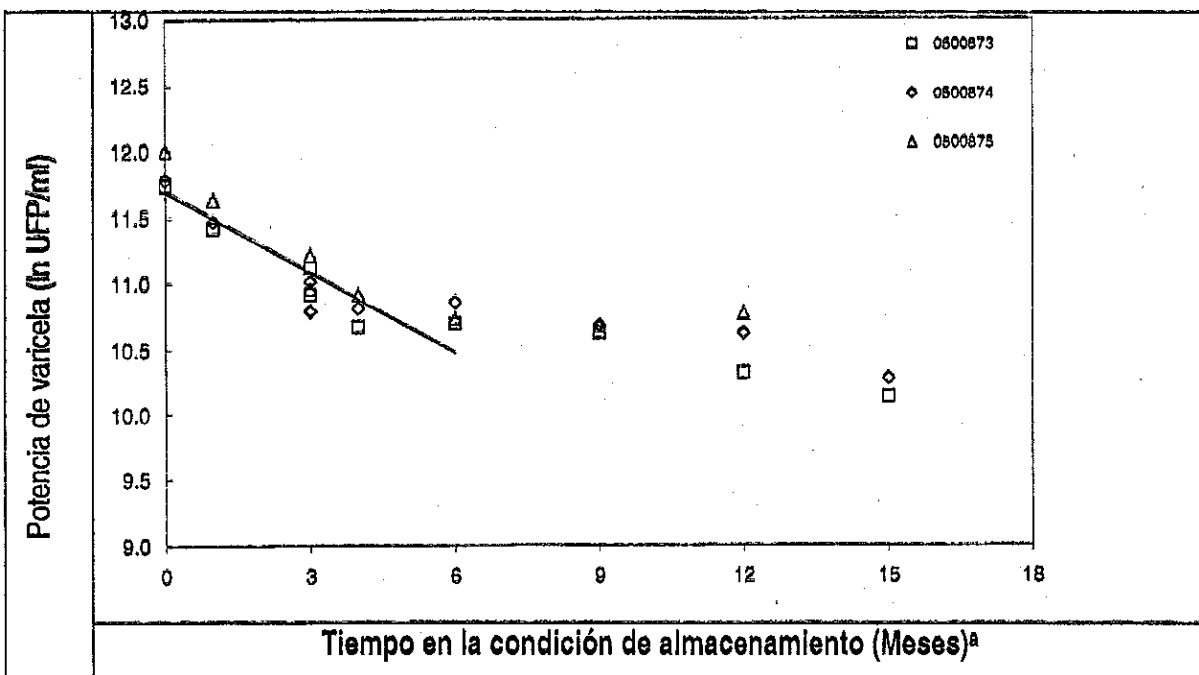


Figura 28: Titulación de infectividad para varicela de lotes para validación de proceso de 1998, números 0500873 a 0500875 versus tiempo de almacenamiento a 2-8°C

El tiempo pasado a 2-8°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 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los nueve lotes estudiados a 2-8°C. Para los lotes 0500873 a 0500875, este análisis se limitó a puntos temporales de 0-3 meses debido a pérdidas no lineales dentro de este estudio. La duración del estudio fue de 15 meses en la condición de almacenamiento señalada.

Lotes para validación de proceso de 1998, 5°C
0500873, 0500874, 0500875



ªCada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se mantuvo de 0-7 meses a -70°C antes de la ensayo.

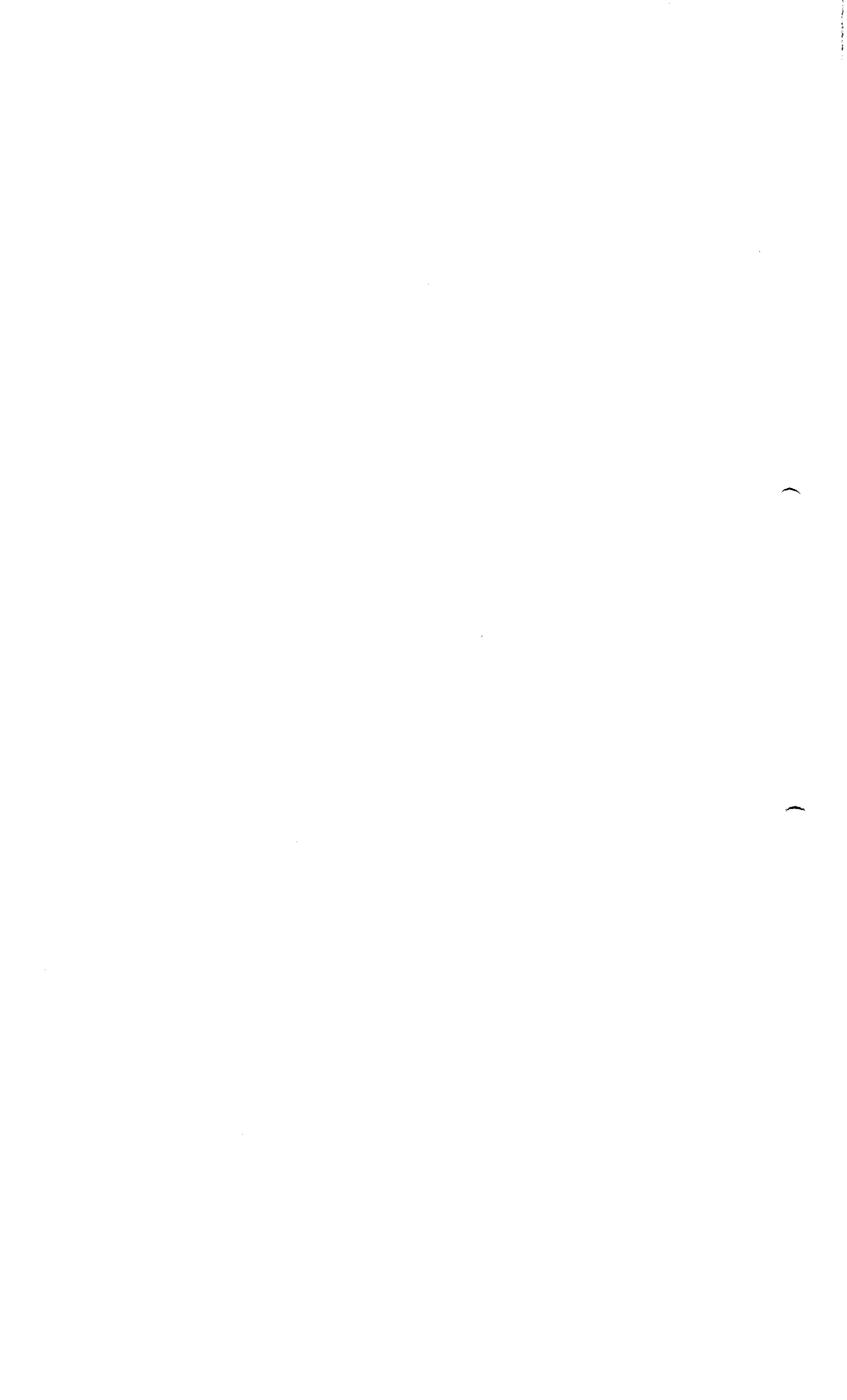
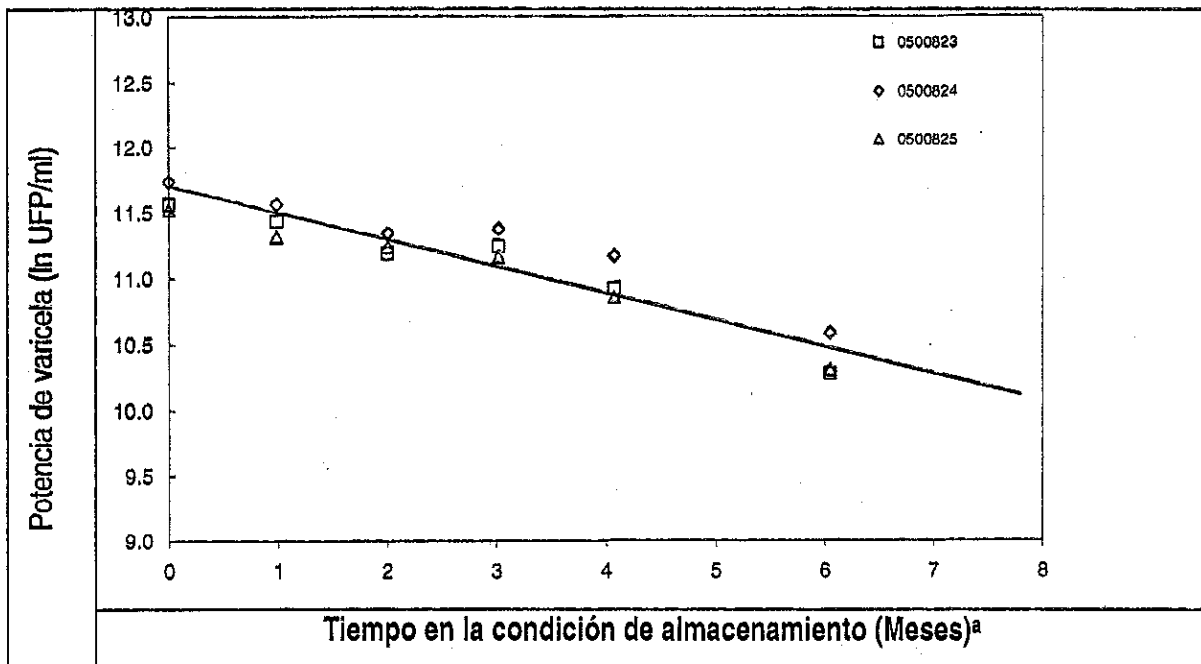




Figura 29: Titulación de infectividad para varicela de lotes para desarrollo clínico de 1998, números 0500823 a 0500825 versus tiempo de almacenamiento a 2-8°C

El tiempo pasado a 2-8°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 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los nueve lotes estudiados a 2-8°C. La duración del estudio fue de 6 meses en la condición de almacenamiento señalada.

Lotes para desarrollo clínico de 1998, 2-8°C
0500823, 0500824, 0500825



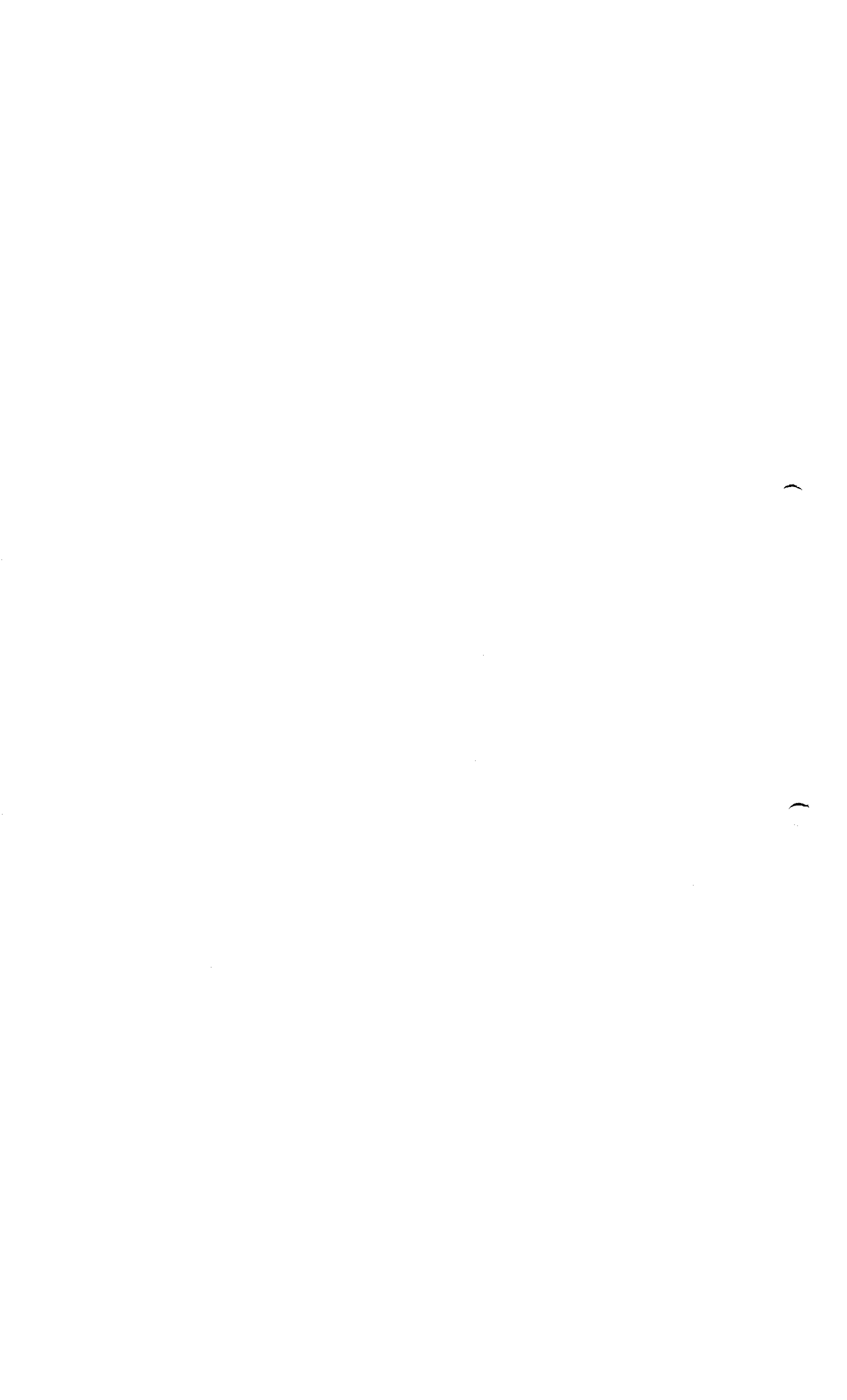
ªCada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se mantuvo de 0-2 meses a -70°C antes de la ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





8.2.2.2.2 Resumen tabulado de todos los resultados de estudio de estabilidad

De la Tabla 87 a la 94 se proporcionan resúmenes de todos los ensayos de estabilidad para vacuna en contenedor lleno, almacenada a 2-8°C. Estos resúmenes incluyen tres lotes de estabilidad de 2003 con hasta 28 días de almacenamiento, tres lotes para validación de proceso de 1998 con hasta 15 meses de almacenamiento, y tres lotes para desarrollo clínico de 1998 con hasta 6 meses de almacenamiento.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. 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



Tabla 87: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (días)							
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28	
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^b	NT	NT	NT	NT	Cumple	
Tiempo de Reconstitución^c (≤ 120 s)	19 s	NT	NT	NT	NT	NT	20 s	
Titulación de infectividad de varicela^a (sin límite especificado; UFP/mL) ^d	141,000	141,000	135,000	151,000	151,000	145,000	123,000	
Humedad (≤ 2.0%)	0.9%	NT	NT	NT	NT	NT	1.2%	
pH (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	7.0	

^a 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 0500697.

^b NT - No probado

^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

^d 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".

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

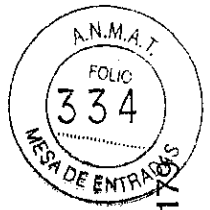




Tabla 88: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E002 de 2003, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (días)							
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28	
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^b	NT	NT	NT	NT	Cumple	
Tiempo de Reconstitución^c (≤ 120 s)	18 s	NT	NT	NT	NT	NT	18 s	
Titulación de infectividad de varicela^a (si límite especificado; UFP/mL) ^d	105,000	123,000	130,000	113,000	101,000	102,000	89,800	
Humedad (≤ 2.0%)	1.0%	NT	NT	NT	NT	NT	1.0%	
pH (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	7.0	

^a 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.

^b NT : No probado

^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

^d 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
FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

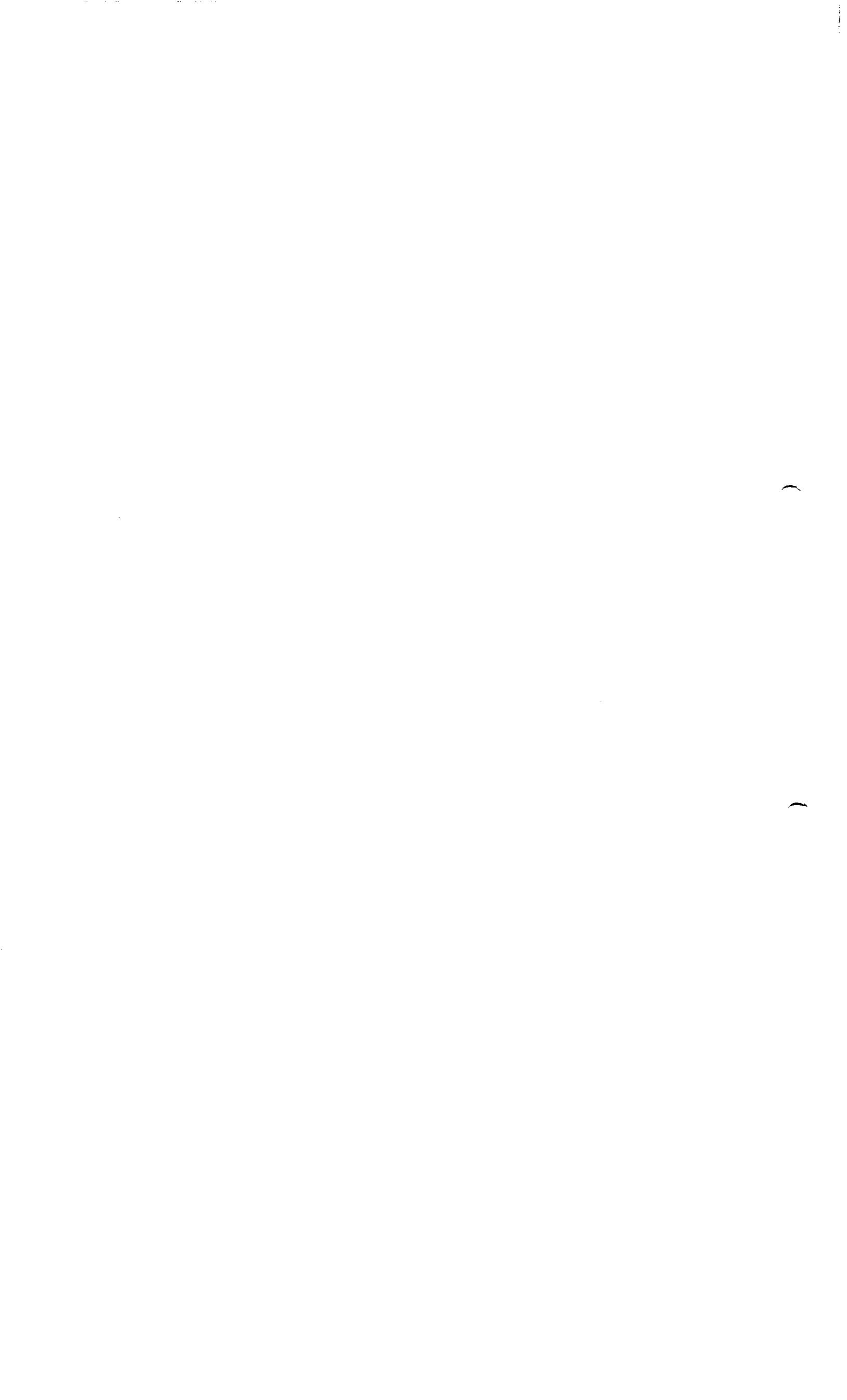


Tabla 89: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E003 de 2003, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (días)							
	Resultado inicial	0.5	1	3	7	14	28	
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^b	NT	NT	NT	NT	Cumple	
Tiempo de Reconstitución^c (≤ 120 s)	16 s	NT	NT	NT	NT	NT	16 s	
Titulación de infectividad de varicela^d (sin límite especificado; UFP/mL) ^e	110,000	97,300	102,000	96,800	94,700	85,600	73,500	
Humedad (≤ 2.0%)	1.1%	NT	NT	NT	NT	NT	1.0%	
pH (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	NT	7.0	

^a 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 05000997.

^b NT : No probado

^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

^d 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 formantes de placas".

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

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



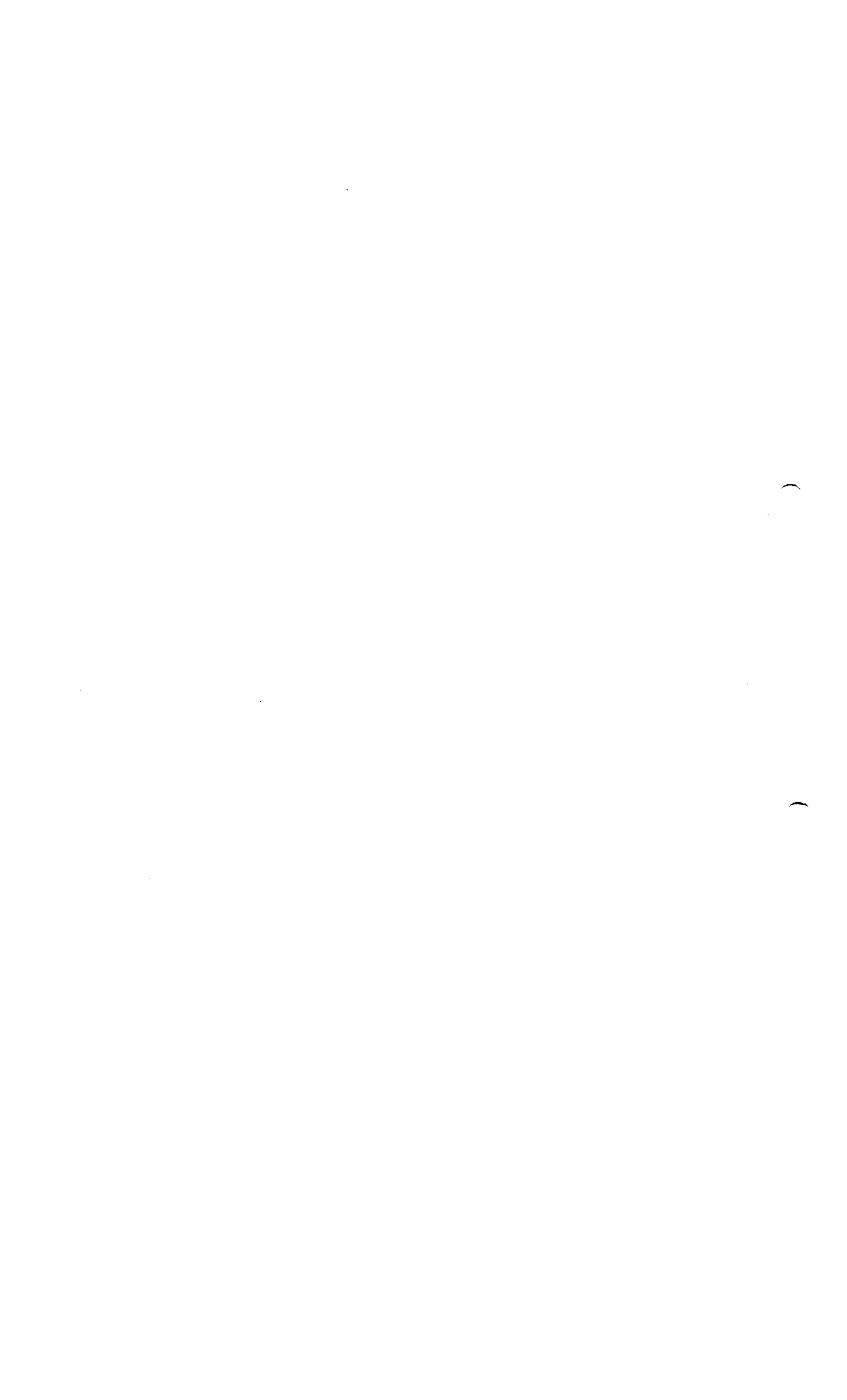


Tabla 89: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500873 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado* (meses)														
	1	2	3	4	6	9	12	15							
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^b	Cumple	NT	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple							
Tiempo de Reconstitución (≤ 120 s)	30 s	NT	NT	NT	5 s	NT	20s	NT							
Titulación de infectividad de varicela* (sin límite especificado; UFP/ml) ^c	125,000	68,000	55,200	43,300	44,300	41,300	30,300	25,200							
Humedad (≤ 2.0%, 2.00%) ^e	0.9%	NT	1.2%	NT	1.1%	1.6%	1.2%	1.3%							
pH(6.8-7.2)	7.0	NT	0.69%	NT	0.84% ^e	0.87%	0.82%	0.90%							
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	6.9	NT	6.9	6.9							
Seguridad General – Raton y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no especifica o esperada para el producto)	Cumple	NT	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT							
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	Sin fugas	NT	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT							

* 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.

^b NT : No probado ^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

^d 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".

^e La ensayo de humedad se lleva a cabo utilizando los métodos tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (OP 0101009) Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

[Handwritten Signature]
FAMILIA MARIA CECILIA DAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

DR. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 41685



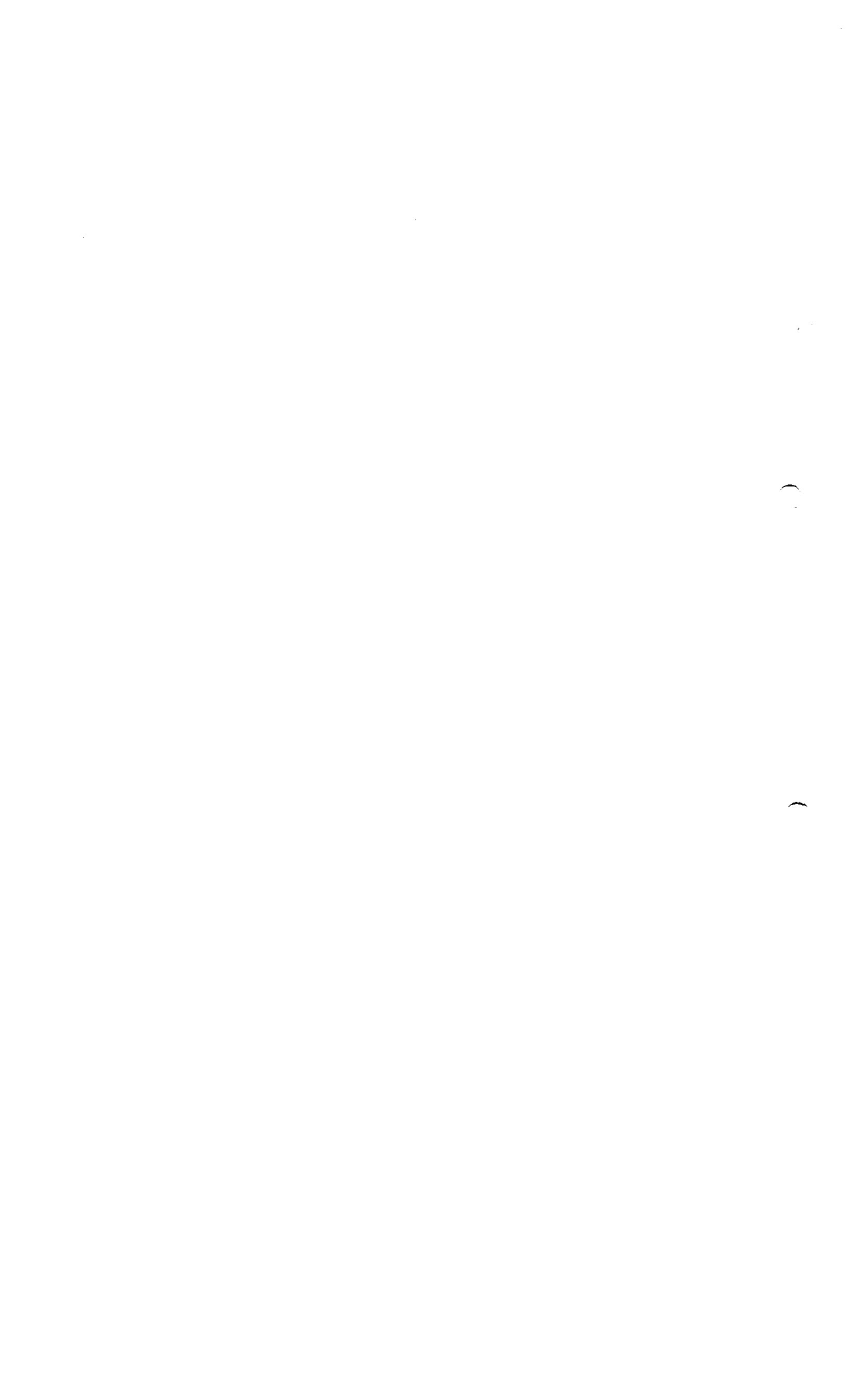


Tabla 90: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500874 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado* (meses)														
	Resultado inicial	1	2	3	4	6	9	12	15						
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^a	NT	Cumple	NT	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple						
Tiempo de Reconstitución (≤ 120 s)	30 s	NT	NT	NT	NT	5 s	NT	15 s	NT						
Titulación de infectividad de varicela^b (sin límite especificado; UFP/mL) ^c	132,000	96,200	60,900	48,800	49,900	51,800	43,700	41,000	29,000						
Humedad (≤ 2.0%, 2.00%) ^d	1.2%	NT	NT	0.7%	NT	0.9%	1.4%	1.1%	1.3%						
pH (6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	7.0	NT	6.9	6.9						
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT						
Seguridad General - Ratón y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto)	Cumple	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Cumple	NT						
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	Sin fugas	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Sin fugas	NT						

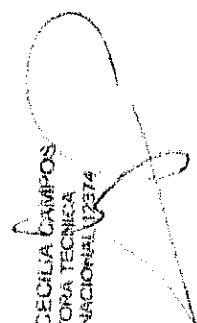
^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246. ^b NT: No probado

^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

^d 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".

^e La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

Faith. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECCION TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



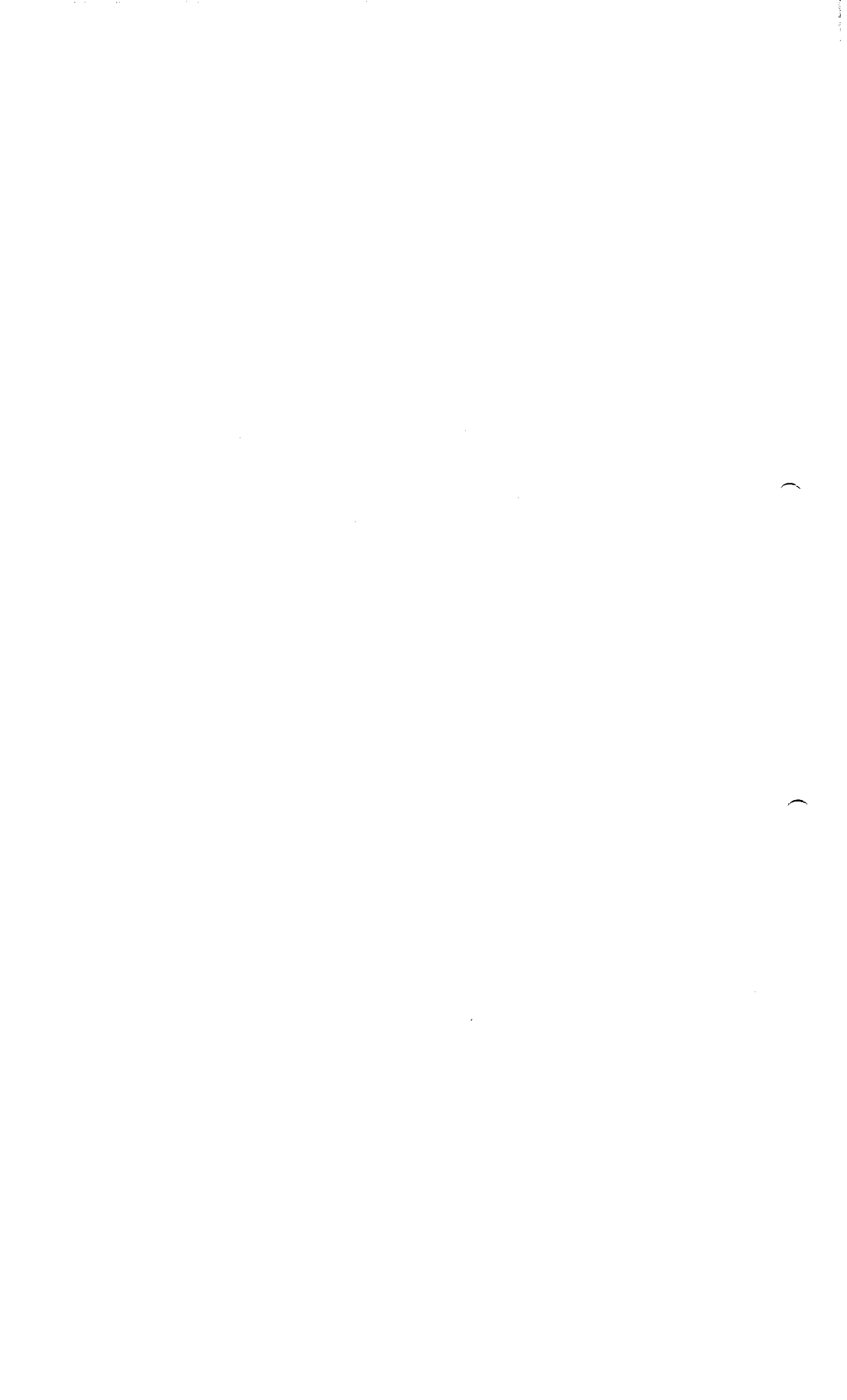


Tabla 91: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado (meses)														
	Resultado Inicial	1	2	3	4	6	9	12	15						
Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)	Cumple	NT ^a	NT	Cumple	NT	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple						
Tiempo de Reconstitución (≤ 120 s)	30 s	NT	NT	NT	NF	10 s	NT	20 s	NT						
Titulación de infectividad de varicela (sin límite especificado; UFP/mL)	163,000	113,000	74,400	57,600	55,100	46,000	43,500	47,800	Inválido ^b						
Humedad (≤ 2.0%, 2.00%) ^c	1.0% 0.70% ^d	NT	NT	1.1% 0.92%	NT	0.9% 0.83% ^e	1.5% 1.08%	1.2% 0.97%	1.1% 0.81%						
pH(6.8-7.2)	7.0	NT	NT	NT	NT	6.9	NT	6.9	6.9						
Esterilidad (sin crecimiento)	Sin crecimiento	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Sin crecimiento	NT						
Seguridad General - Ratón y cobayo (Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto)	Cumple	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Cumple	NT						
Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)	Sin fugas	NT	NT	NT	NF	NT	NT	Sin fugas	NT						

^a 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. ^b NT : No

probado ^c El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

^d 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 métodos de ensayo de estabilidad de productos de referencia.
^e Sin resultado, se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas.

^f La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

Tabla 92: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500823 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado ^a (meses)					
	Resultado inicial	1	2	3	4	6
Titulación de infectividad de varicela ^a (sin límite especificado; UFP/ml) ^b	107,000	92,600	72,500	76,300	55,500	29,100
Humedad (≤ 2.0%)	0.85%	NT ^c	NT	0.70%	NT	NT

^a 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.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto. 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".

^c NT: No probado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. 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. 514925





Tabla 93: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500824 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado ^a (meses)					
	Resultado inicial	1	2	3	4	6
Titulación de infectividad de varicela ^a (sin límite especificado; UFP/ml) ^b	116,000	105,000	84,300	86,800	70,900	39,500
Humedad (≤ 2.0%)	0.69%	NT ^c	NT	0.78%	NT	NT

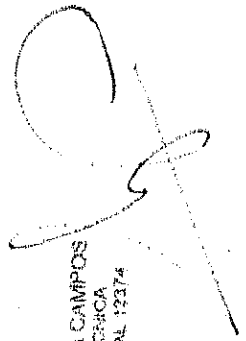
^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa.

Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto. 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".

^c NT : No probado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.



FÁTIMA MARÍA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 DR. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. ST. 62



Tabla 94: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500825 de 1998, almacenado a 2-8°C

Ensayo (Especificación)	Resultados Post-llenado ^a (meses)					
	Resultado inicial	1	2	3	4	6
Titulación de infectividad de varicela ^a (sin límite especificado; UFP/mL) ^b	111,000	82,300	76,100	70,400	52,000	29,800
Humedad (≤ 2.0%)	0.91%	NT ^c	NT	0.78%	NT	NT

^a Los

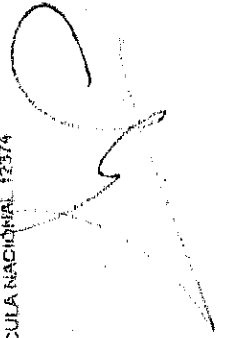
resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto. 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".

^c NT : No probado

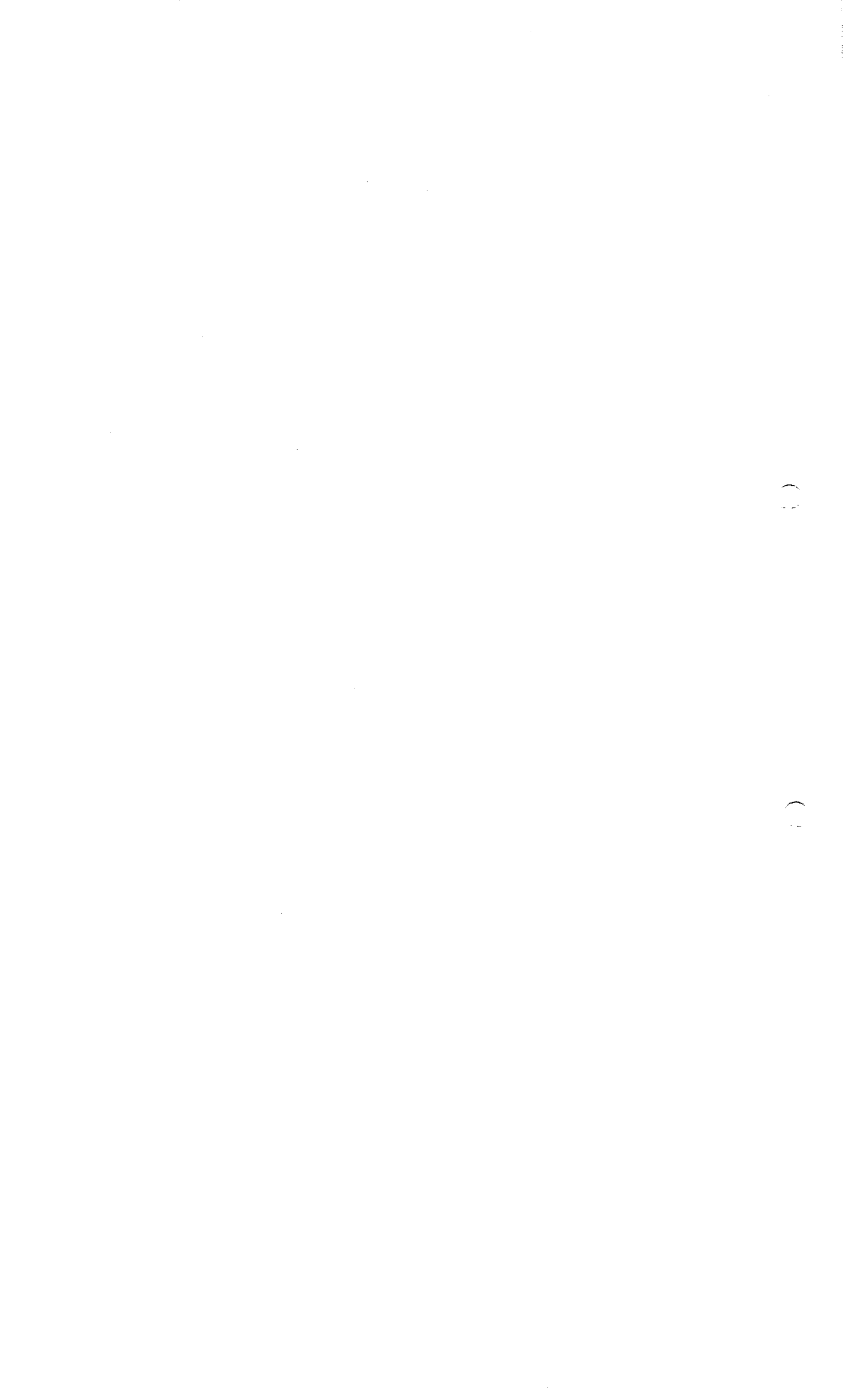
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FALT. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





8.2.3 Derivación de las especificaciones de potencia

Las especificaciones de potencia para la vacuna en contenedor lleno han derivado de diferentes fuentes. El límite de potencia al final del período de almacenamiento máximo permisible se basa en la evaluación de lotes de vacuna zóster administrados en un estudio de eficacia clínica. El período de almacenamiento máximo permisible de la vacuna se define como el período máximo de almacenamiento permisible a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (para almacenamiento antes del empaquetado), a temperatura ambiente (para sellado, inspección y empaquetado), a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ (sin escarcha), y hasta por 30 minutos a temperatura ambiente después de la reconstitución (inmediatamente antes de usarse).

La especificación de potencia máxima en la liberación se define como la potencia de varicela más alta evaluada en un estudio clínico. La especificación para potencia mínima en la liberación se calculó usando datos de estabilidad de la vacuna provenientes de lotes de estabilidad fabricados en 2003, de lotes para validación de proceso fabricados en 1998, y de lotes para desarrollo clínico fabricados en 2003 y 1998.

8.2.3.1 Fundamento para la información del prospecto (potencia mínima durante la vida útil)

El límite de la potencia del producto farmacéutico en la expiración, de 19,400 unidades formadoras de placa (UFP) por dosis, se basa en los resultados de eficacia obtenidos en el Protocolo 004 del Resumen Clínico, Justificación para la potencia en la expiración con base en datos de eficacia. Este valor es igual a 29,900 UFP por ml de material comercializado, con base en un volumen de dosis dispensable de 0.65 ml.

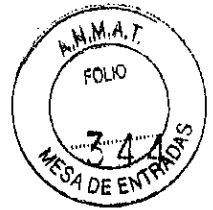
8.2.3.2 Razón para la potencia máxima en la liberación

La potencia máxima en la liberación se basa en la potencia de liberación para el lote BWO035000002 que ha tenido la potencia más alta evaluada en un estudio clínico. La potencia reportada de este lote es de 312,000 UFP por ml.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
F. M. MARIA DE LOS ANGELES CAMPOS
DIRECTORA GENERAL
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51-525





8.2.3.3 Razón para las especificaciones de potencia mínima en la liberación

Los datos acumulados de todos los estudios de estabilidad efectuados en lotes para validación de proceso en contenedor lleno indican que esta vacuna permanece satisfactoriamente estable por un mínimo de 18 meses después de ser empaquetada si se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ (sin escarcha). El período de almacenamiento máximo permisible también incluye hasta 12 horas a temperatura ambiente para el sellado, inspección y empaquetado; hasta 6 meses de almacenamiento a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ para almacenamiento antes del empaquetado; y hasta 30 minutos a temperatura ambiente después de la reconstitución e inmediatamente antes de usarse. En caso de que la vacuna se almacene a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 6 meses antes de ser empaquetada, el tiempo posterior a los 6 meses se restará a la vida útil permisible a $\leq -15^{\circ}\text{C}$.

8.2.3.4 Límite de potencia mínima en la liberación

Los estimados de pérdida y el error estándar reportados para la potencia en todo el período se usaron para determinar el límite de especificación para liberación mínimo post-liofilización necesario para asegurar, con un nivel de confianza del 95%, que el producto farmacéutico contiene por lo menos 29,900 UFP por ml (después de la reconstitución y hasta 30 minutos a temperatura ambiente) en todo momento durante su vida útil. Estas variables se resumen en la Tabla 95.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECCION TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

Tabla 95: Cálculo de la especificación para potencia en la liberación

Almacenamiento	Velocidad de pérdida (En UFP ^a /Unidad de tiempo)	Error estándar (Log UFP)	Duración
Almacenamiento a 23-27°C (Sellado/Inspección/Empaquetado)	0.01052/hora	0.00223	12 horas
Almacenamiento a ≤ -20°C	0.00427/mes	0.00360	6 meses
Almacenamiento a ≤ -15°C (sin escarcha)	0.00728/mes	0.00447	18 meses
Almacenamiento a temperatura ambiente después de la reconstitución	0.14343/hora	0.00690	0.5 horas
Variabilidad del ensayo para potencia en la liberación (desviación estándar)	N/A ^a	0.09289	N/A

^a UFP: Unidades formadoras de placas

^b N/A: No aplica

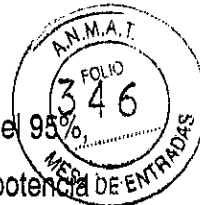
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





La potencia mínima en la liberación es necesaria para asegurar, con un nivel de confianza del 95%, una potencia de $\geq 29,900$ UFP por ml en todo momento durante la vida útil del producto. La potencia mínima en la liberación se calcula usando la pérdida total en el paso (esto es, la suma de la velocidad de pérdida x duración = 0.3545) y la variabilidad total calculada usando una construcción de propagación estándar de errores (raíz cuadrada de la varianza total, $\sqrt{0.016308} = 0.1277$). Usando este valor crítico unilateral del 95% de una distribución normal estándar (1.65), la potencia mínima en la liberación necesaria para asegurar con un nivel de confianza del 95% que se excederá la potencia mínima al final de la vida en anaquel es:

Potencia mínima en la liberación

$$\begin{aligned}
 &= \text{Exp} (\ln(\text{potencia en la expiración}) + \text{pérdida total del paso} + 1.65 \times \text{varianza total}) \\
 &= \text{Exp} (\ln(29,900 \text{ UFP por ml}) + 0.3545 + 1.65 \times 0.1277) \\
 &= \text{Exp} (10.3056 + 0.3545 + 0.2107) \\
 &= 52,619 \text{ UFP por ml}
 \end{aligned}$$

Con un redondeo conservador de tres cifras significativas, esto se traduce en un valor de 52,700 UFP por ml. Una especificación de potencia mínima en la liberación de $\geq 52,700$ UFP por ml asegura, con un nivel de confianza del 95%, que la vacuna está formulada para contener por lo menos 29,900 UFP por ml en todo momento de la vida en anaquel del producto.

8.3.7 Estabilidad y compatibilidad con los accesorios usados para administrar el producto

Los datos de lotes de estabilidad de 2003 no mostraron evidencia estadísticamente significativa de que exista una diferencia en la estabilidad del material reconstituido y almacenado derecho versus material reconstituido y almacenado invertido ($p > 0.05$). En consecuencia, no hubo evidencia de interacción significativa alguna entre el producto y el tapón.

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



DILUYENTE EN VIALES

1) INTRODUCCIÓN

1 Descripción y Composición del Producto Terminado

1.1 Composición del Producto Terminado

Los viales con diluyente son fabricados por Merck & Co., Inc. (Merck), ubicada en West Point, Pennsylvania, U.S. El agua para inyección (WFI), elaborada mediante destilación, es llenada en los viales de vidrio y finalmente esterilizada con vapor. Cada vial prellenado con diluyente contiene un volumen objetivo de 0.85 ml (Tabla 1).

Tabla 1
Composición del Producto Farmacéutico (Diluyente)

Nombres de los Ingredientes	Unidades y/o Por Ciento	Referencia a Estándares
Agua Para Inyección	0.85 ml	Ph. Eur. ^a , USP ^b

^aPh. Eur.: Farmacopea Europea

^bUSP: Farmacopea de Estados Unidos

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN

2.1 Envases

El contenedor/sistema de cierre consiste de un vial de vidrio, un tapón de goma y un sello.

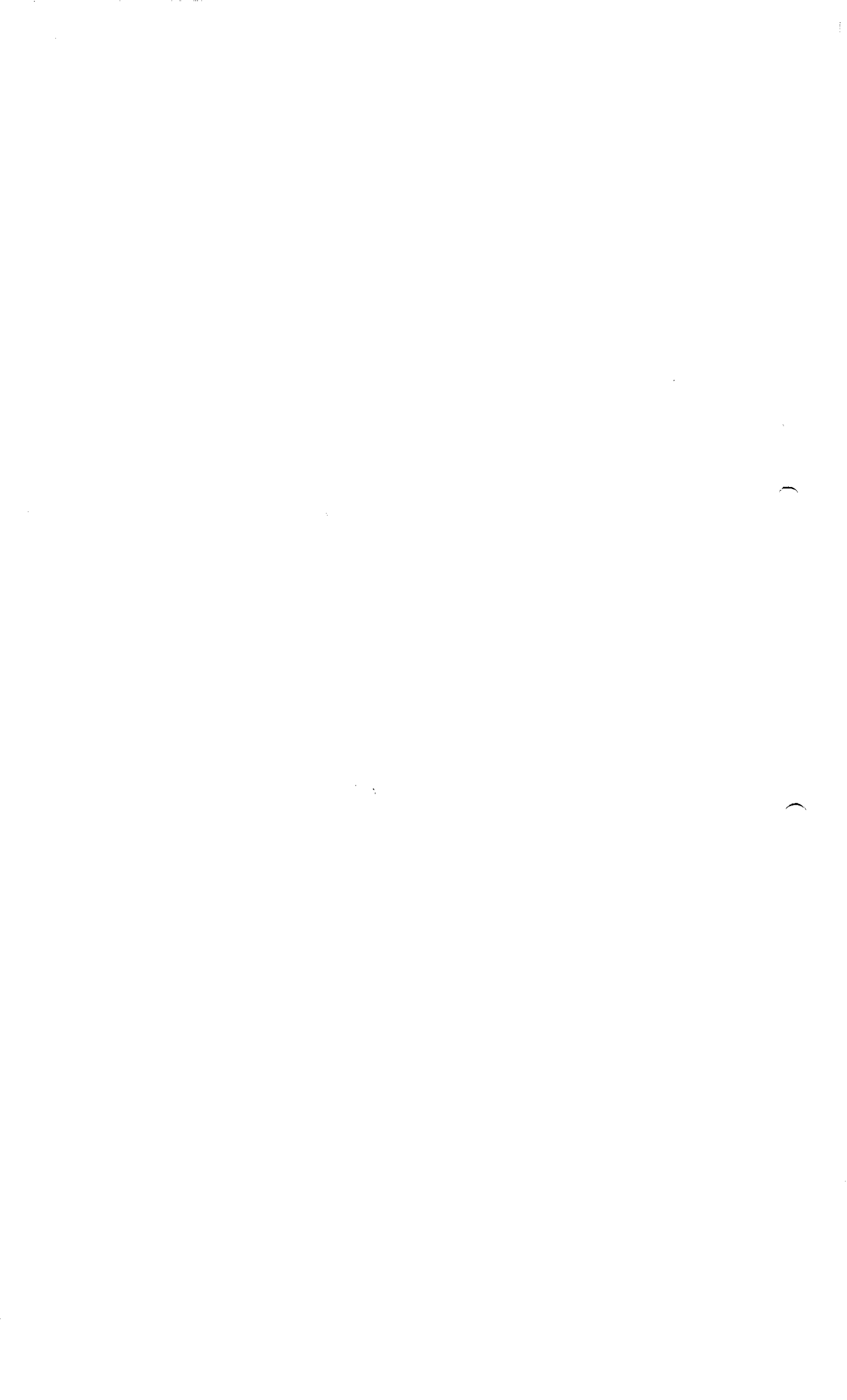
- Vial: 3 ml, Vial de vidrio redondeado, *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*
Vial de tubo Tipo I tratado con solución de sulfuro. Los viales son probados y certificados para que cumplan con las especificaciones de ensayo de la *Ph. Eur.*
- Tapón: clorobutilo, cubierta B2-42, tapón de goma de 13 mm, entregado listo para ser esterilizado. Los tapones de goma cumplen las especificaciones de ensayo de la *Ph. Eur.*
- Sello: de 13 mm, de una pieza, sello de aluminio con tapa gris removible.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



2.2 Manufactura

Todas las operaciones de fabricación y ensayo de los viales con diluyente son realizados en el siguiente sitio:

Merck & Co., Inc.
Sumneytown Pike
West point, Pennsylvania U.S. 19486-0004.

2.3 Fórmula del Lote

Los viales con diluyente son fabricados en aproximadamente tamaños de lotes de 150 – 700 L.

2.4 Descripción del Proceso de Manufactura y de los Controles del Proceso

Los métodos y controles utilizados para la manufacturación, empaque y almacenamiento de los viales con diluyente están en concordancia con las buenas prácticas de manufactura actuales (cGMP).

2.4.1 Características del Diseño de las Instalaciones

Edificio 29

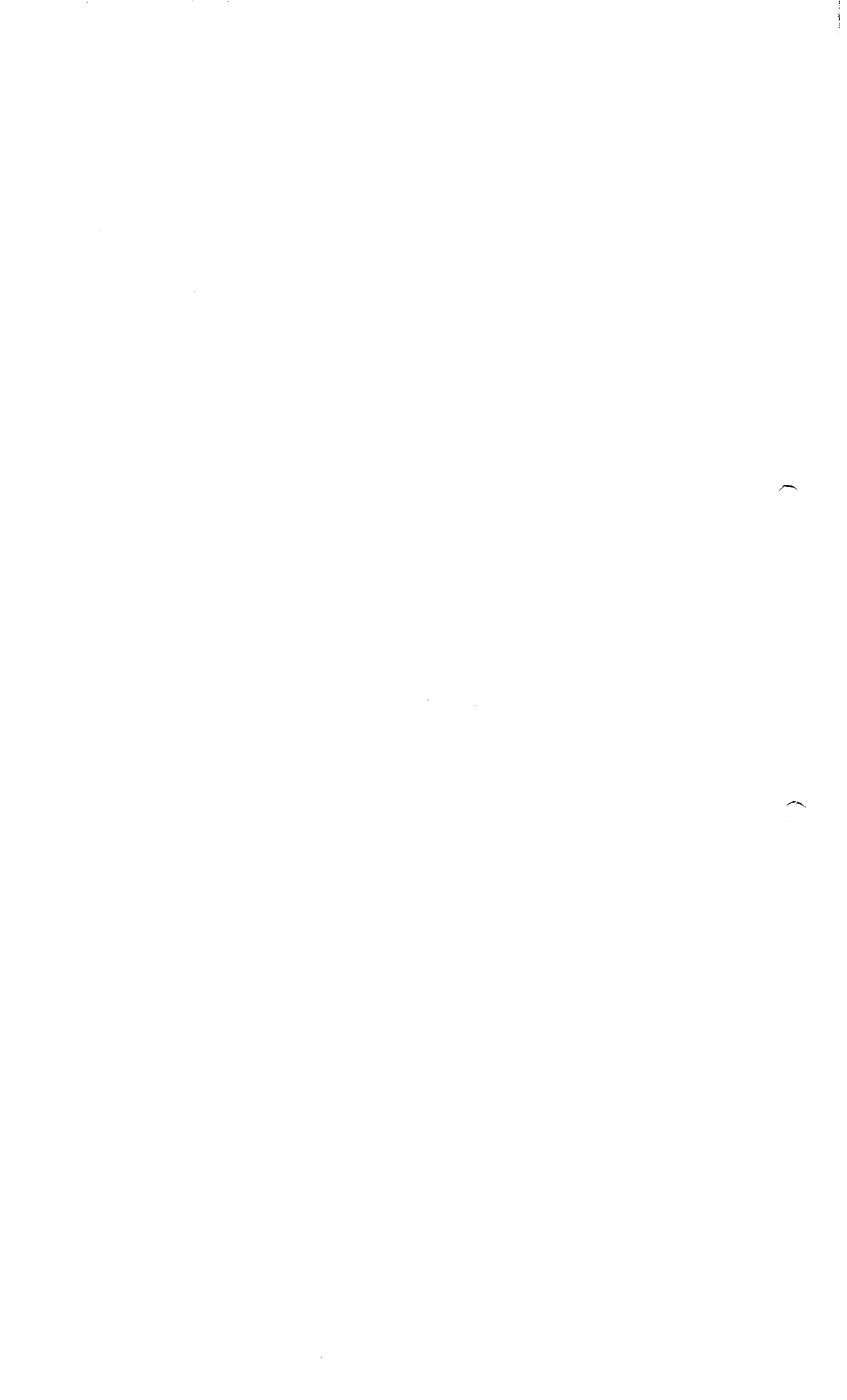
Las instalaciones utilizadas para la fabricación del diluyente en el Edificio 29 consisten de las siguientes áreas: Preparación de los Componentes, Fabricación, Llenado, Inspección y Esterilización. Durante el proceso de manufacturación, el agua proveniente del sistema de elaboración de agua-para-inyección (WFI) se carga a un tanque y se enfría. El WFI proveniente del tanque se carga a un tanque portátil, pre-esterilizado, presurizado a través de un filtro de esterilización de 0.22 μ m. El llenado del tanque portátil ocurre bajo condiciones de flujo de aire laminar en un ambiente Clase 100. El tanque portátil es transferido a un área Clase 10.000 donde es conectado asépticamente a una máquina de llenado automático situada en un ambiente clase 100 bajo flujo de aire laminar. Los viales llenados son esterilizados finalmente utilizando autoclaves de vapor localizadas en el Edificio 29.

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. N.º C. 51.625



Edificio 38

Los viales con diluyente son fabricados en las Instalaciones de Operaciones de Barrera en el Edificio 38. Las Instalaciones de las Operaciones de Barrera comprenden las siguientes áreas: Preparación de los Componentes, Manufacturación, Llenado y Esterilización.

El llenado aséptico y tapado de los viales con diluyente ocurre en el sistema de barrera de ambiente localmente controlado (LCE). El sistema de barrera LCE, el cuál está diseñado para un llenado aséptico de productos líquidos y estériles en los viales, está localizado en una habitación Clase 100.000. El LCE utiliza tecnología de barrera para separar al equipo estéril, producto y componentes que están localizados dentro del ambiente Clase 100 del operador y ambiente de habitación limpia exterior. Las características del diseño, tales como puertos para guantes y puertos de transferencia esterilizables se proporcionan para permitir el acceso humano a las actividades del procesamiento aséptico dentro del sistema de barrera. Para desinfectar las superficies críticas expuestas del sistema de barrera se utiliza vapor/peróxido. No se utilizan las conexiones asépticas en el sistema de barrera LCE; las conexiones esterilizadas por vapor se utilizan para la conexión del diluyente con la ruta húmeda y el equipo de llenado. Los viales entran al LCE provenientes del lavador pasando a través del túnel de despirogenización; todos los demás componentes estériles y materiales son transferidos al LCE a través de los puertos de transferencia esterilizables. La barrera LCE utiliza una cascada positiva de diferencial de presión y el sistema cerrado está sobre-presurizado para proporcionar un movimiento constante del aire desde la zona aséptica.

2.4.2 Sistema de Manejo del Aire

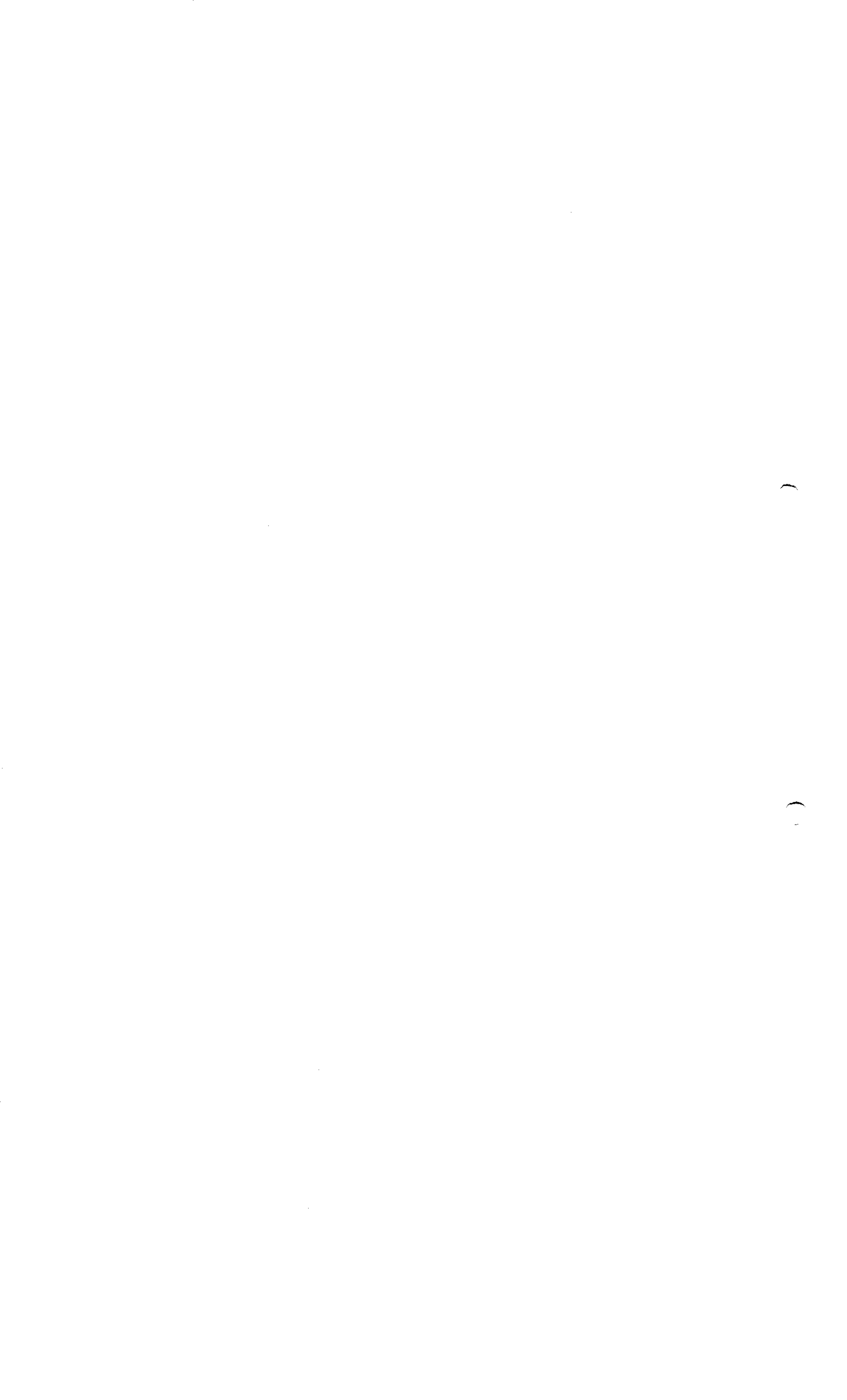
Todas las habitaciones clasificadas utilizadas en la producción de viales con diluyente tienen cascadas de aire adecuadas y diferenciales de presión para facilitar el flujo de aire de áreas críticas a áreas menos críticas. La presurización de las habitaciones es monitoreada y cuenta con alarmas. El sistema de calor, ventilación y aire acondicionado (HVAC) controla las condiciones de temperatura, humedad relativa y flujo de aire/presurización dentro de las áreas asépticas. Las habitaciones controladas están provistas con filtros HEPA de alta eficiencia para aire con partículas.

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. N.C. 51.525



2.5 Control de los pasos Críticos y de los procesos intermedios

2.5.1 Controles Durante el Proceso de Manufactura

Durante la manufactura de los Viales con diluyente, los ensayos durante el proceso son realizados según se indica en Tabla 2 y 3.

2.5.1.1 Agua para Inyección a Granel (Antes de la Filtración)

Se realizan ensayos de rutina de acuerdo a la actual monografía de la *Farmacopea de Estados Unidos (USP)* para Agua para Inyección (WFI) a granel consistiendo de carbón orgánico total, conductividad y endotoxina.

2.5.1.2 Agua para inyección a Granel (Después de la Filtración)

Los ensayos realizados durante el proceso al WFI a granel se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 2: Controles durante el Proceso – Agua para Inyección a Granel (Después de la Filtración)

Parámetros de Ensayo	Criterio de Aceptación
Ensayo de Integridad de los Filtros de Membrana antes y después de la filtración	Aprobado de acuerdo a las especificaciones del fabricante de ≥ 50 psig

2.5.1.3 Llenado aséptico

Los ensayos durante el proceso realizadas durante el llenado aséptico se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 3 : Controles durante el Proceso – Llenado Aséptico

Parámetros de Ensayo	Criterio de Aceptación
Verificación del llenado	Objetivo: 0,850 g/Vial Rango máximo: 0,800 – 0,950 g/Vial

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR ARODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

