

**Tabla 67: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500825 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

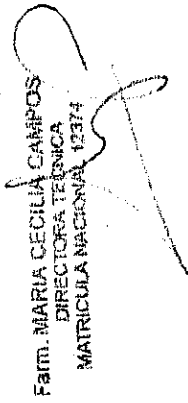
Ensayo (Especificación)	Resultados en los meses a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup>									
	1	3	6	9	12	18	24	30		
<b>Apariencia y Color</b> (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
<b>Tiempo de Reconstitución<sup>b</sup></b> (≤ 120 s)	10 s	10 s	5 s	10 s	10 s	30 s	20 s	25 s		
<b>Titulación de infectividad de varicela<sup>c</sup></b> (≥ 2700 UFP/mL <sup>d</sup> )	111,000	105,000	57,100	55,300	59,100	78,800	75,400	41,000		
<b>Humedad</b> (≤ 2.0%)	1.30%	NT <sup>e</sup>	0.76%	NT	0.70% <sup>f</sup>	0.70%	0.81%	0.88%		
<b>pH (6.8-7.2)</b>	6.9	NT	6.9	NT	6.9	6.9	6.9	6.9		
<b>Esterilidad</b> (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT	Sin crecimiento	Sin crecimiento		
<b>Seguridad General – Ratón y cobayo</b> (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto)	Cumple	NT	NT	NT	NT	NT	Cumple	Cumple		
<b>Revisión del vial ("Integridad del sello")</b> (Sin fugas)	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT	Sin fugas	NT		

<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 0610246. <sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>c</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: Unidades Formadoras de Placas. <sup>d</sup> NT: No probado

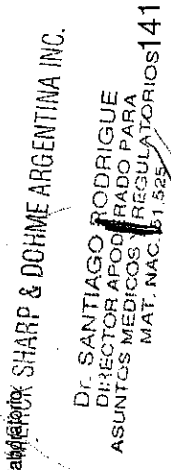
<sup>e</sup> El resultado se obtuvo de una muestra almacenada por 13 meses bajo las condiciones de almacenamiento. No se obtuvo resultado a los 12 meses debido a un error de etiquetado de la muestra.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



296

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APOCROBADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 61.525



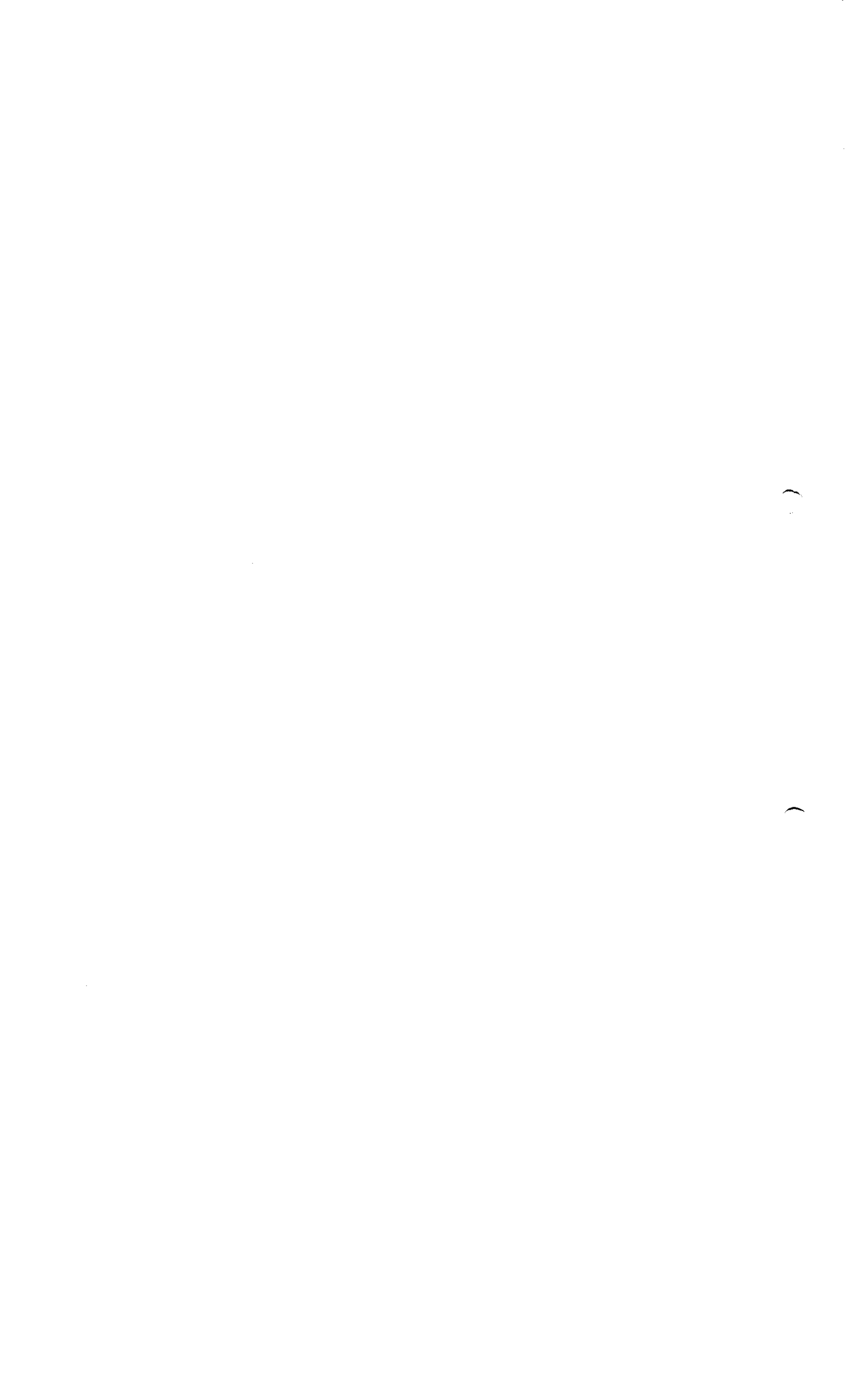


Tabla 68: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico añejado 0500853 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado <sup>a</sup> (meses)			
	Inicial	3	6	9
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)	15 s	20 s	15 s	8 s
Titulación de infectividad de varicela <sup>a</sup> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>c</sup>	66,000 <sup>d</sup>	63,800	57,300	44,700
Humedad (≤ 2.0%)	0.70 <sup>d</sup>	NT <sup>e</sup>	NT	0.91
pH (6.8-7.2)	NT	NT	NT	6.9
Esterilidad (sin crecimiento)	NT	NT	NT	Sin crecimiento
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	NT	NT	NT	Sin fugas

<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 0610246. <sup>b</sup> La muestra no fue sometida según lo programado debido a que los viales se terminaron. <sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. <sup>d</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>e</sup> El resultado se obtuvo de un estudio independiente del mismo lote padre (0500823) almacenado por 3 meses a 2 -8°C <sup>f</sup> NT : No probado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA GECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

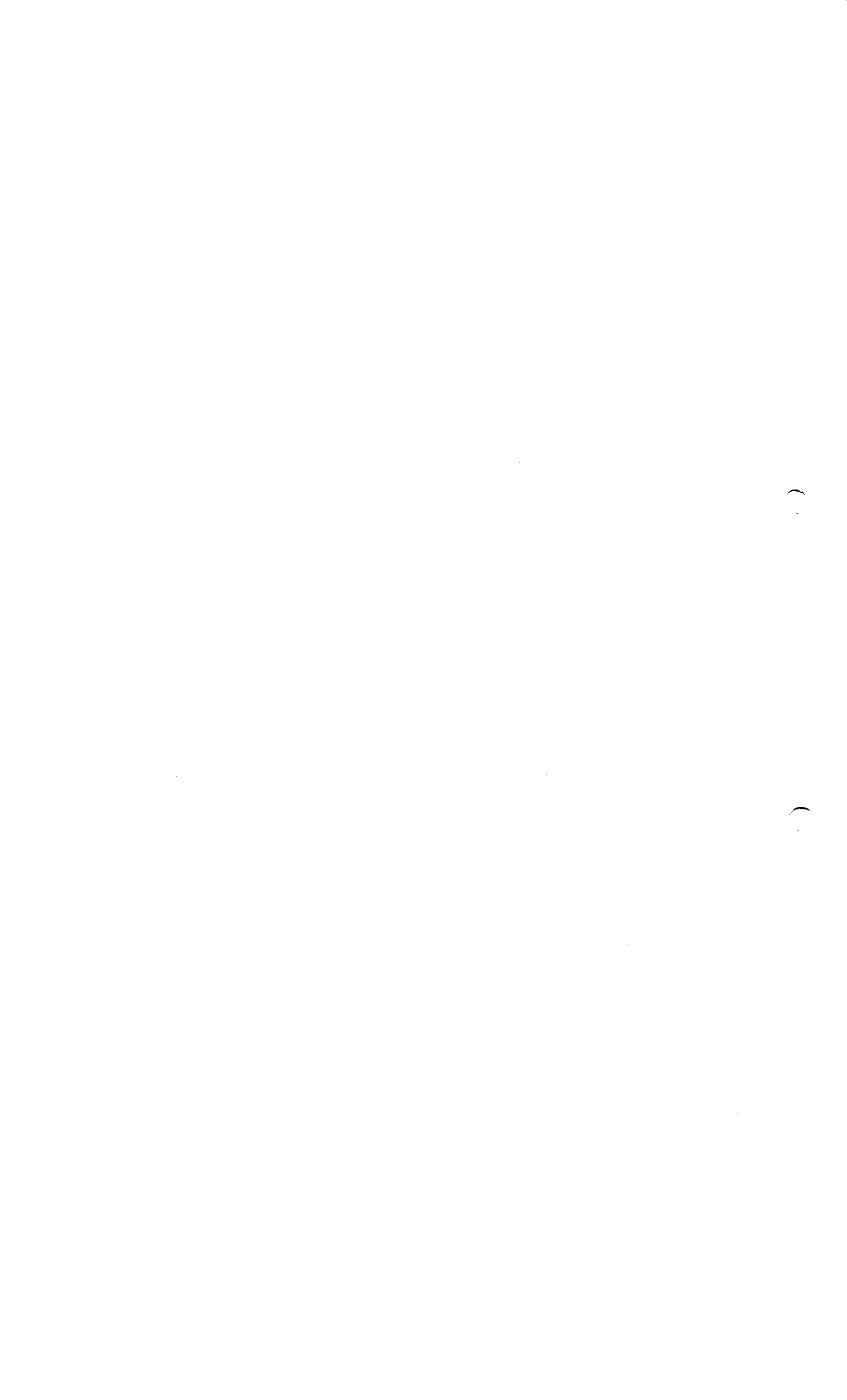


Tabla 69: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500854 de 1998,  
almacenado a -15° C (sin escarcha)

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado <sup>a</sup> (meses)			
	Resultado Inicial	3	6	9
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Sin resultado <sup>b</sup>
Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)	15 s	20 s	10 s	Sin resultado <sup>b</sup>
Titulación de infectividad de varicela <sup>a</sup> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>	79,200 <sup>a</sup>	73,800	61,600	50,900
Humedad (≤ 2.0%)	0.78% <sup>a</sup>	NT <sup>f</sup>	NT	0.72%

<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 0610246.

<sup>b</sup> La muestra no fue sometida según lo programado debido a que los viales se terminaron. <sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

<sup>d</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>e</sup> El resultado se obtuvo de un estudio independiente del mismo lote padre (0500823) almacenado por 3 meses a 2-8°C

<sup>f</sup> NT : No 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

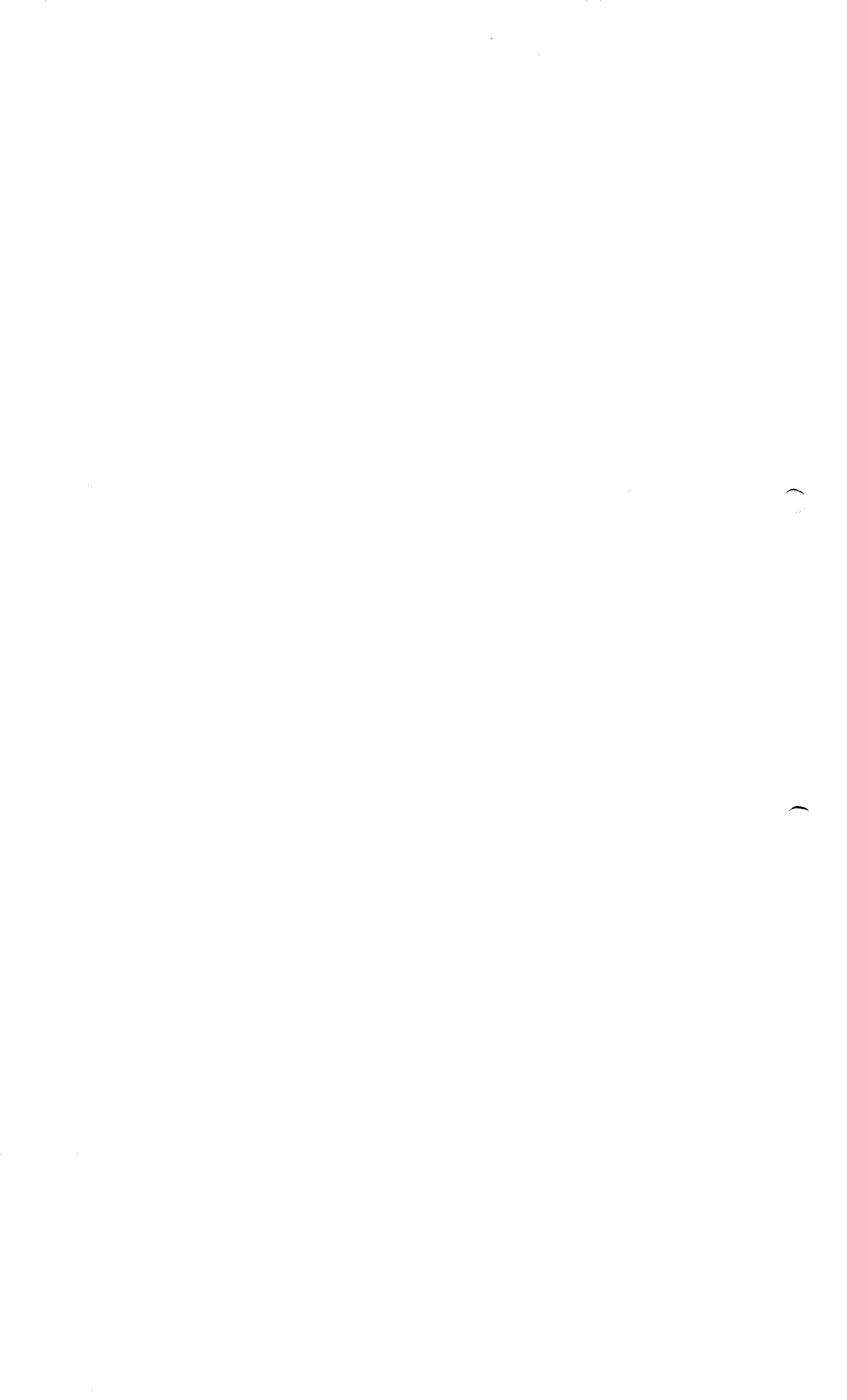


Tabla 70: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico  
0500855 de 1998, almacenado a -15° C (sin escaracha)

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado <sup>a</sup> (meses)			
	Inicial	3	6	9
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)	15 s	20 s	15 s	8 s
Titulación de Inefectividad de varicela <sup>c</sup> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>e</sup>	65,400 <sup>d</sup>	46,400	51,200	39,600
Humedad (≤ 2.0%)	0.78% <sup>d</sup>	NT <sup>e</sup>	NT	0.76%
pH (6.8-7.2)	NT	NT	NT	6.9
Esterilidad (sin crecimiento)	NT	NT	NT	Sin crecimiento
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	NT	NT	NT	Sin fugas

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de Inefectividad 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 0610246.

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

<sup>c</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>d</sup> El resultado se obtuvo de un estudio independiente del mismo lote padre (0500825) almacenado por 3 meses a 2 -8° C

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

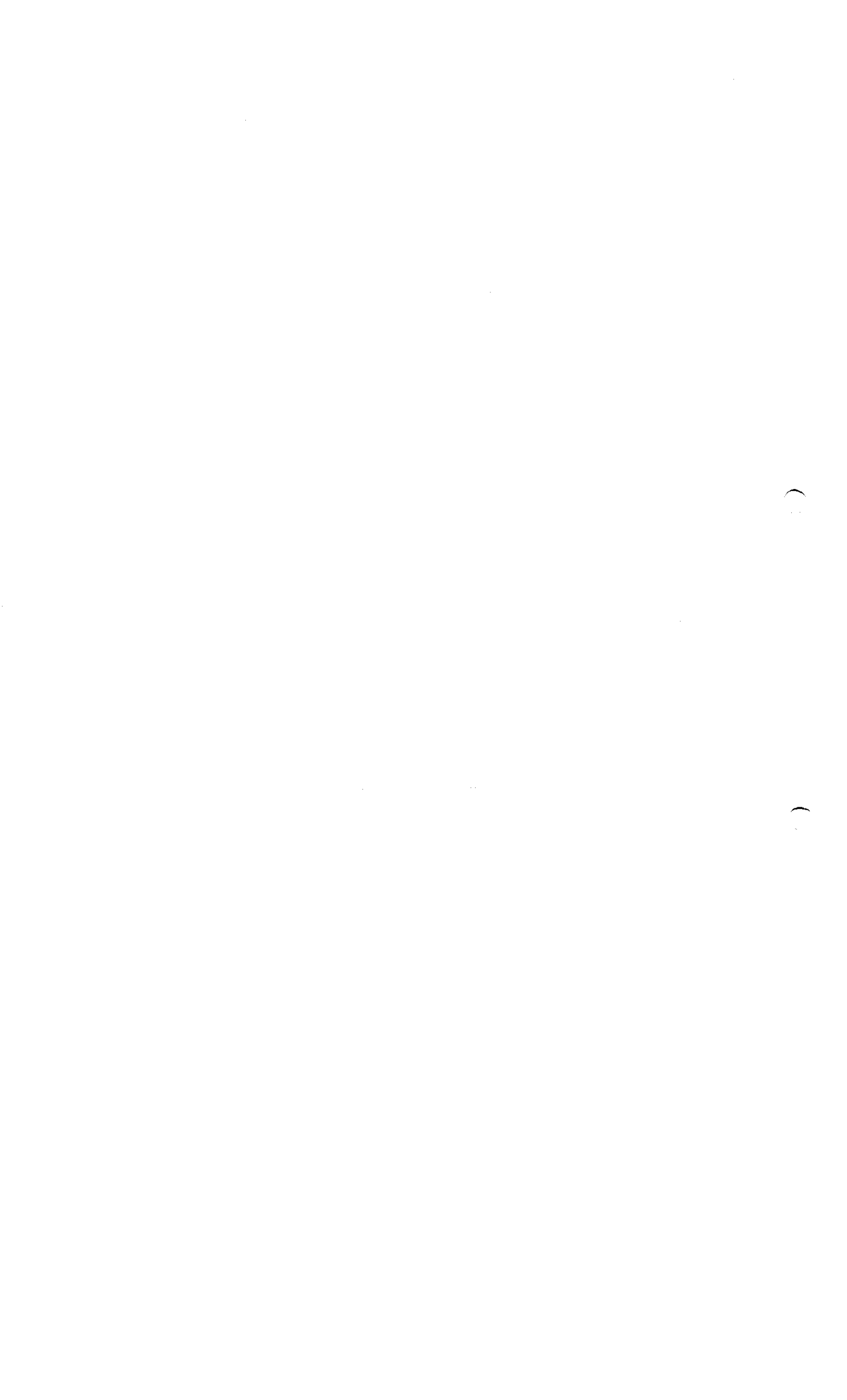
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

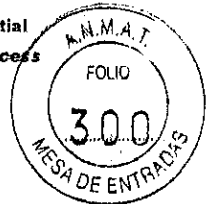
Farm. MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

144

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





### 8.2.2.1.3 Almacenamiento a temperatura ambiente después de la reconstitución

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad con 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 del médico. Estos estudios se realizaron en tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) y en tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875).

#### 8.2.2.1.3.1 Análisis de lotes de estabilidad de 2003

Se llevaron a cabo estudios en tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) que se habían reconstituido y almacenado en posición normal o invertida por hasta 4 horas a temperatura ambiente.

Un análisis de la varianza realizado en los resultados de potencia combinada de los tres lotes de estabilidad de 2003 no mostró evidencia estadísticamente significativa de falta de paralelismo entre estos lote ( $p > 0.05$ ). En consecuencia, los datos se combinaron entre los lotes para determinar la velocidad de degradación post-reconstitución. La velocidad de degradación estimada para la vacuna contra varicela después de la reconstitución y almacenamiento a temperatura ambiente es  $-0.14343$  logaritmo natural UFP por hora (EE:  $0.00690$  ln UFP por hora). Esta velocidad de cambio de la potencia es equivalente a  $-13.4\%$  por hora y tiene un intervalo de confianza del 95% asociado de  $-14.5\%$  a  $-12.2\%$  por hora. Estos resultados no se combinaron con los resultados de los lotes para validación de proceso de 1998. En consecuencia, estos resultados, que son equivalentes a  $-6.92\%$  por 0.5 hora (con un intervalo de confianza del 95% asociado de  $-7.55\%$  a  $-6.29\%$  por 0.5 hora), representa la velocidad de degradación del producto cuando se reconstituye y almacena a temperatura ambiente.

Los resúmenes de la ensayo de potencia después de la reconstitución se proporcionan en la Tabla 71, 72 y 73, donde cada resultado de potencia representa un promedio de hasta 12 réplicas de un punto temporal dado. Los datos se calibraron usando 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. 51625



**8.2.2.1.3.2 Análisis de los lotes para validación de proceso de 1998**

También se llevaron a cabo estudios post-reconstitución en tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875).

La mayoría de los datos de estos lotes se obtuvo usando almacenamiento a 2-8°C después de la reconstitución. Como ésta no es la temperatura de almacenamiento anticipada después de la reconstitución, estos datos no se representan. La temperatura ambiente se adoptó para el almacenamiento post-reconstitución tardíamente en el estudio; los dos últimos puntos temporales, obtenidos de muestras almacenadas a -15°C (sin escarcha) después de 24 meses de -15 a -25°C fueron por tal motivo de interés potencial para el cálculo de la potencia de liberación mínima para el producto. Estos datos se presentan en la Tabla 74, 75 y 76. Sin embargo, el estudio de los lotes para validación de proceso de 1998 generó mucho menos datos no deseados que los puntos temporales de los lotes de estabilidad de 2003. El impacto de la orientación del contenedor no se probó en el estudio de los lotes de 1998, el cual también empleó únicamente tres intervalos durante 1 hora (versus cuatro intervalos durante 4 horas para los lotes de estabilidad de 2003). Por estas razones, estos datos no se usaron para estimar la velocidad de degradación post-reconstitución del producto.

Excepto que se mencione otra cosa, cada resultado de potencia representa un promedio geométrico de ocho o más réplicas de un punto temporal determinado. Los datos se calibraron usando estándar de referencia lote 0610246.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374  
146

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 61.525



Tabla 71: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado a temperatura ambiente, después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado inicial <sup>a</sup>	Resultados del almacenado a temperatura ambiente después de la reconstitución (h) <sup>a</sup>		
			0.5	2	4
<b>Después de 0 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h) <sup>b</sup>	Invertido	162,000	148,000	147,000	80,700
	Derecho		169,000	114,000	96,700
<b>Después de 12 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	134,000	125,000	105,000	73,700
	Derecho		134,000	93,800	80,000
<b>Después de 24 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT
	Derecho		TBT	TBT	TBT
<b>Después de 30 meses de almacenamiento (12 meses de -15 a -25°C, después 18 meses a -15°C (sin escarcha))</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT	TBT	TBT	TBT
	Derecho		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.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

147

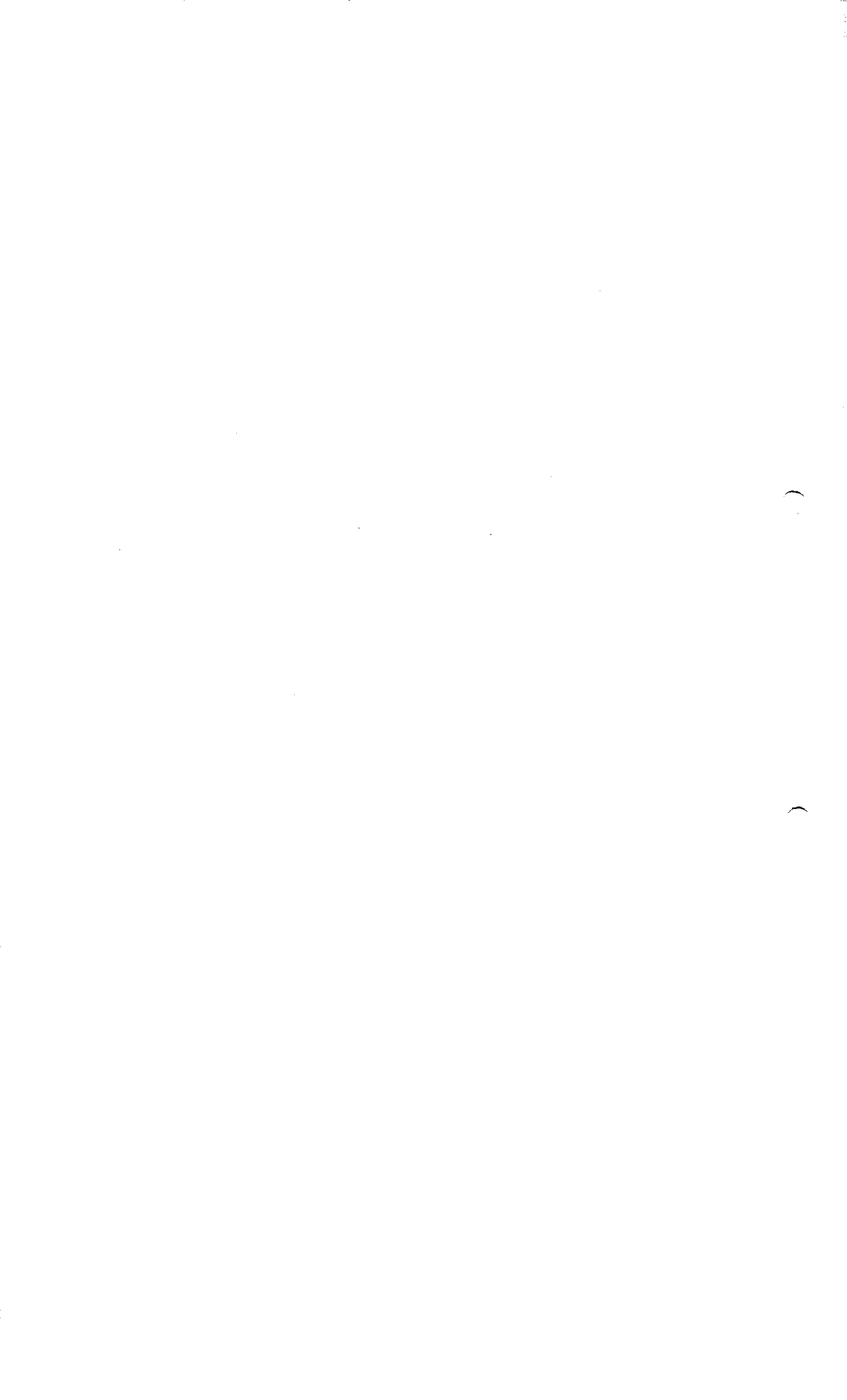


Tabla 72: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de estabilidad V211HLS005E002 de 2003, almacenado a temperatura ambiente, después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado inicial <sup>a</sup>	Resultados después de almacenamiento a temperatura ambiental, después de la reconstitución		
			(h) <sup>a</sup>		
0.5					
2					
4					
<b>Después de 0 meses de almacenado a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h) <sup>b</sup>	Invertido	134,000	136,000	104,000	86,900
	Derecho		147,000	99,800	84,200
<b>Después de 12 meses de almacenado a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	96,900	99,200	84,100	58,100
	Derecho		93,100	93,500	72,100
<b>Después de 24 meses de almacenado a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT
	Derecho		TBT	TBT	TBT
<b>Después de 30 meses de almacenado (12 meses de -15 a -25°C y 18 meses a -15°C sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT	TBT	TBT	TBT
	Derecho		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.

Farm. MARÍA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

148

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Tabla 73: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de estabilidad V211HLS005E003 de 2003, almacenado a temperatura ambiente después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado inicial <sup>a</sup>	Resultados después de almacenamiento a temperatura ambiente, después de la reconstitución (h) <sup>a</sup>		
			0.5	2	4
<b>Después de 0 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h) <sup>b</sup>	Invertido	89,400	94,600	77,500	53,800
	Derecho		103,000	70,200	52,100
<b>Después de 12 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	83,300	103,000	70,700	54,300
	Derecho		85,000	82,100	55,600
<b>Después de 24 meses de almacenamiento a -15 °C (sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT <sup>c</sup>	TBT	TBT	TBT
	Derecho		TBT	TBT	TBT
<b>Después de 30 meses de almacenamiento (12 meses de -15 a -25°C, después 18 meses a -15°C sin escarcha)</b>					
Titulación de infectividad de varicela (≥40,000 UFP/mL después de 0.5 h)	Invertido	TBT	TBT	TBT	TBT
	Derecho		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

Farm. MARÍA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MÉDICOS / REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51-525



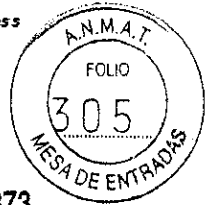


Tabla 74: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de validación de proceso 0500873 de 1998, almacenado a temperatura ambiente después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado Inicial <sup>a</sup>	Resultado después de almacenamiento a temperatura ambiente, después de la reconstitución (h) <sup>a</sup>	
			0.5	1
<b>Después de 42 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25 °C, seguidos de 21 meses a -15 °C (sin escarcha))</b>				
Titulación de infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>b</sup>	Derecho	46,100	55,800	50,600
<b>Después de 48 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25 °C, seguidos de 21 meses a -15 °C (sin escarcha) y 3 meses de 2-8 °C)</b>				
Titulación de infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL)	Derecho	24,500	29,300	24,200

<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 0610246.

<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".

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

150

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR PODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.528





Tabla 75: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de validación de proceso 0500874 de 1998, almacenado a temperatura ambiente después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado inicial <sup>a</sup>	Resultados después de almacenamiento a temperatura ambiente, después de la reconstitución (h) <sup>a</sup>	
			0.5	1
<b>Después de 42 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25 °C, después 21 meses a -15 °C (sin escarcha))</b>				
Titulación de Infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>b</sup>	Derecho	42,500 <sup>c</sup>	40,000	40,400
<b>Después de 48 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25 °C, después 21 meses a -15 °C (sin escarcha) y 3 meses de 2-8 °C)</b>				
Titulación de infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL)	Derecho	20,500	23,200	23,200

<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 0610246.

<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".

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Fam. MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.528

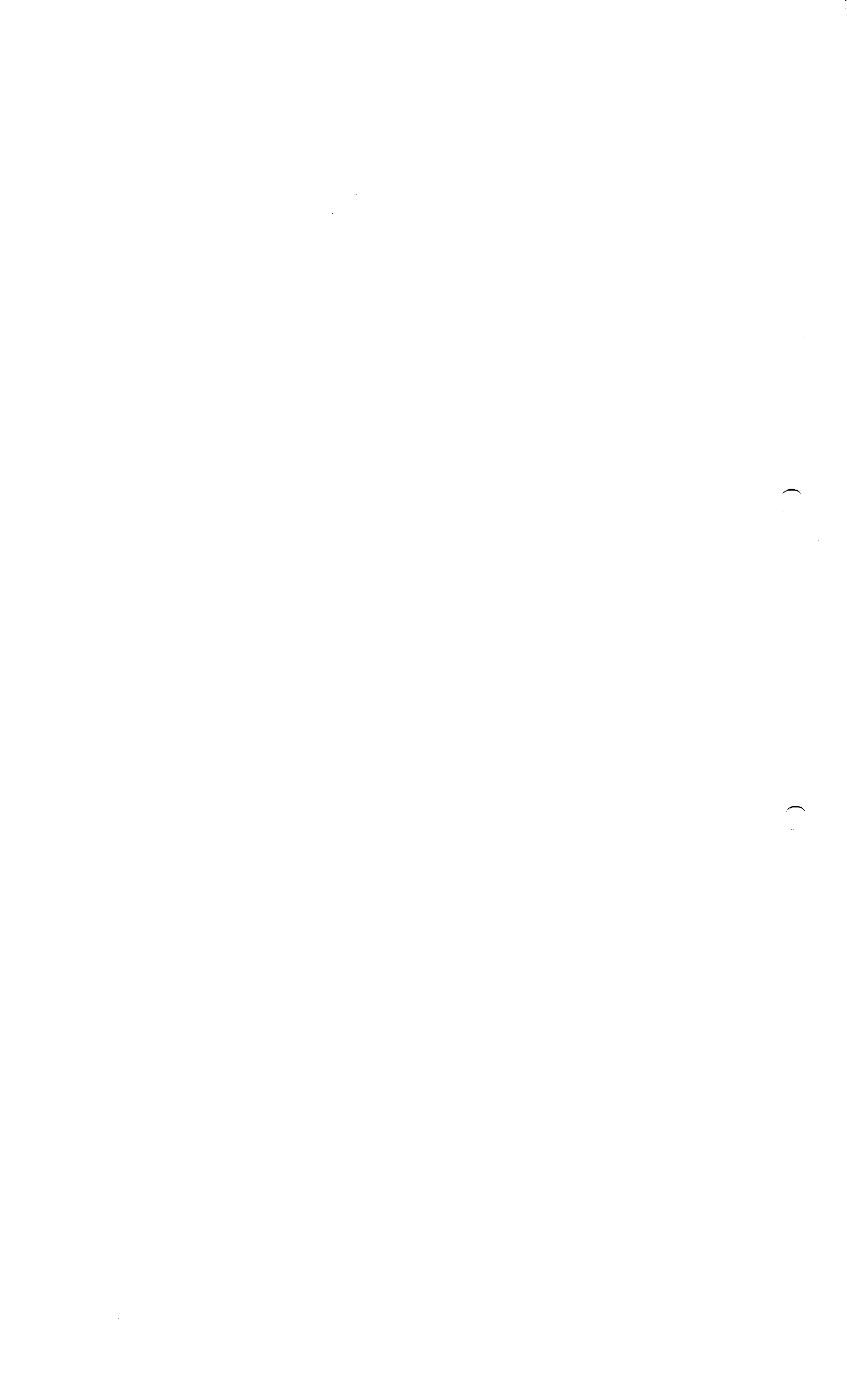


Tabla 76: Resultados de estabilidad de varicela para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a temperatura ambiente después de la reconstitución

Ensayo (Especificación)	Orientación del vial	Resultado Inicial <sup>a</sup>	Resultados después de almacenamiento a temperatura ambiente, después de la reconstitución (h) <sup>a</sup>	
			0.5	1
Después de 42 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25°C, después 21 meses a -15 °C (sin escarcha))				
Titulación de infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>b</sup>	Derecho	37,000	43,100	40,900
Después de 48 meses de almacenamiento (24 meses de -15 a -25°C, después 21 meses a -15 °C (sin escarcha) y 3 meses de 2-8 °C)				
Titulación de infectividad de varicela (sin límites especificados; UFP/mL)	Derecho	29,000	29,900	27,900

<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 0610246.

<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".

#### 8.2.2.1.4 Almacenamiento a 23-27°C

##### 8.2.2.1.4.1 Titulación de infectividad para varicela

Se llevó a cabo el ensayo después de almacenamiento a 23-27°C con la vacuna para determinar las pérdidas de potencia ocurridas durante el sellado, inspección y empaquetado de los viales llenos. Se presentan los datos de estabilidad para el almacenamiento a 23-27°C de los lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003).

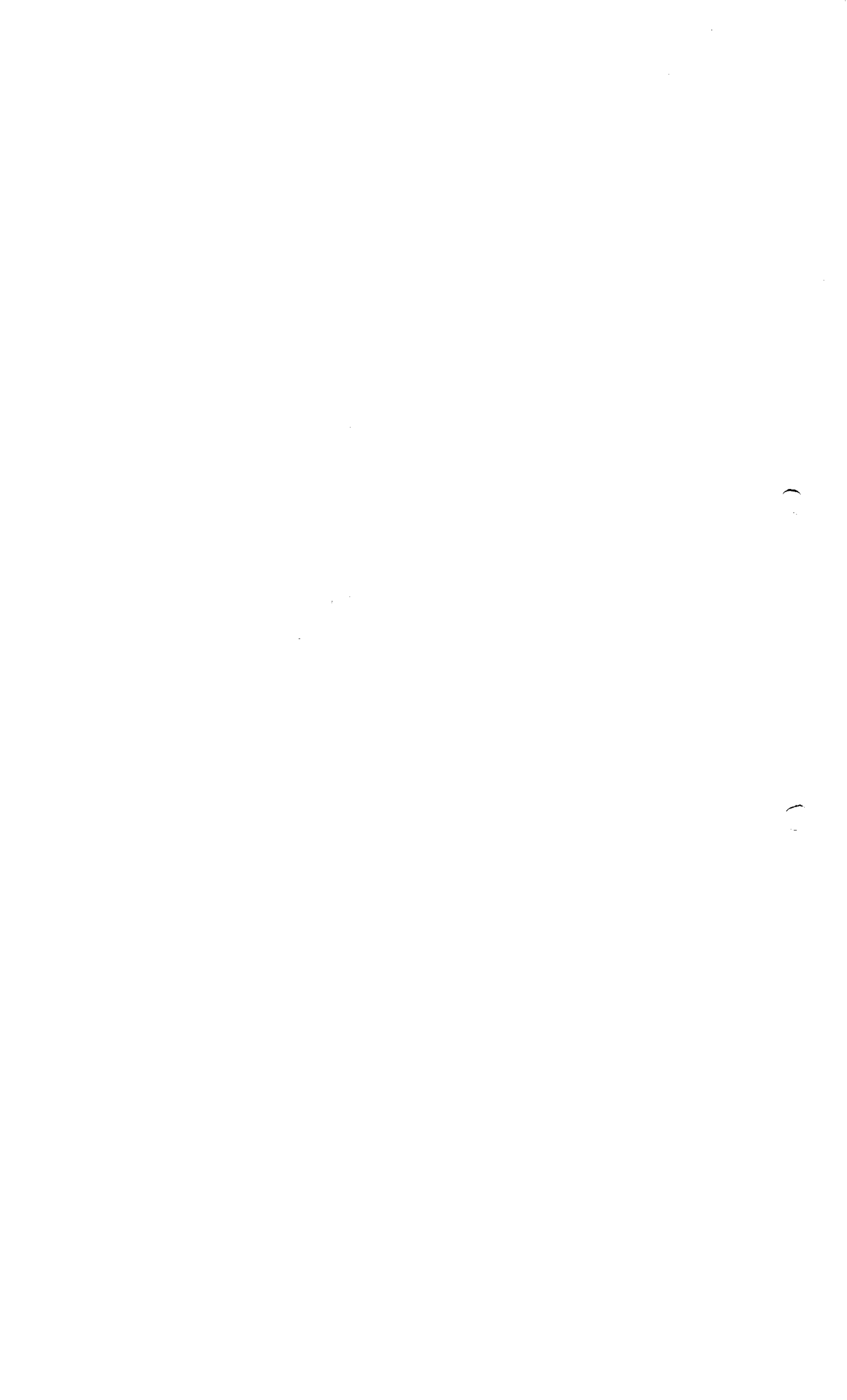
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

152

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

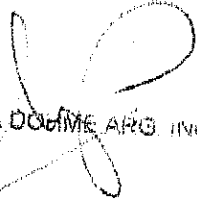
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



**8.2.2.1.4.1.1 Lotes de estabilidad**

Tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) se evaluaron para estabilidad a 23-27°C. Los datos de titulación de infectividad para varicela (potencia) de estos estudios se presentan en la [Figura 22]. Estos datos se calibraron usando el estándar de referencia lote 0500997.

Un análisis de la varianza realizado en los datos de potencia combinada de los tres lotes no mostró evidencia estadísticamente significativa de falta de paralelismo entre estos lotes ( $p > 0.05$ ). Por lo tanto, los datos se combinaron entre los lotes para estimar la velocidad de degradación a 23-27°C. La curva combinada de los lotes combinados es  $-0.25239 \ln U$  por día (error estándar: 0.05360 n UFP por día). Esto equivale a un cambio en la potencia de aproximadamente  $-22.3\%$  por día (equivalente a  $-11.9\%$  por 12 horas) con un intervalo de confianza del 95% asociado de  $-30.2\%$  a  $-13.5\%$  por día (equivalente a  $-16.4\%$  a  $-7.01\%$  por 12 horas). Estos estimados se obtuvieron usando datos de la exposición de 0-1 días a 23-27°C. Los datos de estabilidad obtenidos de puntos temporales subsecuentes no se usaron para calcular las pérdidas estimadas, puesto que la velocidad de pérdida declinó significativamente después del día 1.

  
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 51.625

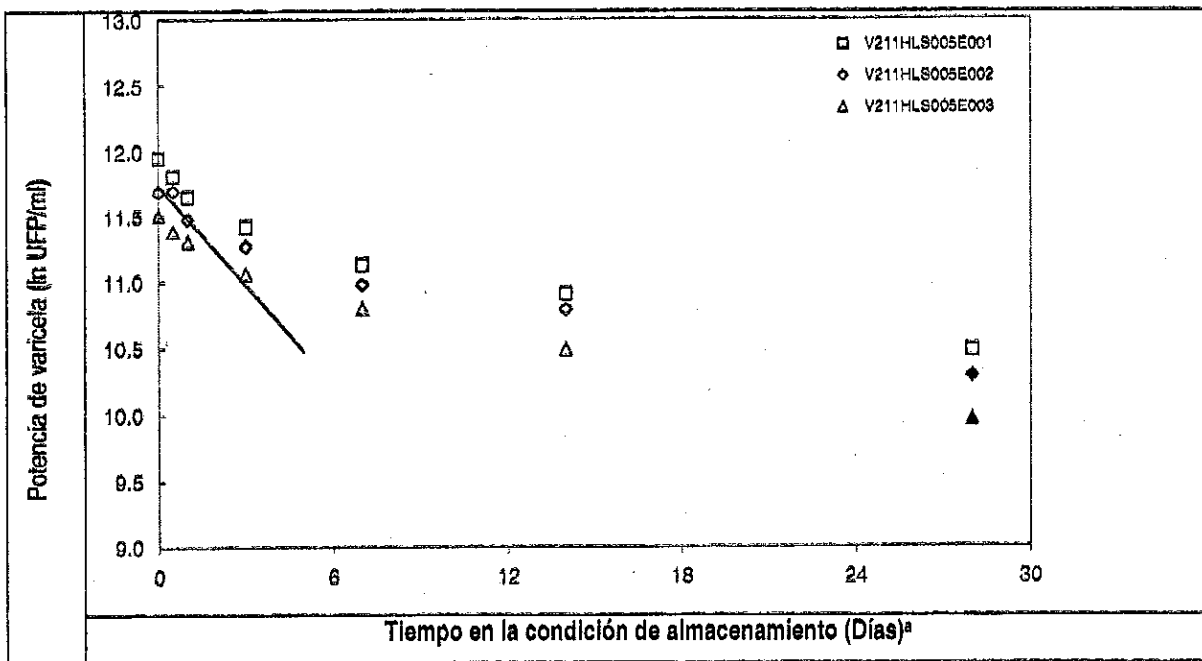
0

1

**Figura 22: Titulación de infectividad para varicela de lotes de estabilidad de 2003 números V211HLS005E001 a V211HLS005E003 versus tiempo de almacenamiento a 23-27°C**

El tiempo pasado a 23-27°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0500997. Cada símbolo sólido indica un promedio geométrico de menos de ocho réplicas válidas. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los tres lotes estudiados a 23-27°C; este análisis se limitó a los puntos temporales de 0-1 días debido a pérdidas no lineales en esta condición de almacenamiento. La duración del estudio fue de 28 días a la condición de almacenamiento señalada.

**Lotes de estabilidad formal 2003, 25°C**  
V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003



<sup>a</sup>Cada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se conservó de 0 a 4 meses a -70°C antes de la ensayo.

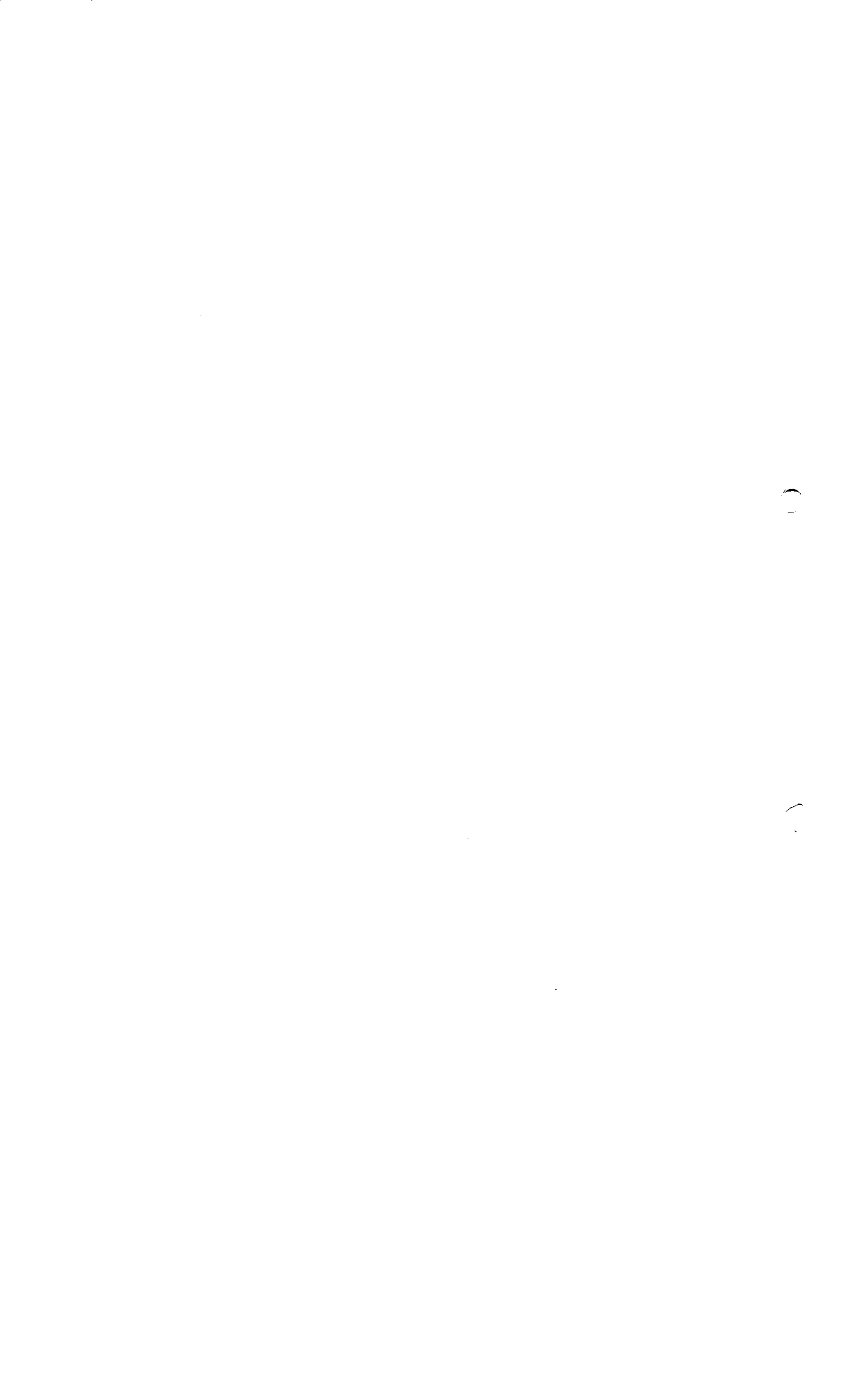
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

154

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



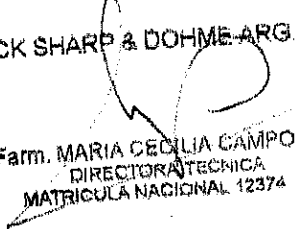
**8.2.2.1.4.2 Resumen tabulado de todos los resultados de ensayo de estabilidad**

**8.2.2.1.4.2.1 Lotes de estabilidad**



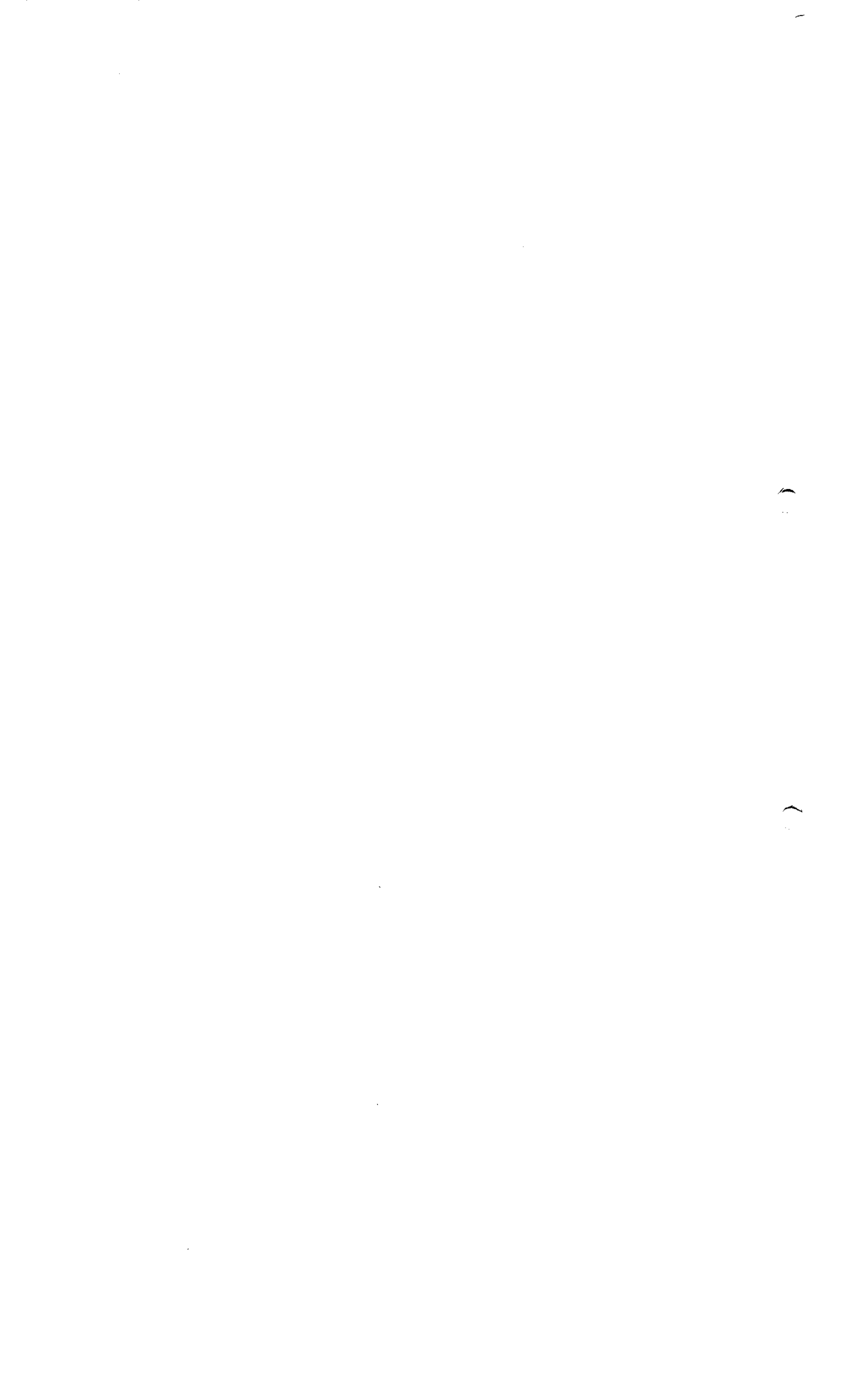
Los resúmenes de todas las ensayos de estabilidad para lotes de estabilidad de 2003 almacenados a 23-27°C se proporcionan en la Tabla 77, 78 Y 79. Estos resúmenes incluyen tres lotes de estabilidad de 2003 con hasta 28 días de almacenamiento. No se han observado cambios significativos en los parámetros físicos o químicos, incluyendo humedad, pH, tiempo de reconstitución y color/apariencia después del almacenamiento a 23-27°C por hasta 28 días.

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. 51628



**Tabla 77: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado a 23-27 °C**

Ensayo (Especificación)	Resultados del almacenamiento a 23-27 °C <sup>a</sup> (días)							
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28	
<b>Apariencia y Color</b> (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	Cumple	
<b>Tiempo de Reconstitución<sup>c</sup></b> (≤ 120 s)	15 s	NT	NT	NT	NT	NT	18 s	
<b>Titulación de infectividad de varicela<sup>a</sup></b> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>	155,000	135,000	115,000	91,300	68,000	54,900	35,700	
<b>Humedad</b> (≤ 2.0%)	0.9%	NT	NT	NT	NT	NT	0.9%	
<b>pH</b> (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	7.0	

<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> NT : No probado

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

<sup>d</sup> Esta especificación se aplicó al estudio en Argentina y no se aplica a la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación fue variada durante el desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

FAMILIA MARIA CECELIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

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



**Tabla 78: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E002 de 2003, almacenado a 23-27 °C**

Ensayo (Especificación)	Resultados del almacenamiento a 23-27 °C <sup>a</sup> (días)						
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28
<b>Apariencia y Color</b> (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	Cumple
<b>Tiempo de Reconstitución<sup>c</sup></b> (≤ 120 s)	19 s	NT	NT	NT	NT	NT	23 s
<b>Titulación de infectividad de varicela<sup>a</sup></b> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>	119,000	120,000	97,000	78,700	58,700	48,600	29,400 <sup>e</sup>
<b>Humedad</b> (≤ 2.0%)	1.1%	NT	NT	NT	NT	NT	1.0%
<b>pH</b> (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	7.0

<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> NT : No probado

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

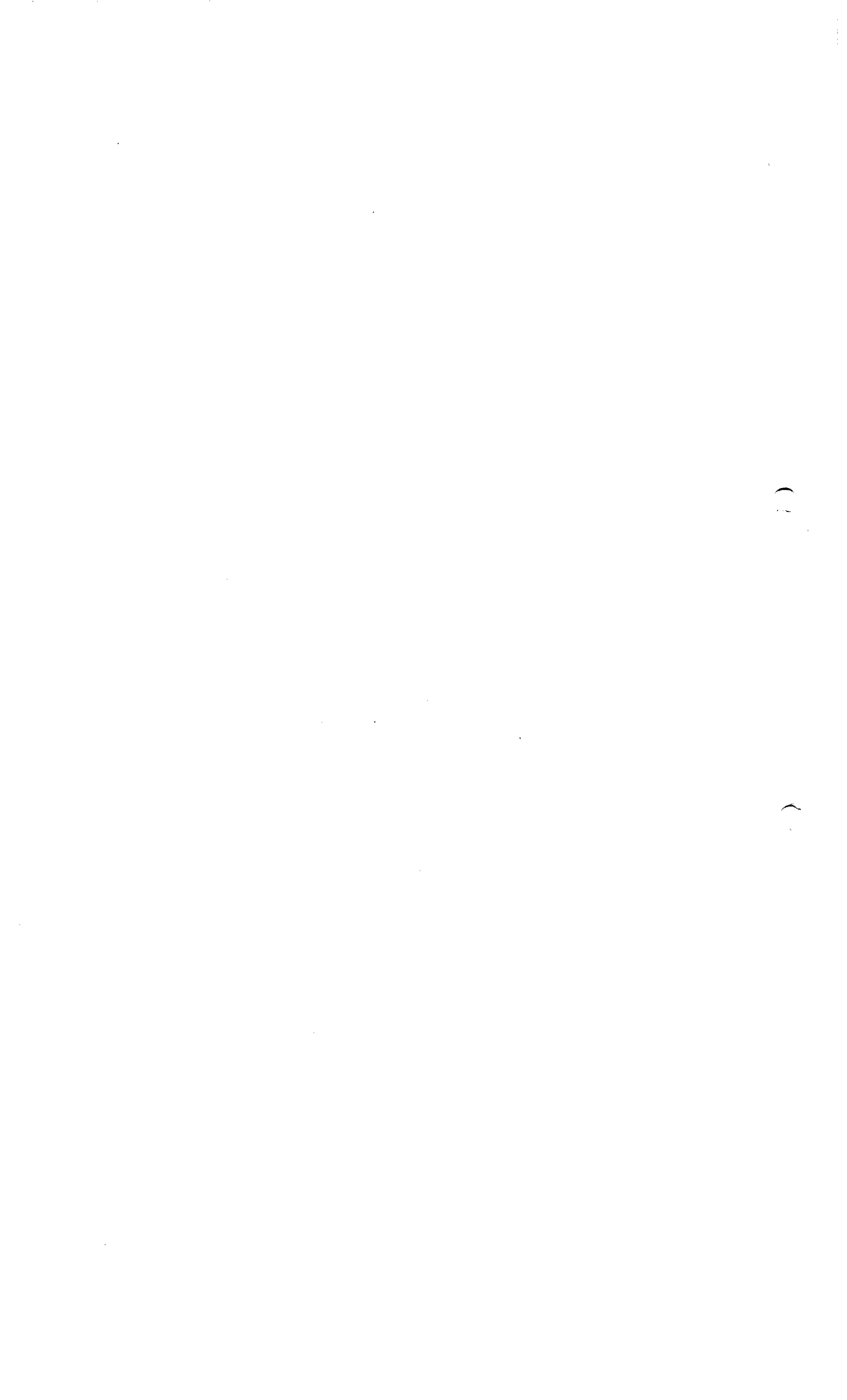
<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al producto en cuestión **NO** refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura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

<sup>e</sup> El resultado es el promedio de seis réplicas válidas.

de seis réplicas válidas.  
D. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.52

F. MARI, MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374





**Tabla 79: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E003 de 2003, almacenado a 23-27°C**

Ensayo (Especificación)	Resultados del almacenamiento a 23-27°C (días)						
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28
<b>Apariencia y Color</b> (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT <sup>b</sup>	NT	NT	NT	NT	Cumple
<b>Tiempo de Reconstitución<sup>c</sup></b> (≤ 120 s)	17 s	NT	NT	NT	NT	NT	17 s
<b>Titulación de infectividad de varicela<sup>a</sup></b> (sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>	99,800	88,800	81,800	63,300	48,900	36,100	21,300 <sup>e</sup>
<b>Humedad</b> (≤ 2.0%)	1.0%	NT	NT	NT	NT	NT	1.2%
<b>pH</b> (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	6.9

<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

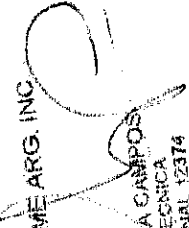
al Lote de estándar de referencia 0500997.

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

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

<sup>d</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>e</sup> El resultado es el promedio geométrico de seis réplicas válidas.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
  
 Fátima MARÍA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA REGIONAL 12374

313

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 67.525



### 8.2.2.2 Otras condiciones de almacenamiento

Se obtuvieron datos de estabilidad para producto farmacéutico almacenado en condiciones que son poco probable que se encuentren en el mercado. Estos estudios proporcionan una caracterización comparativa lote a lote adicional del producto farmacéutico y no necesariamente determinan directamente las características críticas del producto farmacéutico.

#### 8.2.2.2.1 Almacenamiento de -60 a -80°C

##### 8.2.2.2.1.1 Titulación de infectividad para varicela

Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en producto farmacéutico almacenado de -60 a -80°C para evaluar la estabilidad a una condición que podría usarse para almacenar producto retenido a largo plazo o lotes de referencia del producto farmacéutico. Adicionalmente, muestras en espera de ensayo de potencia se han almacenado de -60 a -80°C hasta que puedan iniciarse las ensayos. Se presentan datos de estabilidad de -60 a -80°C provenientes de un estudio de estabilidad de tres lotes para estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003) y estudios de cuatro lotes para desarrollo clínico, incluyendo dos lotes para desarrollo clínico de 2003 (BWO035000004 y BWO035000005), un lote para desarrollo clínico de 1 ml de 2003 (BWO035000002) y el lote para desarrollo clínico añejado de 1999 (0500991).

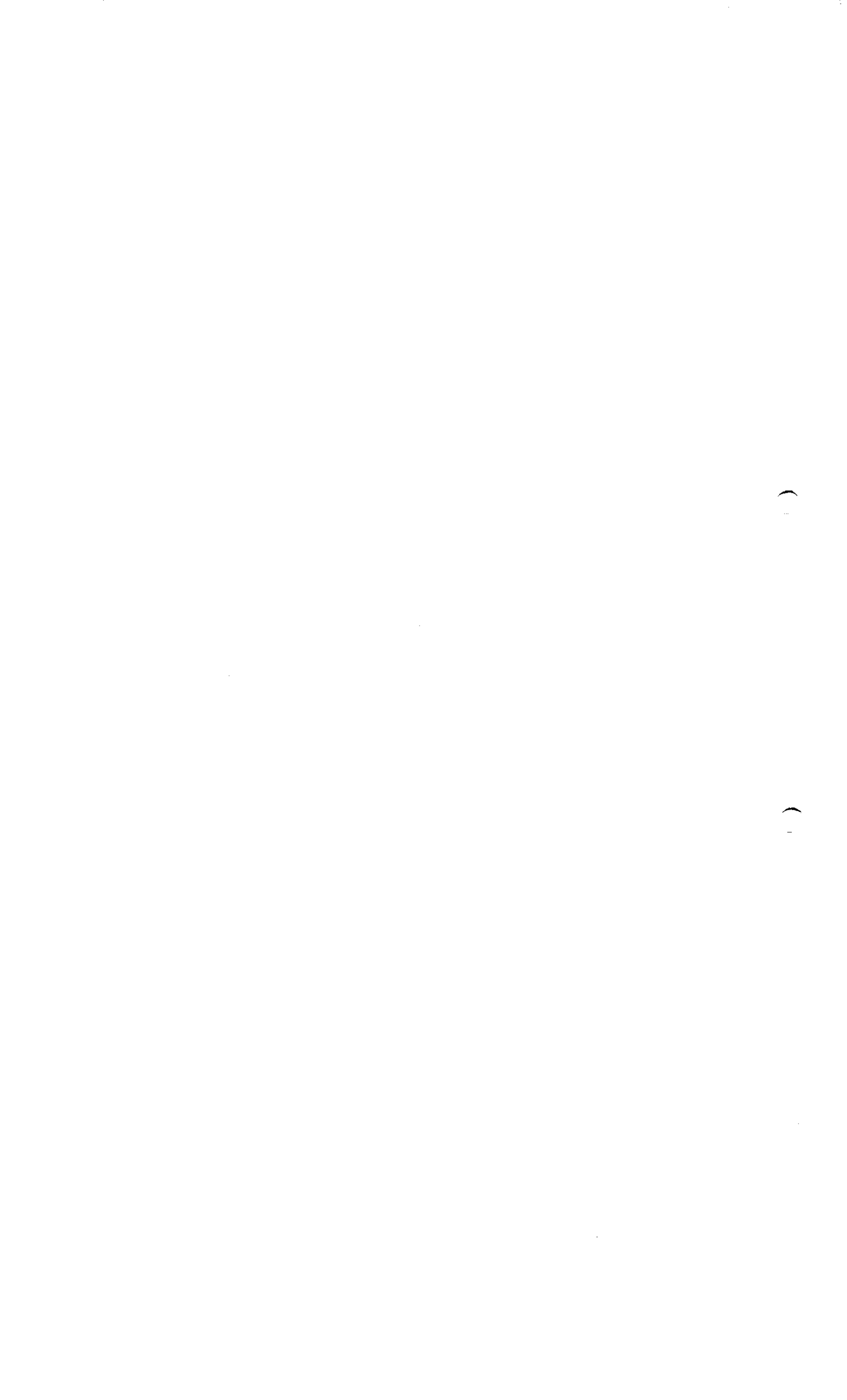
Un análisis de la varianza realizado en los resultados combinados de estabilidad para potencia de -60 a -80°C de los seis lotes (tres lotes de estabilidad de 2003, dos lotes para desarrollo clínico de 2003 y un lote para desarrollo clínico añejado de 1999) no mostró evidencia estadísticamente significativa de falta de paralelismo entre estos lotes ( $p > 0.00\%$ ). En consecuencia, se combinaron los datos de los lotes para determinar la velocidad de degradación de -60 a -80°C. La pendiente combinada de los lotes combinados es -0.00931 ln U por mes (error estándar: 0.00515 ln UFP por mes). Esto es equivalente a un cambio de aproximadamente -0.93% por mes con un intervalo de confianza del 95% asociado de -1.95% a 0.11% por mes. Debido a que el intervalo de confianza del 95% de la velocidad de pérdida incluye cero, el producto farmacéutico no muestra una pérdida de la potencia estadísticamente significativa cuando se almacena de -60 a -80°C.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12376

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODEADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 81.525



#### 8.2.2.2.1.1.1 Lotes de estabilidad

Los datos del ensayo de titulación de infectividad para varicela (potencia) de tres lotes para estabilidad de 2003 (V211HLS00E001 a V211HLS005E003) almacenados de -60 a -80°C se proporcionan en la Figura 23. Estos datos se calibraron usando el lote de estándar de referencia 0500997.

#### 8.2.2.2.1.1.2 Lotes para desarrollo clínico

Los datos del ensayo de titulación de infectividad para varicela (potencia) de los lotes para desarrollo clínico de 2003 (BWO035000004 y BWO035000005) almacenados de -60 a -80°C se proporcionan en la Figura 24. Estos datos se calibraron usando el lote de estándar de referencia 0500997.

Los datos del ensayo de titulación de infectividad para varicela (potencia) para el lote de desarrollo clínico de 1 ml de 2003 estudiado de -60 a -80°C se proporcionan en la Figura 25. Estos datos se calibraron usando el lote de estándar de referencia 0500997.

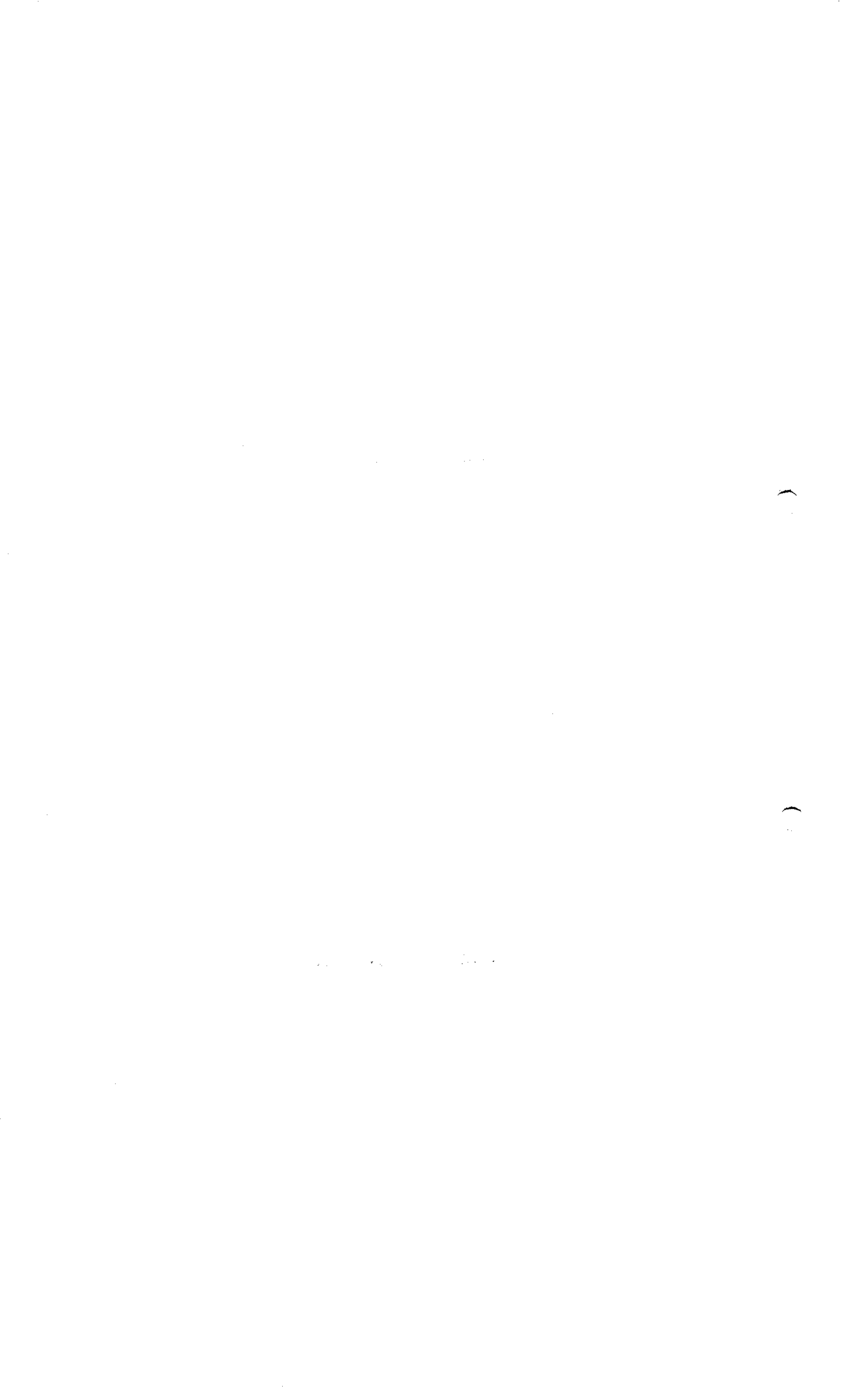
Datos similares para el lote de desarrollo clínico añejado de 1999 (0500991) se proporcionan en la Figura 26. Estos datos se calibraron usando el lote de estándar de referencia 0610246.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMERON  
DIRECTORA TECNICA  
160 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

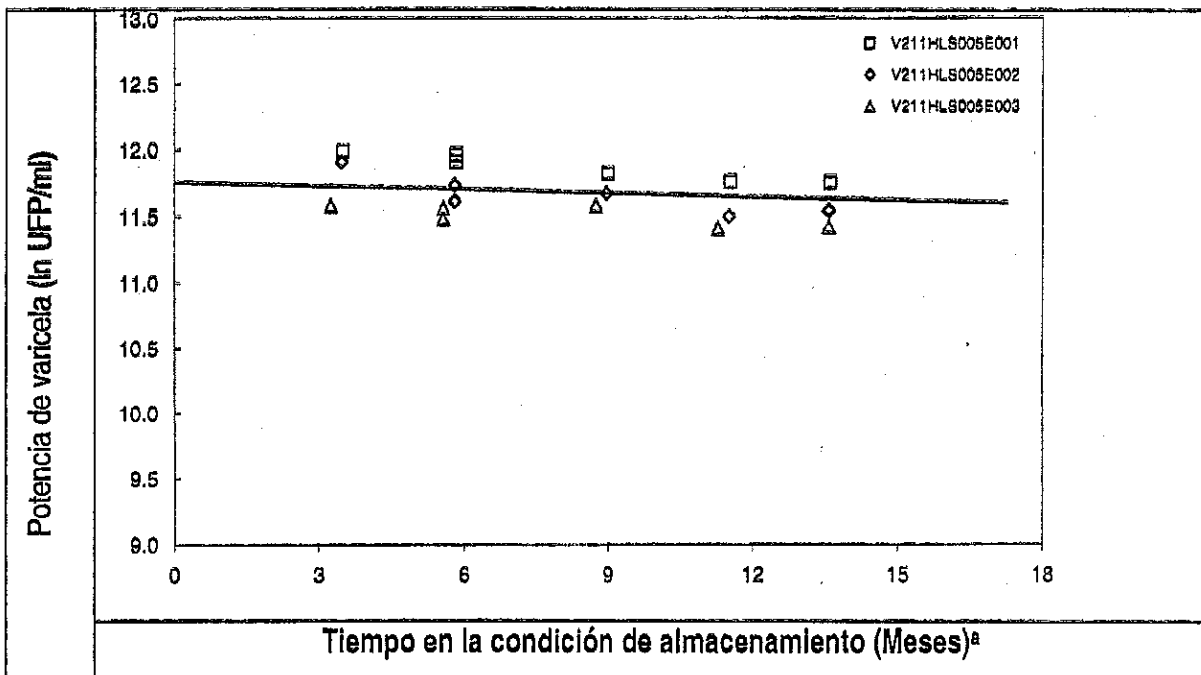
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



**Figura 23: Titulación de infectividad para varicela de lotes de estabilidad de 2003 números V211HLS005E001 a V211HLS005E003 versus tiempo de almacenamiento de -60 a -80°C**

El tiempo pasado a -70°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los siete lotes estudiados de -60 a -80°C.

**Lotes de estabilidad formal 2003, -70°C**  
V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003



<sup>a</sup>El tiempo en la condición de almacenamiento representa un tiempo total a -70°C, incluyendo almacenamiento antes de la fecha de remoción de la muestra y almacenamiento antes de la ensayo, y se promedia entre las réplicas de cada muestra. Cada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se conservó por 0-3 meses a -70°C antes de la ensayo.

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. 51.625

