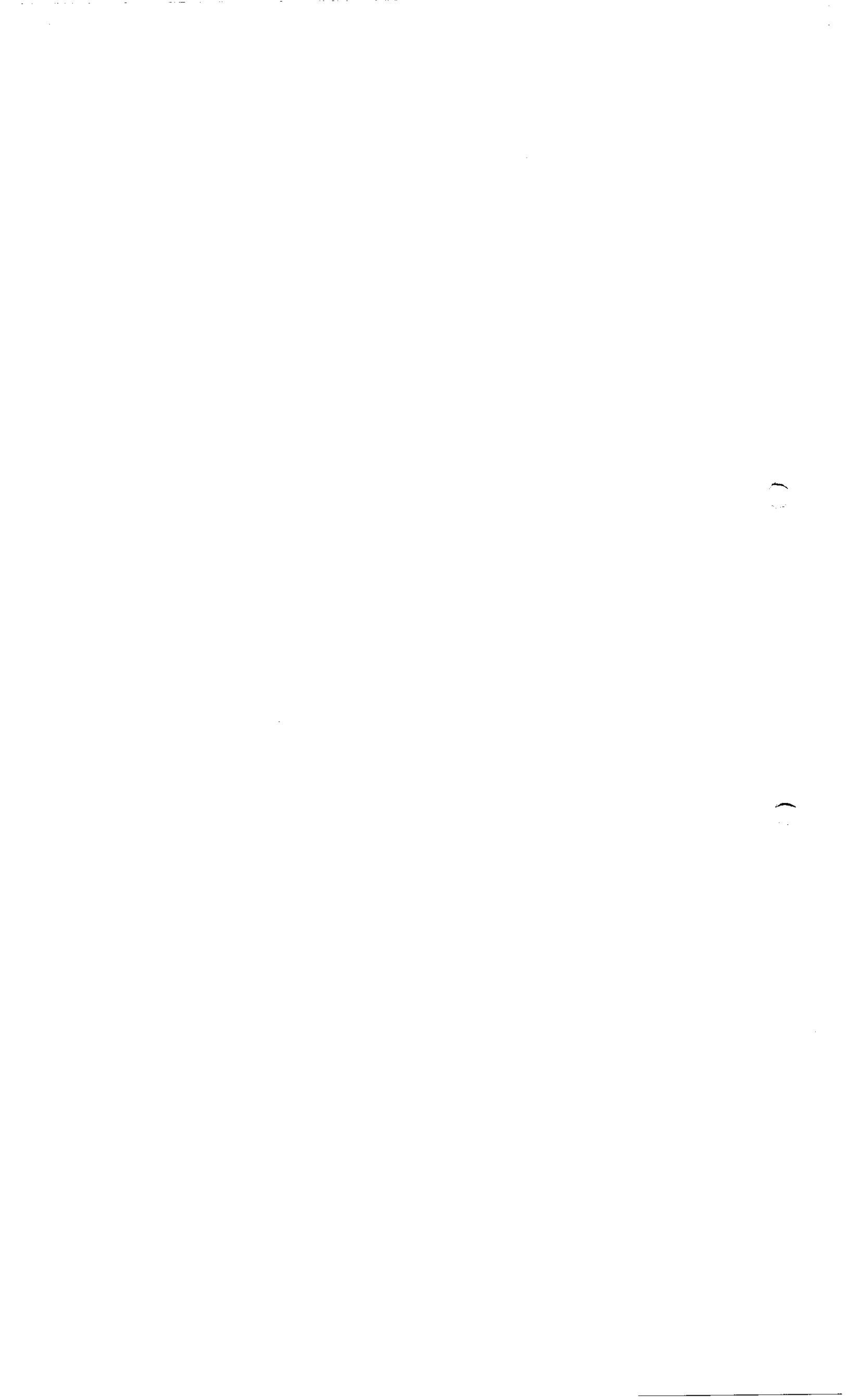
\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 3 meses a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

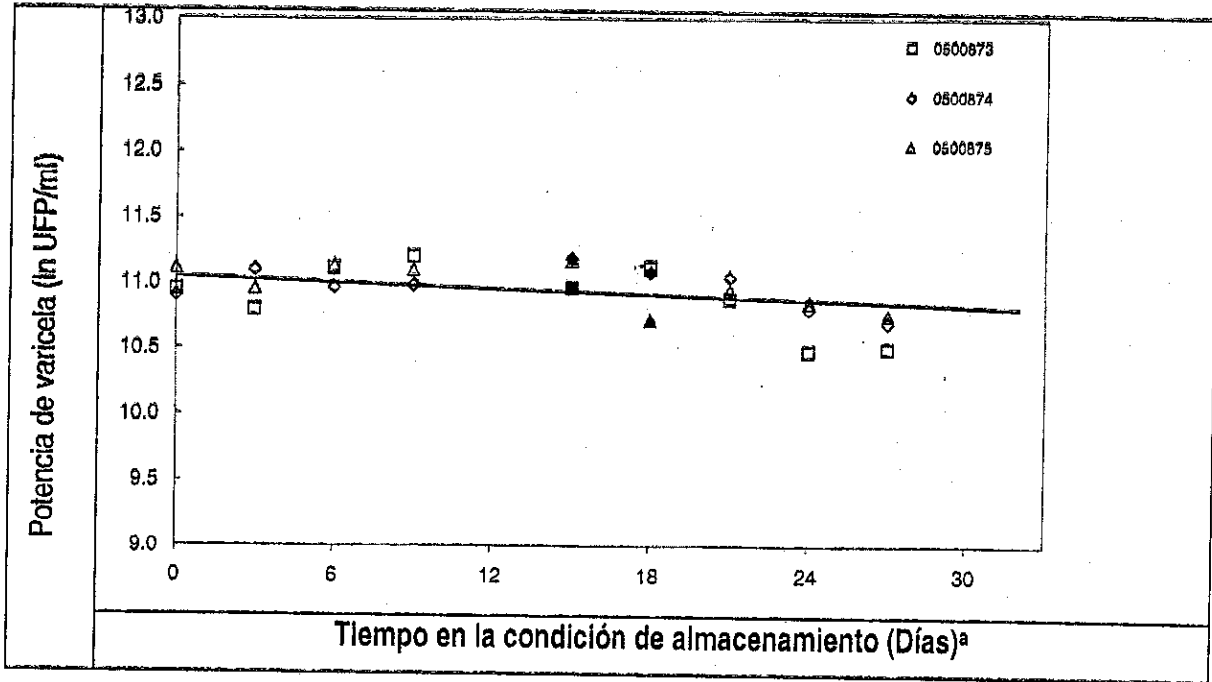
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR AFIDERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



**Figura 17: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Validación de Proceso de 1998, 0500873 al 0500875 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C. Cada símbolo sólido indica una geomedia de menos de ocho réplicas válidas. Estas geomedias no fueron incluidas en los análisis de proporción de pérdida.

**Lotes de validación de proceso de 1998, -15 °C después de 3 meses a 5 °C  
0500873, 0500874, 0500875**



\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 6 meses a -70 °C antes de ser probado.

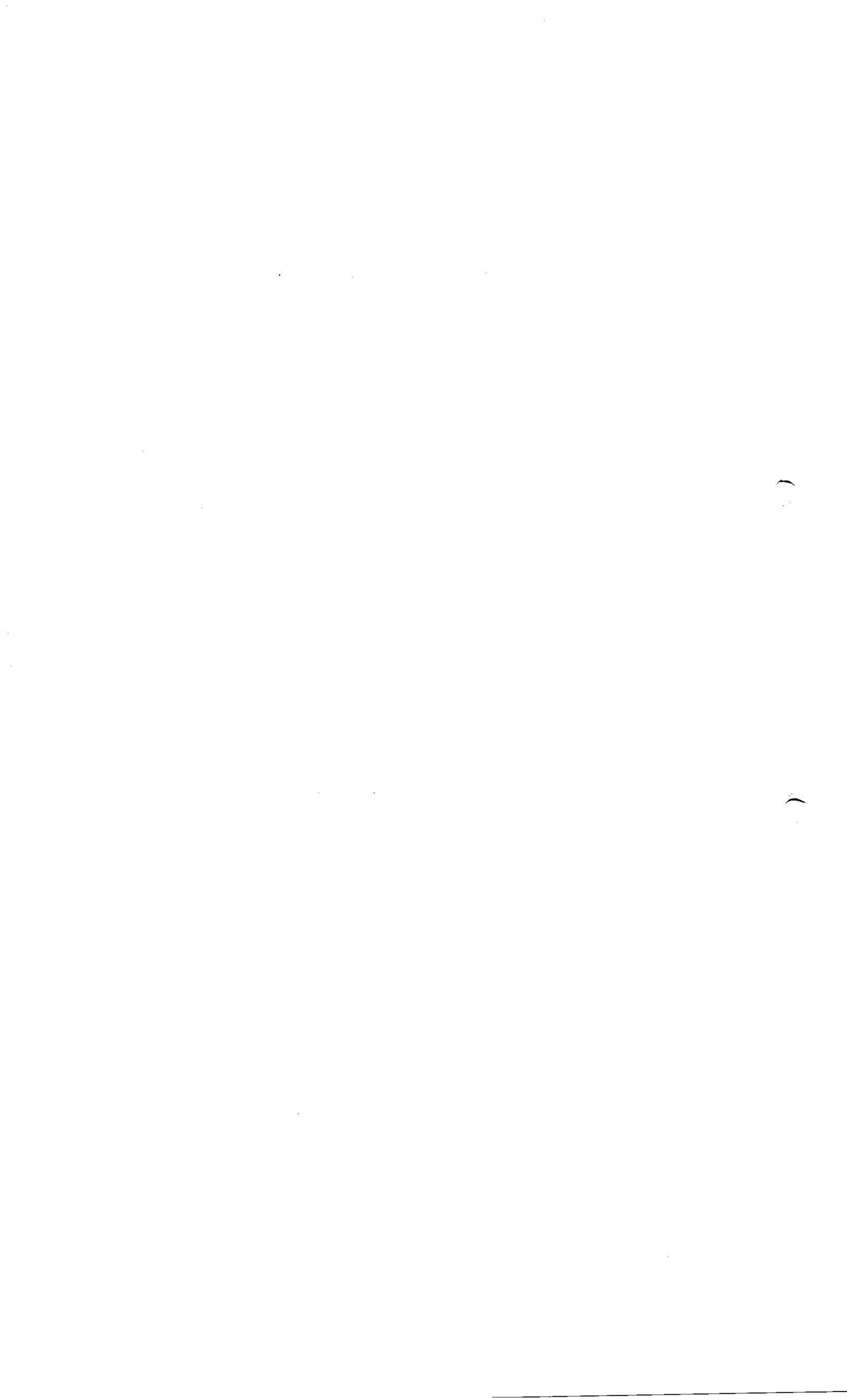
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA GEGILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

114

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

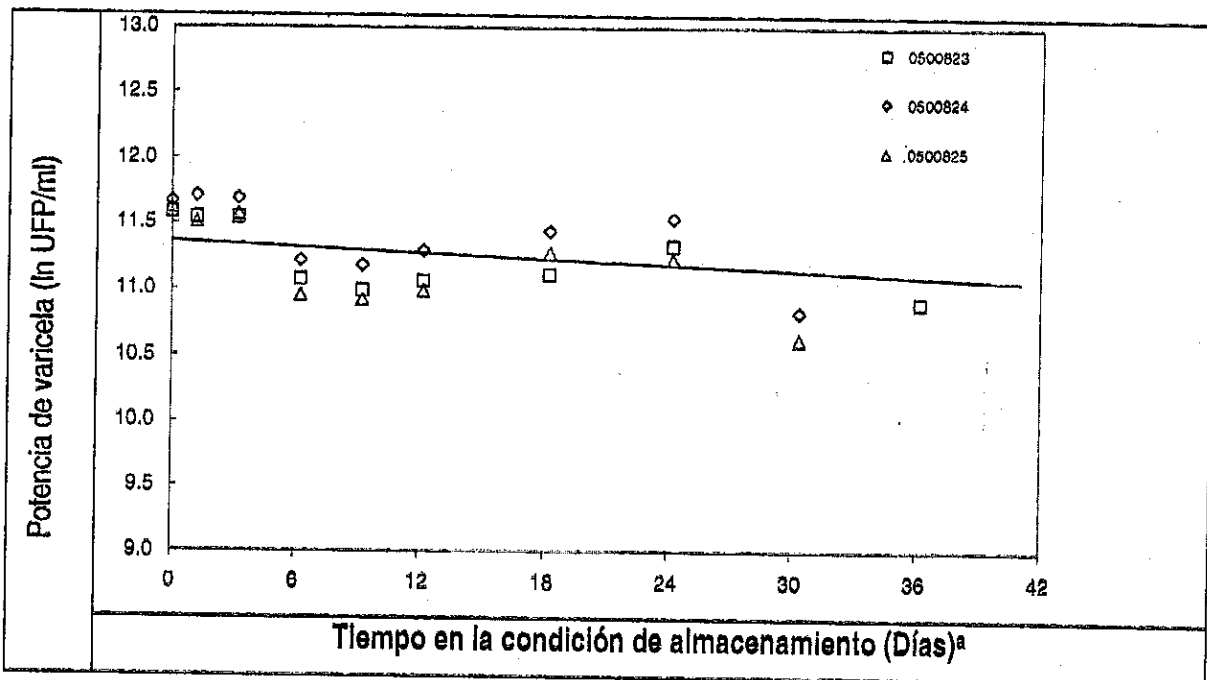
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



**Figura 18: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Desarrollo Clínico de 1998, 0500823 al 0500825 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C. La duración del estudio fue de 30 meses en la condición de almacenamiento acordada o 36 meses únicamente para el Lote 0500823.

**Lotes de desarrollo clínico de 1998, -15 °C**  
**0500823, 0500824, 0500825**



\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 4 meses a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

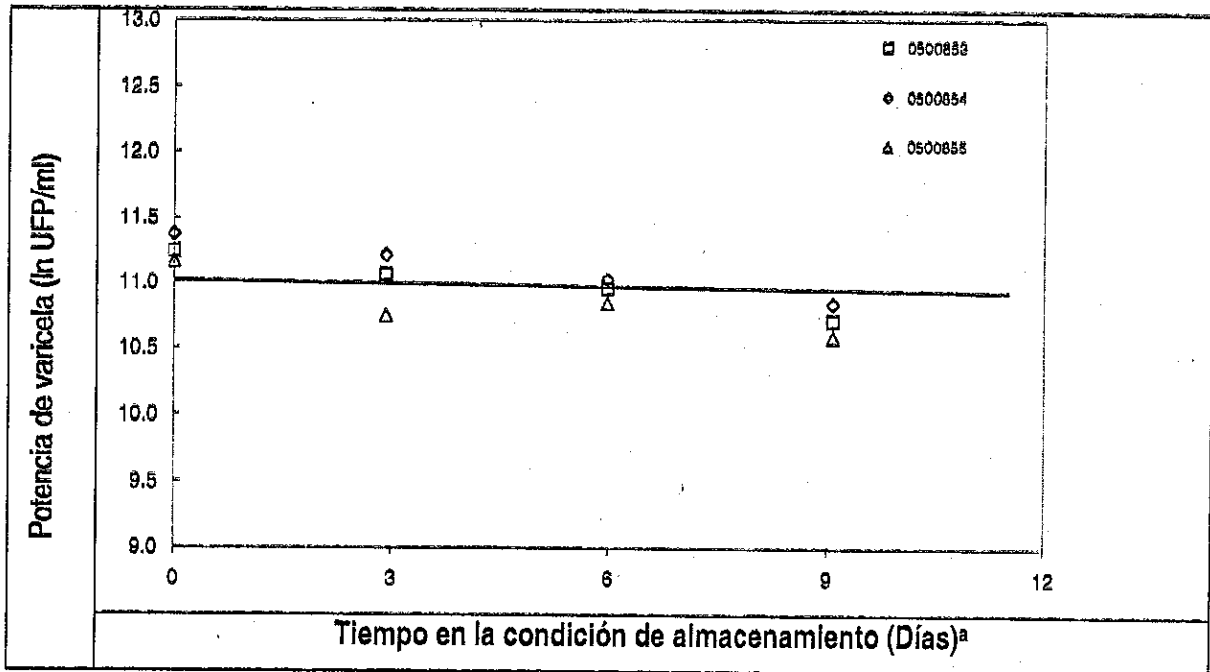
DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 1.525



**Figura 19: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela de los Lotes de Desarrollo Clínico Envejecidos de 1998, 0500853 al 0500855 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C. La duración del estudio fue de nueve meses en la condición de almacenamiento acordada.

**Lotes de desarrollo clínico de 1998, -15 °C  
0500853, 0500854, 0500855**



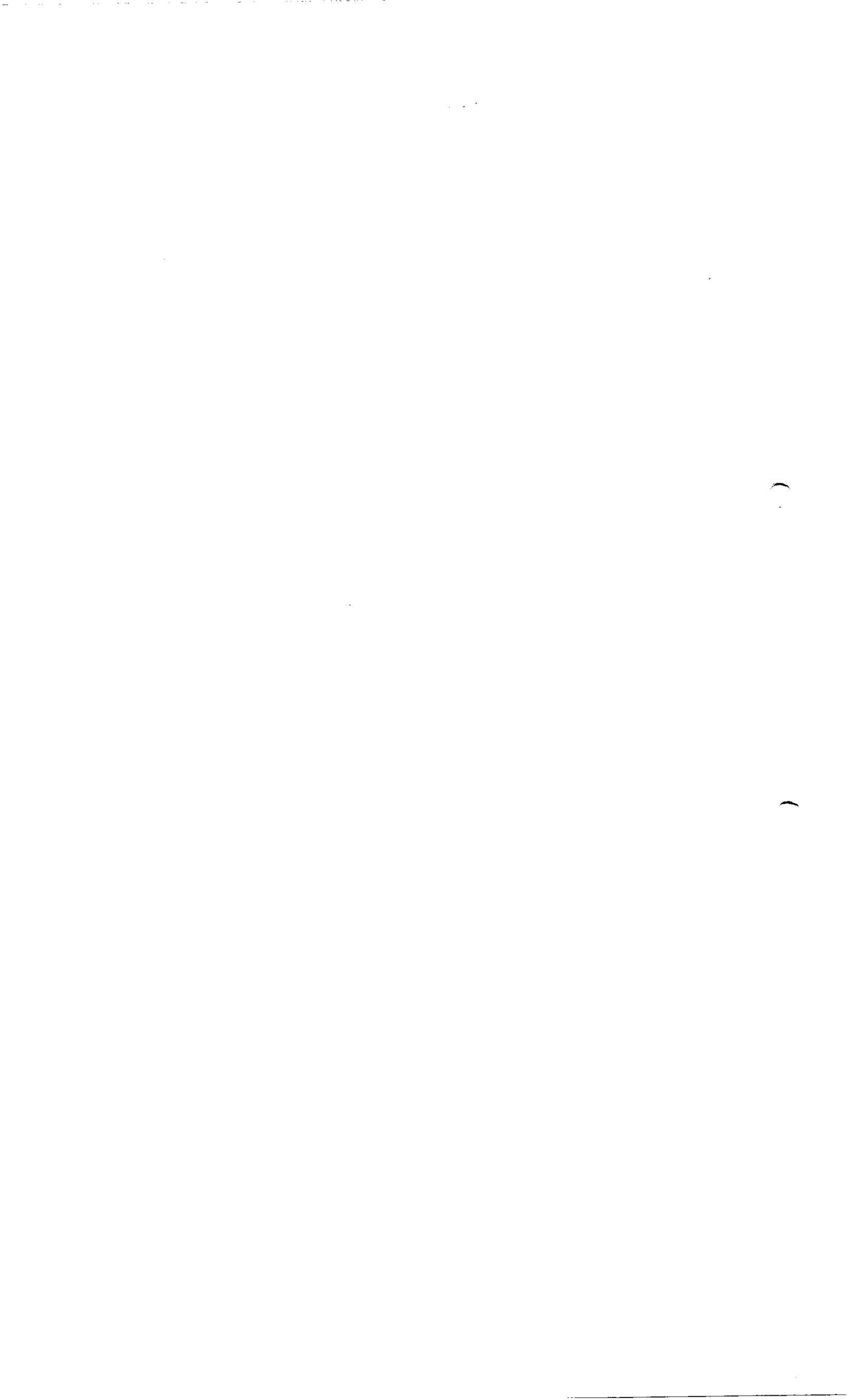
\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 1 mes a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

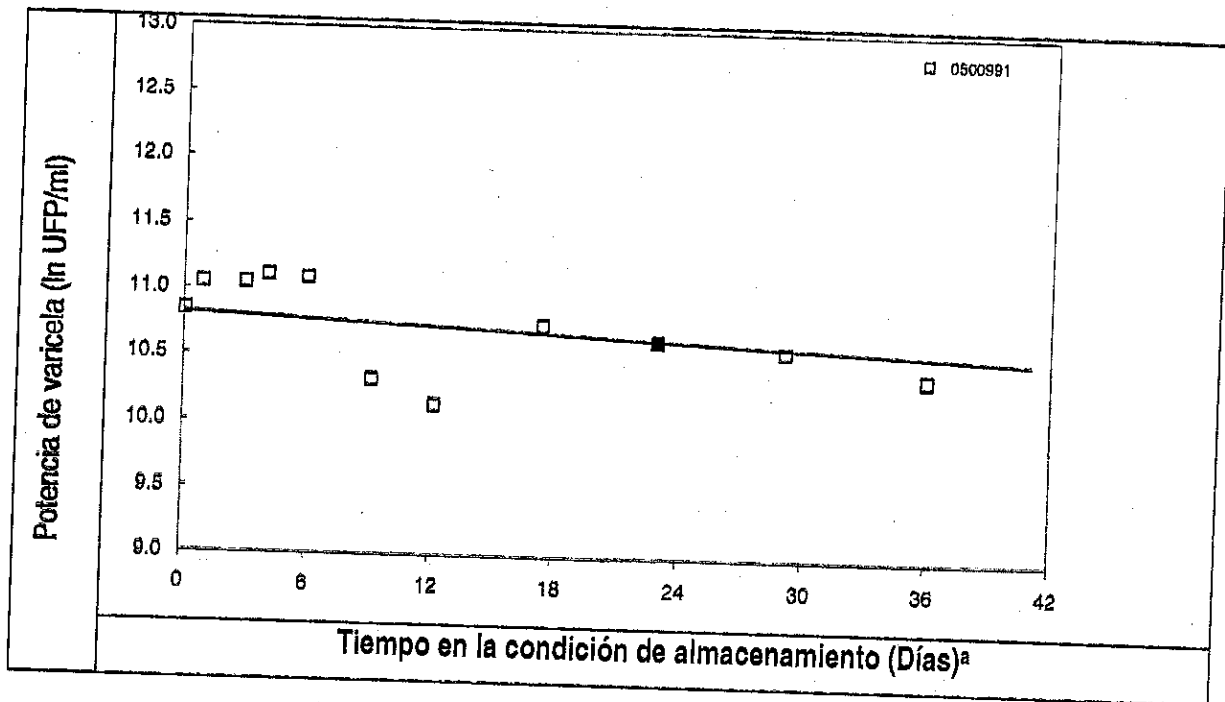


**Figura 20: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela del Lote de Desarrollo Clínico Envejecido de 1999, 0500991 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)**

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para todos los 15 lotes estudiados a -15 °C (sin escarcha), sin importar el diseño del estudio o incubación previa a ya sea -15 a -25 °C o a 2-8 °C. Un símbolo sólido indica una geomedia de menos de ocho réplicas válidas. Este resultado no impactó el análisis de este estudio, puesto que la diferencia en cada corrida de ensayo (-70 °C potencia de muestra menos -15 °C potencia) fue utilizada para determinar la estabilidad a -15 °C.

Lote de desarrollo clínico de 1999, -15 °C

0500991



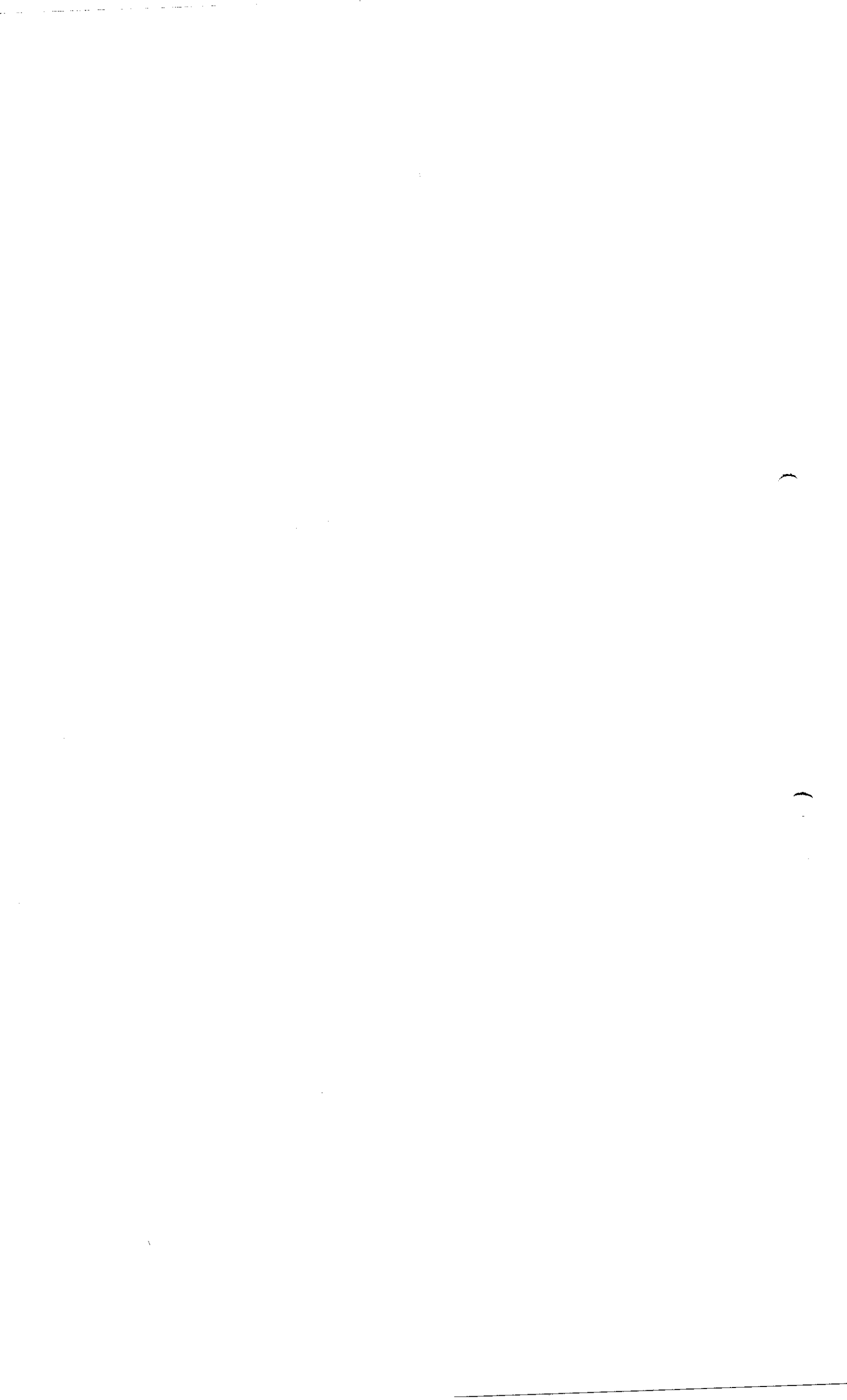
\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 1 mes a -70 °C antes de ser probado.

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 REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



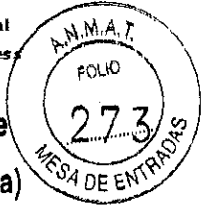
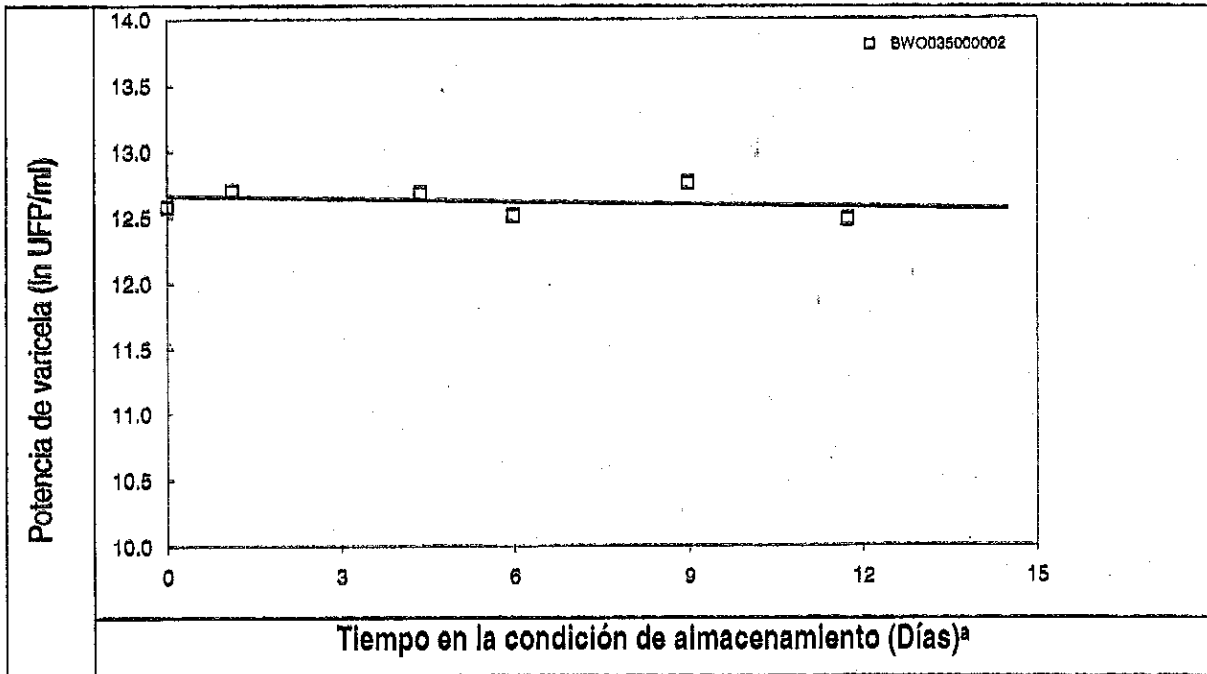


Figura 21: Titulación del Grado Infeccioso de la Varicela del Lote de Desarrollo Clínico de 1 ml, del 2003, BWO035000002 contra el Tiempo de Almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)

El tiempo pasado a -15 °C (sin escarcha) representa un promedio para las 8 a 12 réplicas que conforman a cada muestra. Los resultados son medias geométricas de entre 8 y 12 replicados y están calibrados con el Lote Estándar de Referencia 0500997. La duración del estudio fue de 12 meses a la condición de almacenamiento acordada. Este lote representa una aproximación modificada a la manufacturación del producto y por lo tanto no refleja directamente al producto comercializado. La línea sólida representa la pendiente de regresión a -15 °C para 15 lotes representativos del proceso comercializado y se presenta para propósitos comparativos.

Lote de desarrollo clínico de 1 ml del 2003, -15 °C  
BWO035000002



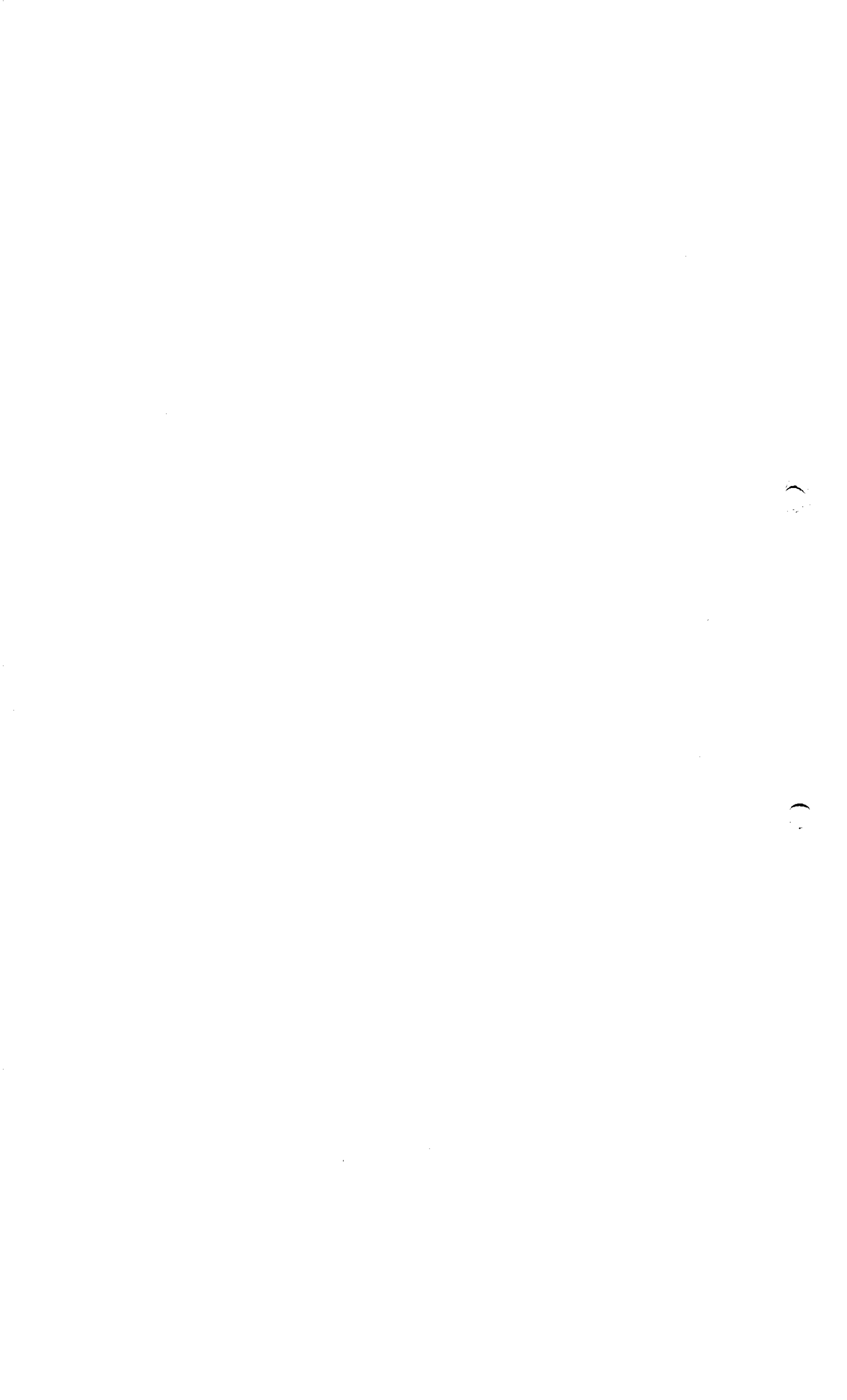
\*Cada vial réplica fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y mantenido entre 0 a 5 mes a -70 °C antes de ser probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. 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. 51.525



**8.2.2.1.2.2 Resumen tabular de todos los resultados de la ensayo de estabilidad**

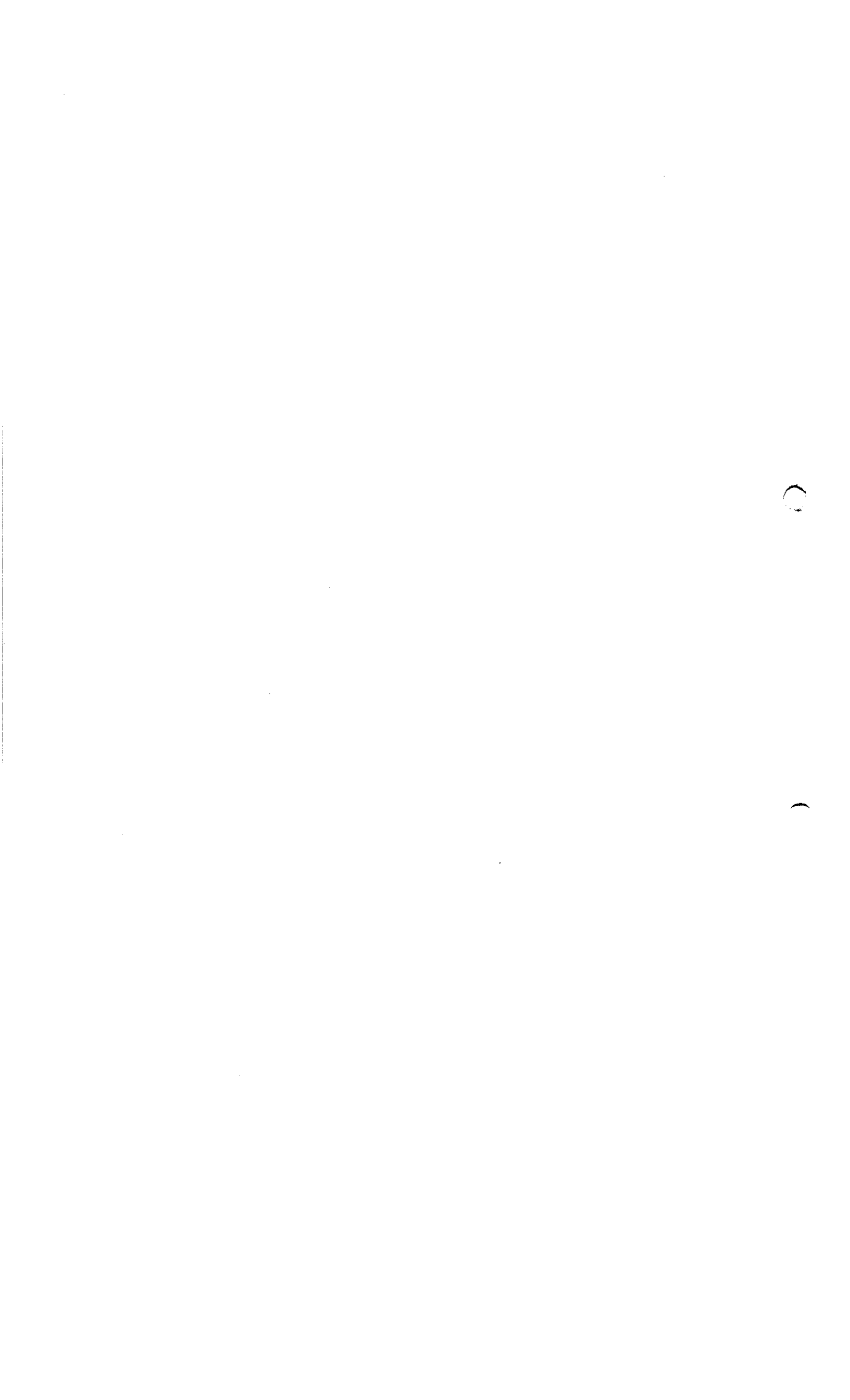
De la Tabla 46 a 70 se proporcionan resúmenes de todas las ensayos de estabilidad para vacuna en contenedor lleno, almacenada a  $-15^{\circ}\text{C}$  (sin escarcha). Estos resúmenes incluyen tres lotes de estabilidad de 2003 con 12 meses de datos, tres lotes para desarrollo clínico de 2003 con 12 meses de datos, tres lotes para validación de proceso con 30 meses de datos, y siete lotes para desarrollo clínico de 1998 con hasta 36 meses de datos disponibles. Excepto lo indicado, cada resultado de potencia representa un promedio geométrico de ocho o más réplicas de un punto temporal dado.

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. 51-825



**Tabla 46: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado a -15° C  
(sin escarcha) - Parámetros físicos y químicos**

Ensayo <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados Post-llenado (meses)									
	Resultado inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	TBT <sup>b</sup>	TBT	TBT		
Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	10 s	15 s	10 s	10 s	TBT	TBT	TBT		
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.2%	0.9%	0.9%	1.0%	TBT	TBT	TBT		
pH (6.8-7.2)	7.0	NT <sup>a</sup>	7.0	NT	7.0	TBT	TBT	TBT		
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT		
Seguridad General – Ratón y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada del producto)	Cumple	NT	NT	NT	Cumple	NT	NT	TBT		
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT	NT	NT		

<sup>a</sup> Titulación de infectividad de varicela no listada debido al formato de ensayo "grupal" para este ensayo. Los datos de este ensayo pueden consultarse en la Tabla 47.

<sup>b</sup> TBT : A probarse

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>d</sup> NT : No probado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

120

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.523





**Tabla 47: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado a -15 °C (sin escarcha) - Titulación de infectividad de varicela**

Ensayo (Especificación)		Resultado después del almacenamiento en las condiciones indicadas (h) <sup>a</sup>			
<b>Ensayo grupal después de 12 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela ( $\geq 40,000$ UFP/mL) <sup>b</sup>	12 meses a -70 °C <sup>a</sup>	3 meses a -15 °C (sin escarcha) 9 meses a -70 °C	6 meses a -15 °C (sin escarcha) 6 meses a -70 °C	12 meses a -15 °C (sin escarcha) 0 meses a -70 °C	
	127,000	153,000	137,000	131,000	
<b>Ensayo grupal después de 18 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de la infectividad de varicela ( $\geq 40,000$ UFP/mL)	18 meses a -70 °C <sup>a</sup>	12 meses a -15 °C (sin escarcha) 6 meses a -70 °C		18 meses a -15 °C (sin escarcha) 0 meses a -70 °C	
	TBT <sup>c</sup>	TBT		TBT	
<b>Ensayo grupal después de 30 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela ( $\geq 40,000$ UFP/mL)	30 meses a -70 °C <sup>a</sup>	18 meses a -15 °C (sin escarcha) 12 meses a -70 °C		30 meses a -15 °C (sin escarcha) 0 meses a -70 °C	
	TBT	TBT		TBT	

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0500997.

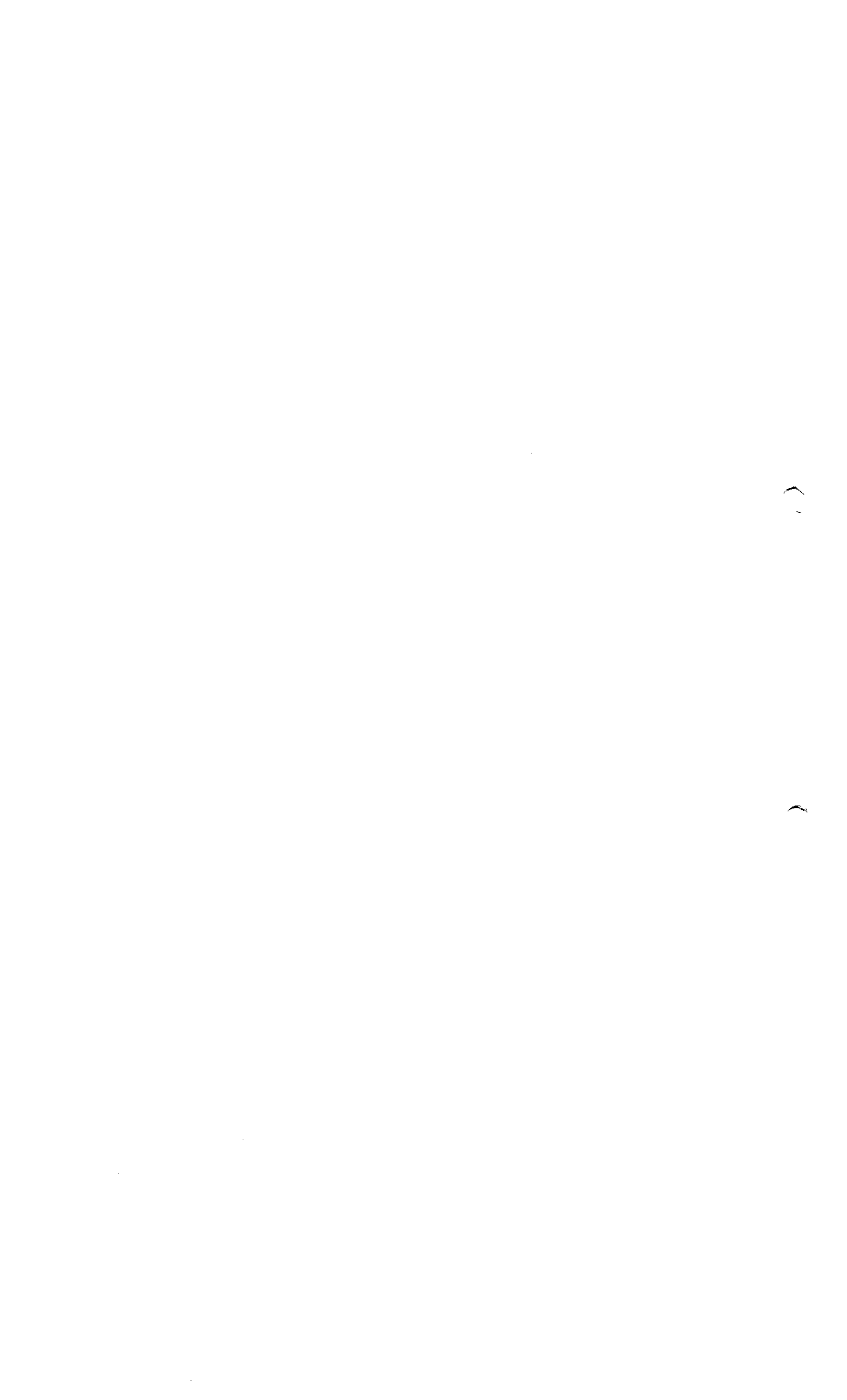
<sup>b</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>c</sup>TBT: A probarse.  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. 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. 51.525



**Tabla 48: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E002 de 2003, almacenado a -15° C  
(sin escarcha) - Parámetros físicos y químicos**

Ensayo <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados Post-llenado (meses)									
	Resultado inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	TBT <sup>b</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT
Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	10 s	10 s	10 s	10 s	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.2%	0.9%	0.8%	1.0%	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
pH (6.8-7.2)	7.0	NT <sup>d</sup>	7.0	NT	7.0	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	TBT
Seguridad General - Ratón y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada del producto)	Cumple	NT	NT	NT	Cumple	NT	NT	NT	TBT	TBT
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT	NT	NT	NT	TBT

<sup>a</sup> Titulación de infectividad de varicela no listada debido al formato de ensayo "grupal" para este ensayo. Los datos de este ensayo pueden consultarse en la Tabla 49.

<sup>b</sup> TBT : A probarse

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

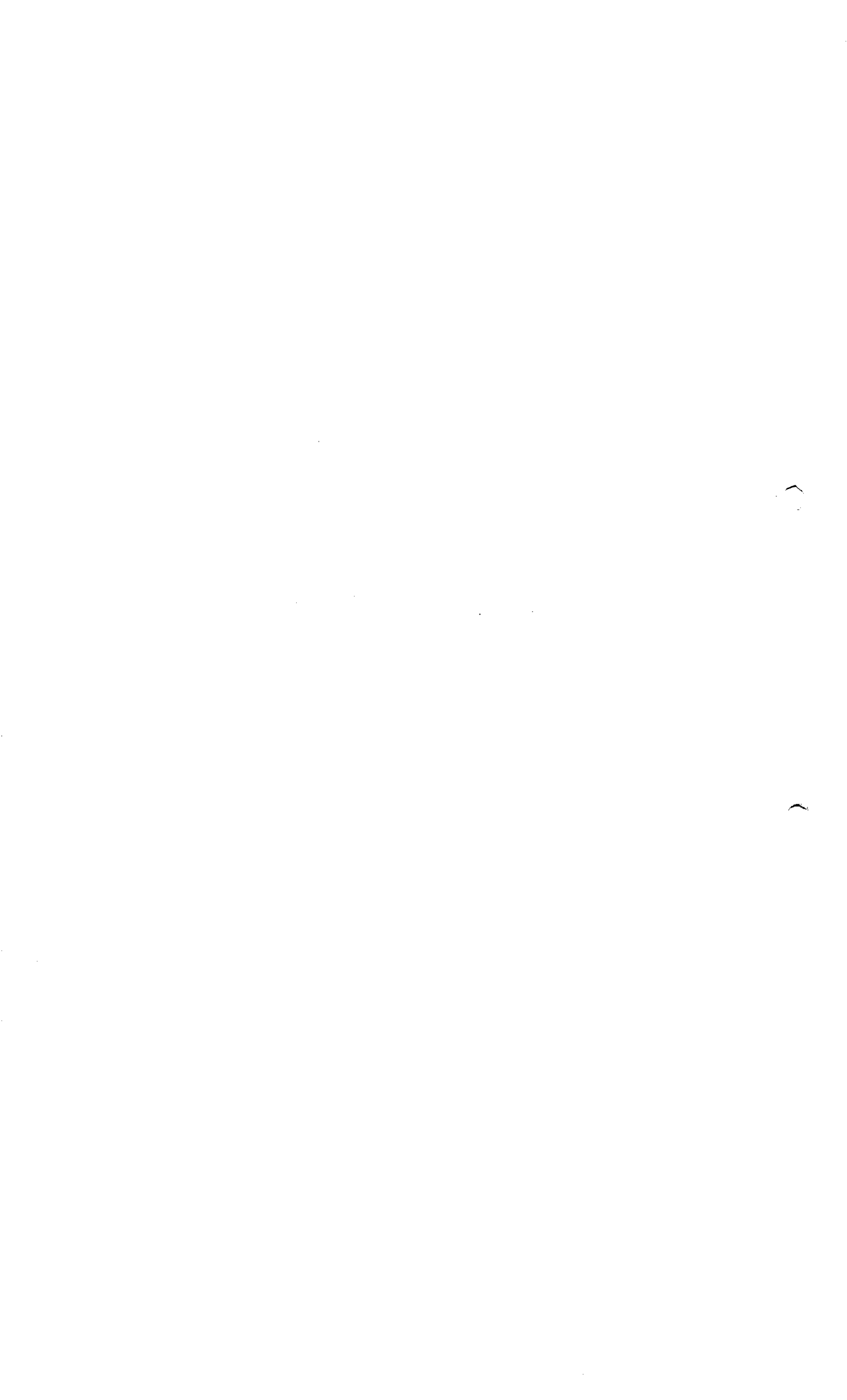
<sup>d</sup> NT : No probado MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

FAM. MARIA CECILIA GIMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





**Tabla 49: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E002 de 2003, almacenado a -15° C (sin escarcha) - Titulación de infectividad de varicela**

Ensayo (Especificación)		Resultado después del almacenamiento en las condiciones indicadas (h) <sup>a</sup>			
Ensayo grupal después de 12 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha)					
Titulación de infectividad de varicela	12 meses a -70° C <sup>a</sup>	3 meses a -15° C (sin escarcha) 9 meses a -70° C	6 meses a -15° C (sin escarcha) 6 meses a -70° C	12 meses a -15° C (sin escarcha) 0 meses a -70° C	
	(≥40,000 UFP/mL) <sup>b</sup>	103,000	123,000	114,000	104,000
Ensayo grupal después de 18 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha)					
Titulación de la infectividad de varicela	18 meses a -70° C <sup>a</sup>	12 meses a -15° C (sin escarcha) 6 meses a -70° C		18 meses a -15° C (sin escarcha) 0 meses a -70° C	
	(≥40,000 UFP/mL)	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT
Ensayo grupal después de 30 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha)					
Titulación de infectividad de varicela	30 meses a -70° C <sup>a</sup>	18 meses a -15° C (sin escarcha) 12 meses a -70° C		30 meses a -15° C (sin escarcha) 0 meses a -70° C	
	(≥40,000 UFP/mL)	TBT	TBT	TBT	TBT

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se callura respecto al Lote de estándar de referencia 0500997.

<sup>b</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

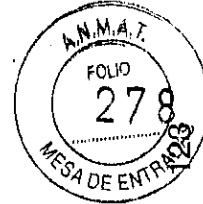
<sup>c</sup> TBT: A probarse.

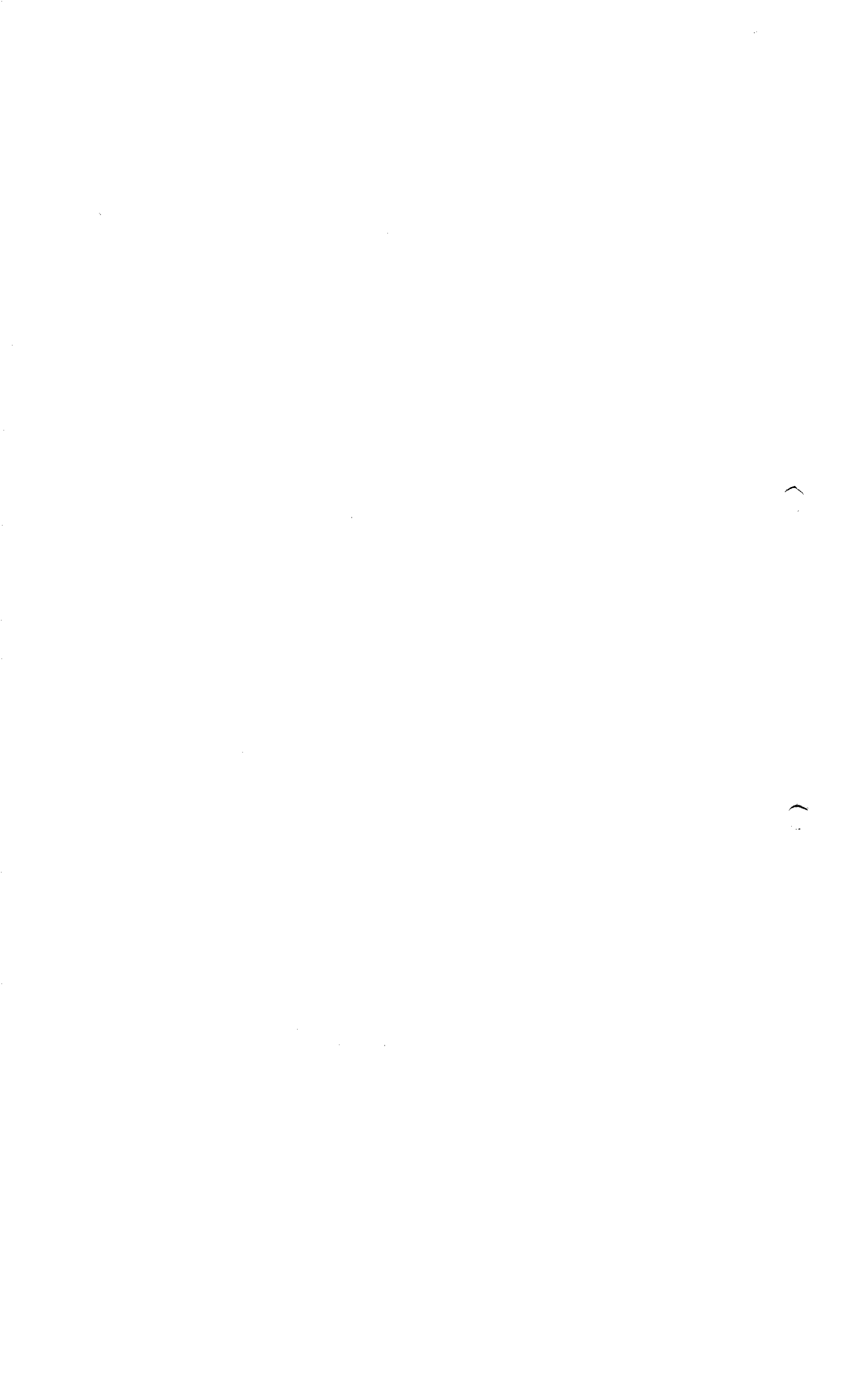
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





**Tabla 50: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E003 de 2003, almacenado a -15° C (sin escarcha) - Parámetros físicos y químicos**

Ensayo <sup>a</sup> (Especificación)	Resultados Post-llenado (meses)									
	Resultado inicial	3	6	9	12	18	24	30		
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	TBT <sup>b</sup>	TBT	TBT	TBT	TBT
Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	10 s	10 s	10 s	10 s	10 s	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Humedad (≤ 2.0%)	1.4%	1.2%	0.9%	0.9%	1.0%	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Ph (6.8-7.2)	6.9	NT <sup>d</sup>	7.0	NT	7.0	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	TBT
Seguridad General – Ratón y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada del producto)	Cumple	NT	NT	NT	Cumple	NT	NT	NT	TBT	TBT
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT	NT	NT	NT	TBT

<sup>a</sup> Titulación de infectividad de varicela no listada debido al formato de ensayo "grupal" para este ensayo. Los datos de este ensayo pueden consultarse en la Tabla 51.

<sup>b</sup> TBT : A probarse

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>d</sup> NT : No probarse

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

