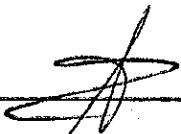


**Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:4 (continuación): Resultados del atributo de calidad crítico "Color/Apariencia" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.**

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3		
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	
Color/Apariencia	Pellet cristalino compacto blanco (PASÓ)	13A	653725	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ	
		13C		PASÓ		ENG055000047		PASÓ	ENG055000050
		13E		PASÓ		ENG055000046		PASÓ	ENG055000049
		14A	653726	653727	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ
		14B		ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ		
		14D		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ	
		14E	653727	653727	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ
		15D		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ	
		15E		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ	
		16A	653727	653727	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ
		16E		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ	
		17A		PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ	
		17D	653726	653727	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ
		17E		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ	
		18A		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	PASÓ	
18B	653727	653727	PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ		
18C		PASÓ	ENG055000046	PASÓ	ENG055000049	PASÓ			
18D		PASÓ	ENG055000048	PASÓ	ENG055000051	PASÓ			
18E	653728	653728	PASÓ	653728	PASÓ	653728	PASÓ		
18G		PASÓ	653727	PASÓ	653728	PASÓ			

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 18241



Tabla 2.3.P.9-v0211-refr-5: Resultados del atributo de calidad crítico "Tiempo de restauración" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3		Lio Cabina Llenado ENG055000052 Corrida 4	
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	Locación de la muestra	Resultado
Tiempo de restauración ≤120 segundos		5A		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	5A	8
		5B		10	653727	10	653728	10	5B	8
		5C		10		8		8	5C	8
		5D		10		8		8	5D	8
		5E		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	5E	8
		6A		10		8		8	6A	8
		6D		10		8		8	6D	8
		6F	653723	10	653727	10	653728	10	6F	8
		7C		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	7C	8
		7D		10	653727	10	653728	10	7D	8
		7E		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	7E	8
		8A		10	653727	10	653728	10	8A	8
8B		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	8B	8		
8D		10	ENG055000047	10	ENG055000050	8	8D	8		
8E		10	ENG055000046	8	ENG055000049	8	8E	8		
9E		10		10		10	9E	10		
10C		10	653727	10	653728	10	10C	10		
10D		10		10		8	10D	8		
10E		10	ENG055000047	10	ENG055000050	10	10E	10		
11D		10	653727	10	653728	10	11D	10		
12C		10		10		8	12C	8		
12E		10	ENG055000047	10	ENG055000050	8	12E	8		
12G		10	653727	10	653728	10	12G	10		
									No aplicable*	
									Promedio	8
									Rango	8 a 8

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 18241

La corrida 4 fue una corrida de liofilización de carga mínima usando las bandejas 5 y 6 solamente.



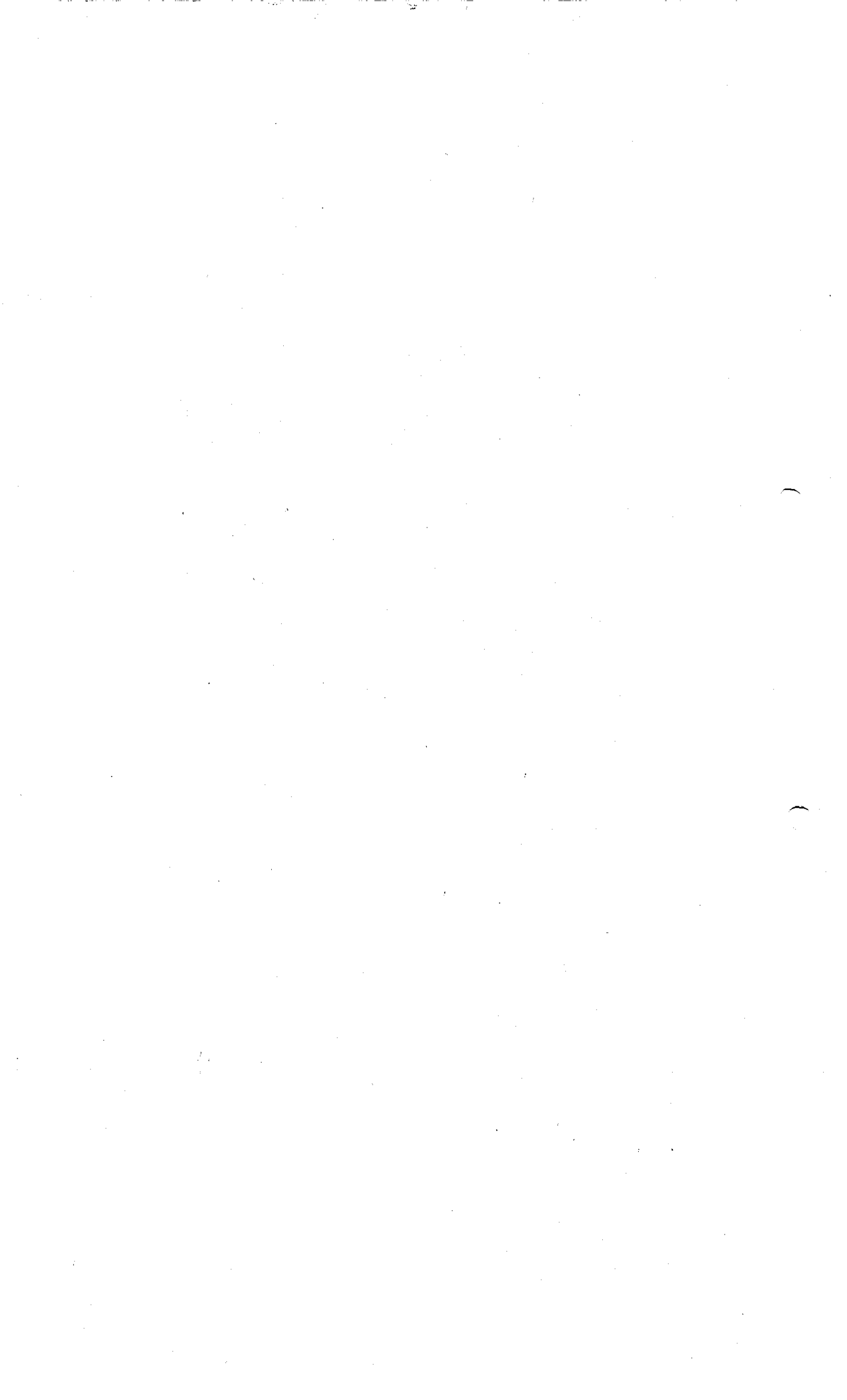






Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:5 (continuación): Resultados del atributo de calidad crítico "Tiempo de restauración" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3	
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado
Tiempo de restauración	≤120 segundos	13A	653725	653727	10	653728	10	
		13C		ENG055000047	10	ENG055000050	8	
		13E			10		8	
		14A		ENG055000046	10	ENG055000049	10	
		14B		ENG055000048	10	ENG055000051	10	
		14D		653727	10	653728	10	
		14E		ENG055000048	10	ENG055000051	10	
		15D		653727	10	653728	10	
		15E			10		10	
		16A		ENG055000048	10	ENG055000051	10	
		16E		653727	10	653728	10	
		17A			10		10	
		17D			10		10	
		17E		ENG055000048	10	ENG055000051	10	
		18A		653726	10	653728	8	
		18B		ENG055000046	10	ENG055000049	8	
		18C			10		8	
		18D		ENG055000048	10	ENG055000051	10	
18E		10		10				
18G	653727	10	653728	10				

Promedio	10	Promedio	9	Promedio	9
Rango	10 a 10	Rango	8 a 10	Rango	8 a 10

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241

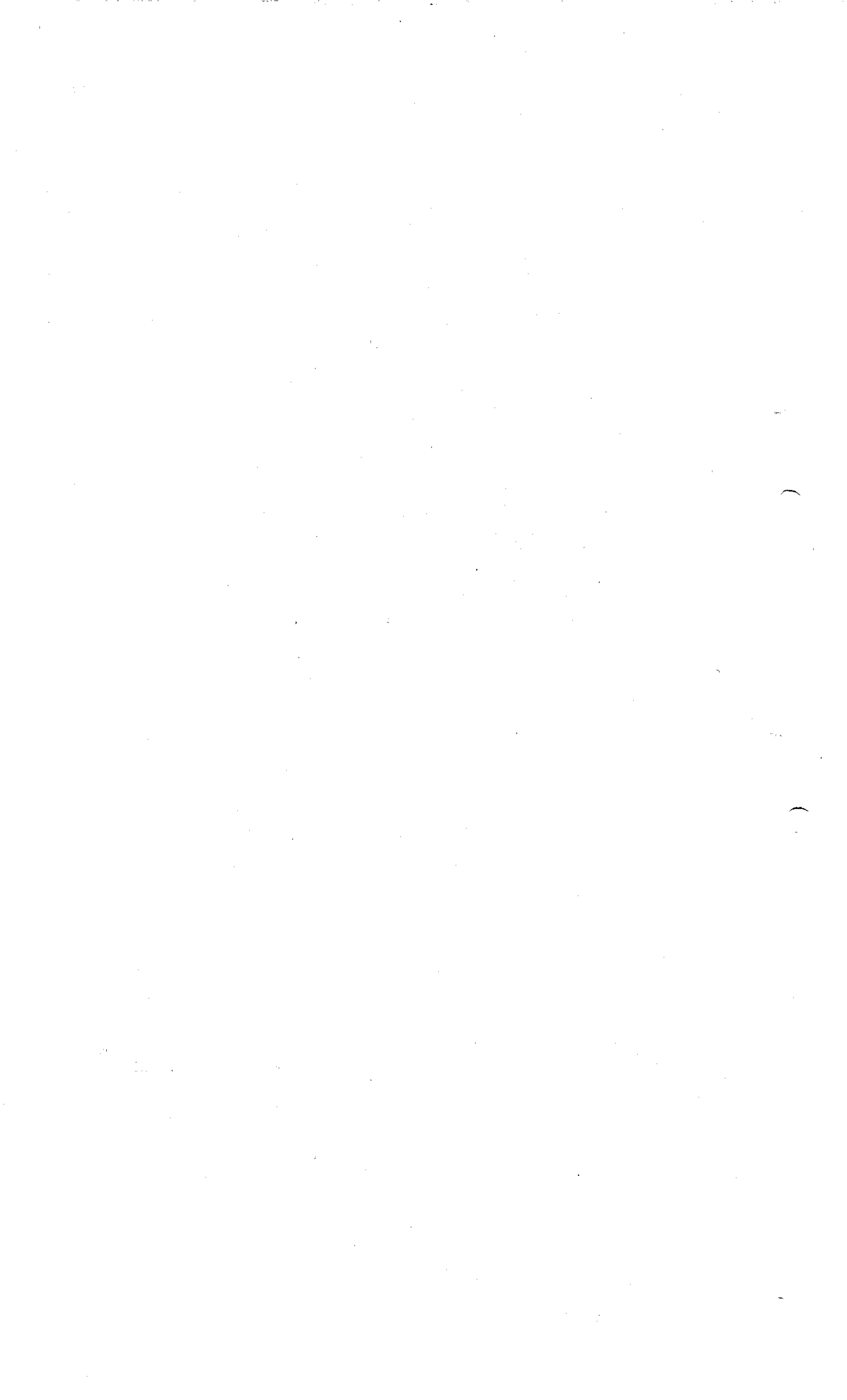


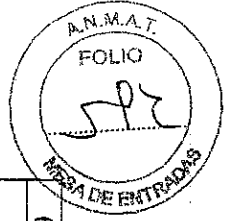
Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:6: Resultados del atributo de calidad crítico "Humedad" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3		Lio Cabina Llenado ENG055000052 Corrida 4	
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	Locación de la muestra	Resultado
Humedad	≤4.6 %	5A		2.9	ENG055000046	3.8	ENG055000049	5A	2.9	
		5B		3.1	653727	2.7	653728	5B	2.9	
		5C		2.3		3		5C	3.4	
		5D		2.7		3.7		5D	3.7	
		5E		3.2	ENG055000046	3.3	ENG055000049	5E	3.9	
		6A		2.8		3.4		6A	3.1	
		6D		3.5		2.9		6B	2.5	
		6F	653723	3.4	653727	2.9	653728	6C	2.9	
		7C		3.3	ENG055000046	2.7	ENG055000049	6D	3.2	
		7D		3.3	653727	3.4	653728	6E	2.8	
		7E		3.7	ENG055000046	3.1	ENG055000049	6F	3.4	
		8A		3.4	653727	3.1	653728	No aplicable*		
		8B		2.9	ENG055000046	3.1	ENG055000049			
		8D		3.3	ENG055000047	3.1	ENG055000050			
		8E		3.5	ENG055000046	2.6	ENG055000049			
		9E		3	653727	3	653728			
10C		3.1		3.2						
10D	653724	3.4	ENG055000047	3.4	ENG055000050					
10E		2.8		3.1						
11D		2.9	653727	3.2	653728					
12C		3.3	ENG055000047	2.8	ENG055000050					
12E		2.9	ENG055000047	3.1	ENG055000050	Promedio 3.2 Rango 2.5 a 3.9				
12G	653725	2.9	653727	3	653728					

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241

La corrida 4 fue una corrida de liofilización de carga mínima usando las bandejas 5 y 6 solarmente.



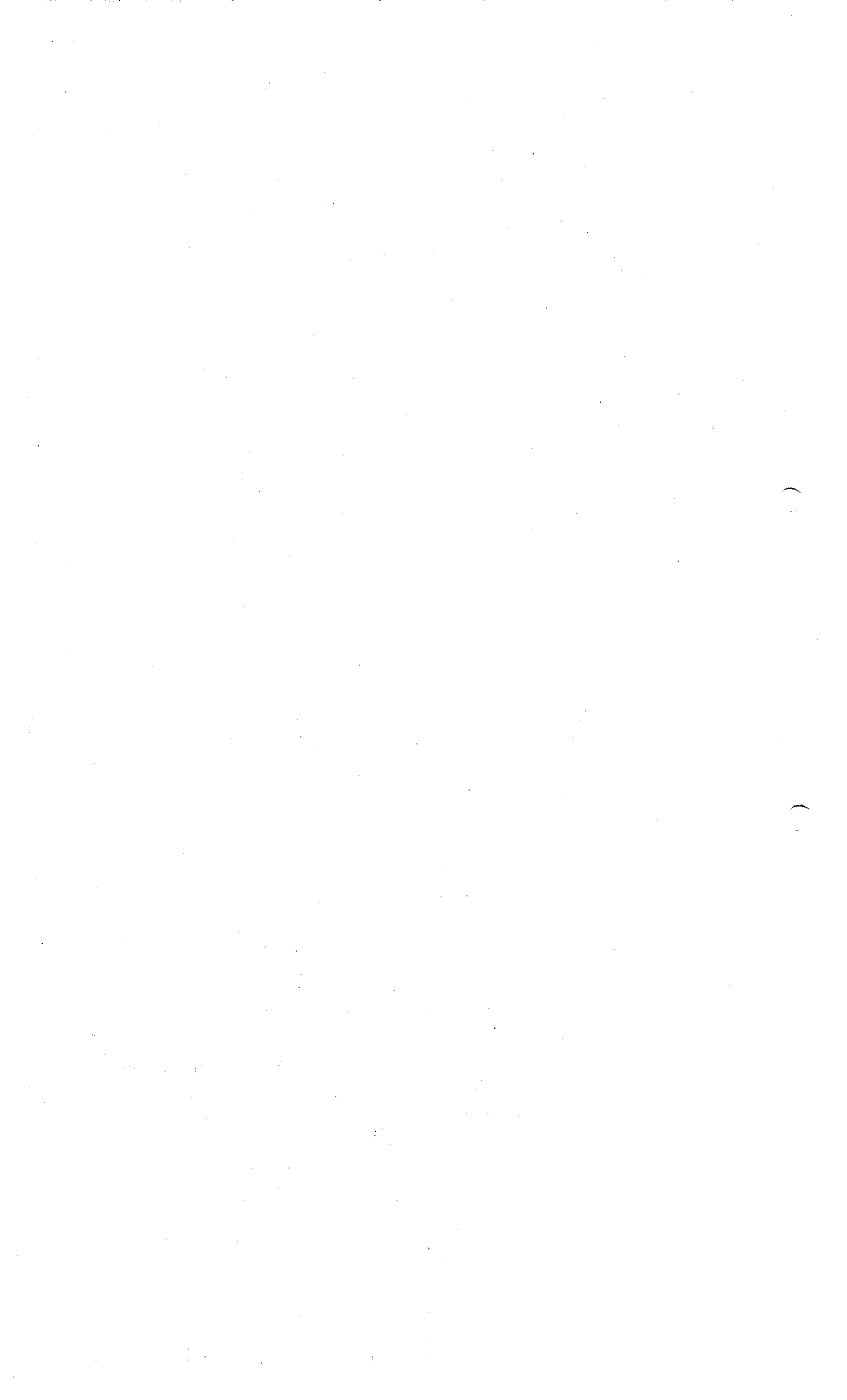





Tabla 2.3.P.9-v0211-refr-6 (continuación): Resultados del atributo de calidad crítico "Humedad" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2		Lio Cabina Corrida 3	
			N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado	N° Llenado	Resultado
Humedad	≤4.6%	13A		3.6	653727	3.0	653728	4.1
		13C		3.1	ENG055000047	3.1	ENG055000050	2.7
		13E		2.6		2.9		4.5
		14A	653725	3.3	ENG055000046	3.1	ENG055000049	3.3
		14B		2.9	ENG055000048	2.8	ENG055000051	3.1
		14D		2.6	653727	2.8	653728	3.1
		14E		2.6	ENG055000048	3.1	ENG055000051	2.8
		15D		2.7	653727	2.9	653728	3.1
		15E		2.9		2.9		3.6
		16A		3.7	ENG055000048	3	ENG055000051	3.3
		16E		3		2.7		3.4
		17A		2.9	653727	3.1	653728	3.5
		17D		3.2		3.8		3
		17E		2.7	ENG055000048	2.8	ENG055000051	3.1
		18A		2.9		2.8		2.7
		18B		2.9	ENG055000046	2.8	ENG055000049	2.9
		18C		2.7		2.7		2.9
		18D		2.5	ENG055000048	2.8	ENG055000051	3.0
18E		2.7		3		2.7		
18G		2.8	653727	2.7	653728	3.1		

Promedio	3,0	Promedio	3,0	Promedio	3,1
Rango	2,3 - 3,7	Rango	2,6 - 3,8	Rango	2,3 a 4,5

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241

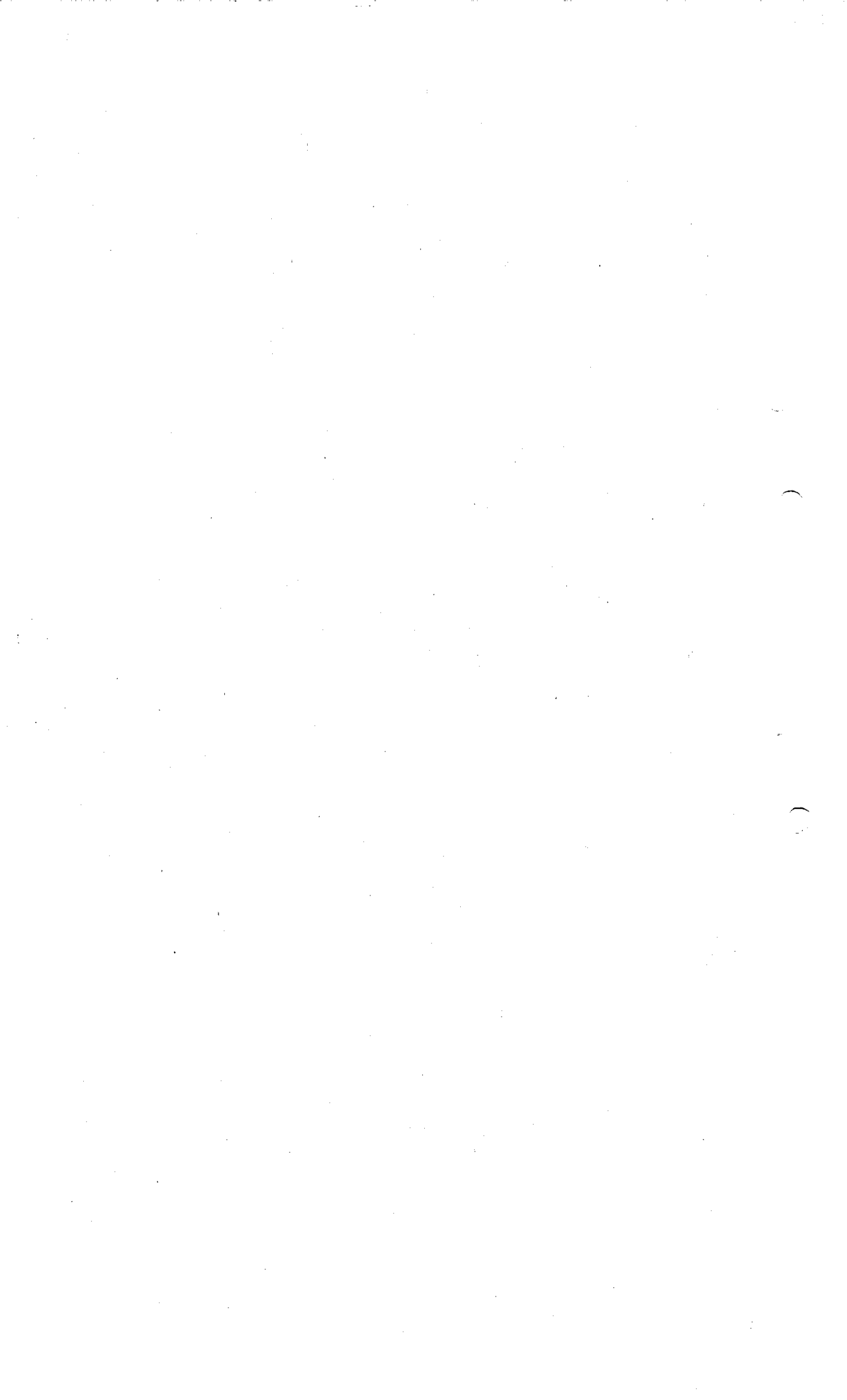


Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:7: Resultados del atributo de calidad crítico "Potencia VZV" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2 (Llenado 653727)	Lio Cabina Corrida 3 (Llenado 653728)		
			N° Llenado	Resultado				
Potencia VZV	68.000 a 312.000 UFP/mL	5B		135.654	117.208	101.098		
		6F	653723	114.601	105.596	103.133		
		7D		102.278	102.356	104.232		
		8A		109.069	104.234	113.777		
		9E		120.42	106.083	90.486		
		10C	653724	127.421	110.884	92.292		
		11D		120.239	98.312	90.266		
		12G		137.722	121.187	113.093		
		13A		104.25	85.556	83.115		
		14D	653725	133.026	110.938	90.533		
		15D		121.226	102.228	92.332		
		15E		152.571	104.409	93.652		
		16E		133.808	100.199	88.671		
		17A	653726	133.268	108.362	80.377		
		18G		101.547	113.196	93.013		
		Rango			653723	102.278 a 136.654	86.556 a 121.187	80.377 a 113.777
					653724	120.239 a 127.421		
					653725	104.250 a 137.722		
			653726	101.547 a 152.571				

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

*Florencia Claudia Marrone*  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241





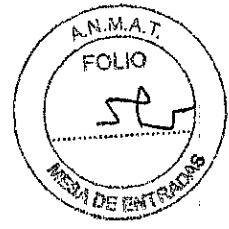
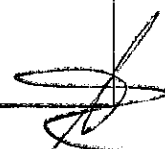


Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:8: Resultados del atributo de calidad crítico "pH" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	Lio Cabina Corrida 1		Lio Cabina Corrida 2 (Llenado 653727)	Lio Cabina Corrida 3 (Llenado 653728)	
			N° Llenado	Resultado			
pH	6.4 a 7.2	5B	653723	6.8	6.9	7.0	
		6F		6.8		6.9	
		7D		6.9		7.0	
		8A	653724	6.9	6.9	7.0	
		9E		6.9		7.0	
		10C		6.9		7.0	
		11D	653725	6.9	6.9	7.0	
		12G		6.9		7.0	
		13A		6.9		7.0	
		14D	653726	6.9	6.9	7.0	
		15D		6.9		7.0	
		15E		6.9		7.0	
		16E	653726	6.9	6.9	7.0	
		17A		6.9		7.0	
		18G		6.9		7.0	
		Promedio		6.9		6.9	7.0
		Rango		6.8 a 6.9		6.9 a 6.9	6.9 a 7.0

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado


  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241





Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:9: Resultados del atributo de calidad crítico "Urea" para lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	Locación de la muestra	N° de llenado	Resultado
Urea	10.8 a 16.2 mg/mL	Comienzo de llenado	653723	14.4
		Medio del llenado		13.8
		Final del llenado		13.6
		Comienzo de llenado	653724	13.7
		Medio del llenado		13.6
		Final del llenado		13.6
		Comienzo de llenado	653725	13.9
		Medio del llenado		13.9
		Final del llenado		14.1

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

*[Handwritten Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241



Tabla 2.3.P.9-v0211-refr:10: Resultados de Liberación estándar para los lotes de validación de la formulación refrigerada de la vacuna Zoster.

Atributo de Calidad Crítico	Especificación	N° De llenado 0653723	N° de llenado 653724	N° de llenado 653725	N° de llenado 653726	N° de llenado 653727	N° de llenado 653728
Color/Apariencia	pellet cristalino, blanco, compacto	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Estерilidad	No crecimiento	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Identidad del Virus	Debe conformar	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Tiempo de restauración	≤120 segundos	5 segundos	5 segundos	5 segundos	5 segundos	10 segundos	10 segundos
pH	6.4 a 7.2	7.0	7.0	6.9	7.0	6.8	6.8
Potencia VZV	68.000 a 312.000 UFP/ml	102.278 UFP/ml	120.239 UFP/ml	121.226 UFP/ml	101.547 UFP/ml	107.167 UFP/ml	98.013 UFP/ml
Humedad	≤4.6%	4.0%	2.9%	2.9%	3.0%	2.7%	2.8%
Urea	10.8 a 16.2 mg/ml	13.8 mg/ml	14.1 mg/ml	14.5 mg/ml	14.3 mg/ml	14.2 mg/ml	14.3 mg/ml
Albumina de suero bovino	≤1 µg/ml	0.7 µg/ml	0.7 µg/ml	0.7 µg/ml	0.7 µg/ml	0.7 µg/ml	0.7 µg/ml
Seguridad general - Ratón	No pérdida de peso o muerte	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Seguridad general - Chanchito guinea	No pérdida de peso o muerte	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241







### 3.5.6 Cambios post-validación

La especificación de humedad usada para la validación ( $\leq 4.6\%$ ) fue basada en estudios de estabilidad acelerados. Siguiendo la finalización exitosa de la validación del proceso, la especificación para el contenido de humedad fue terminado basado en estudios de estabilidad de tiempo real. La especificación final ( $\leq 3.7\%$ ) se basa en el promedio de contenido de humedad del lote de estabilidad formal con el nivel más alto de humedad (número de lote V21HLS006D001). El perfil de estabilidad de este lote de estabilidad formal es consistente con el perfil de estabilidad del producto global. Los lotes de validación del proceso fueron reevaluados relativos a la especificación final de humedad. Se determinó que el proceso era consistente y robusto, demostrando desarrollo en los rangos establecidos por el lote de estabilidad formal de alta humedad.

En orden de asegurar que cada lote sea bien caracterizado durante las pruebas de liberación, la evaluación de humedad de liberación consistirá de 15 viales muestreados al azar a lo largo de cada lote (comparado a un tamaño de muestra de 3 viales usados durante la validación). Un tamaño de muestra de 15 viales fue seleccionado porque los intervalos de confianza sobre el valor promedio efectivamente se acerca a una asíntota a valores de 15 replicados. Por lo tanto el valor de la evaluación se acercará al promedio de lote verdadero con un tamaño de muestra de 15 viales.

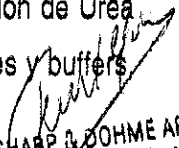
Basado en la prueba general de los lotes de validación comparados a la especificación de humedad final, se concluye que el proceso actual es validado, consistente y demuestra un desarrollo en los rangos establecidos por los lotes de estabilidad existentes.

## 4) Control de excipientes

### 4.1 Especificaciones

Los excipientes y sus concentraciones fueron seleccionados basados en la experiencia con la formulación refrigerada licenciada de la vacuna de varicela. Las fuentes de los excipientes incluyen el granel final, el estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa) y la solución de Urea 25%. Los excipientes, incluyendo los ingredientes que funcionan como estabilizadores y buffers se proveen en la tabla 2.3.P.4-v0211-refr:1.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**Tabla 2.3.P.4-v0211-refr:1: Evaluación de excipientes (estabilizadores y buffers)**

Ingrediente	Objetivo cantidad/dosis	Función	Pruebas y especificaciones
Sacarosa	41.05 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP <sup>a</sup> y Ph. Eur. <sup>b</sup>
Gelatina <sup>c</sup> (hidrolizada de porcino)	20.53 mg	Estabilizador	
Urea	8.55 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Cloruro de Sodio	5.25 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
L-glutamato de monosodio monohidratado <sup>d</sup>	0.82 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP.
Cloruro de Potasio	0.13 mg	Estabilizador	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Fosfato dibásico de Sodio (anhidro)	0.75 mg	Buffer	Cumple con las especificaciones de evaluación de USP y Ph. Eur.
Fosfato monobásico de Potasio	0.13 mg	Buffer	Cumple con las especificaciones de evaluación de Ph. Eur.

<sup>a</sup> USP = Farmacopea de Estados Unidos.

<sup>b</sup> Ph. Eur.: Farmacopea Europea

<sup>c</sup> A pesar de que existe una monografía de la Farmacopea Europea para la gelatina, esta no aplica para la gelatina de uso parenteral. La monografía de USP es para gelatina genérica, no para la gelatina usada en la vacuna.

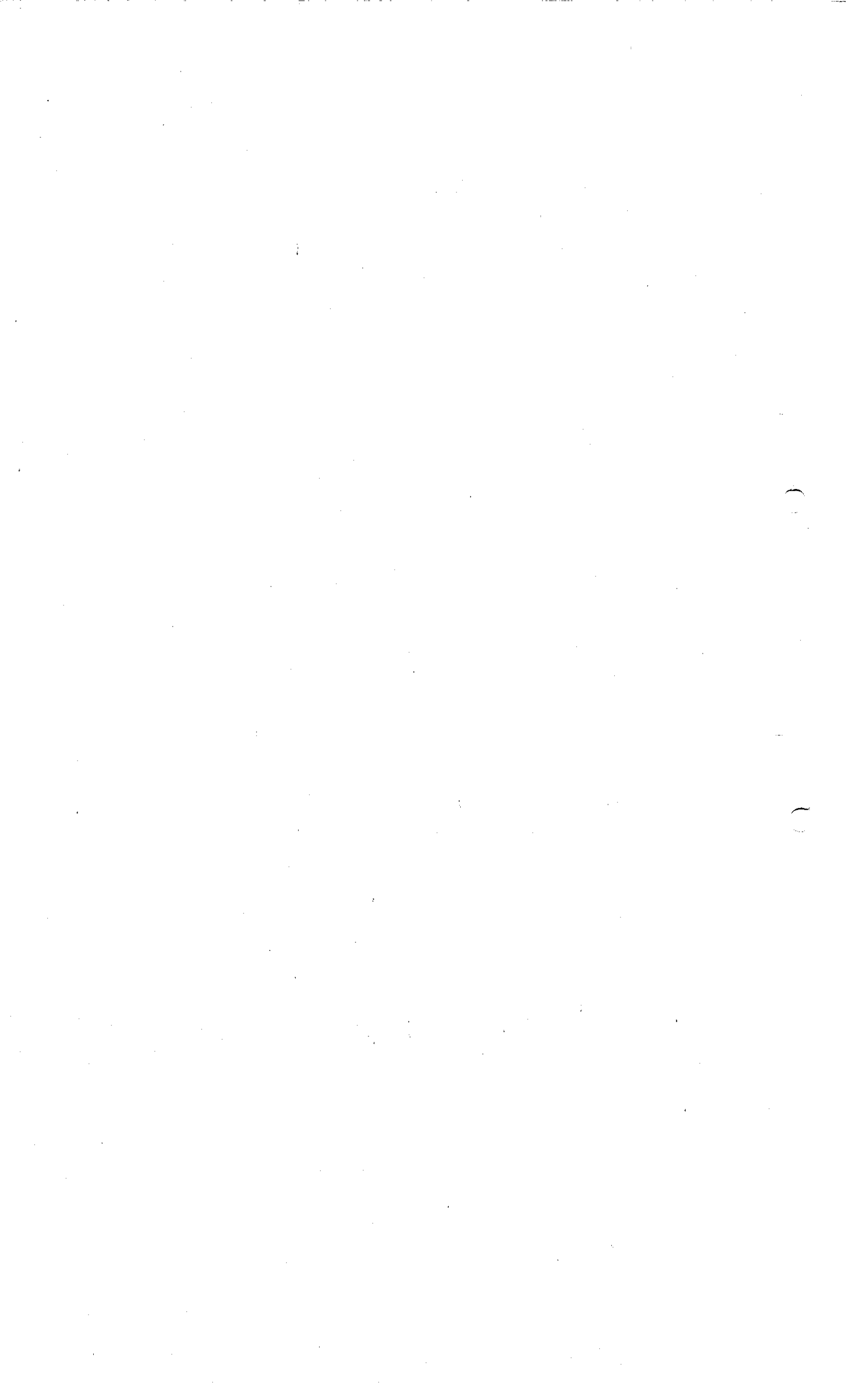
<sup>d</sup> No hay monografía de la Farmacopea Europea para el glutamato de monosodio.

#### 4.2 Justificación de las especificaciones

Las especificaciones de las pruebas para Urea cumplen con la farmacopea de Estados Unidos y la Farmacopea Europea.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**5) A - Control del Producto Final**

**5.1 Especificaciones**

Las pruebas se desarrollan en el producto final para asegurar la seguridad y esterilidad, para conformar la identidad y cuantificar la potencia del producto, y para proveer una medida de la consistencia del proceso. Las especificaciones para las pruebas de liberación realizadas sobre el producto final se desarrollan en la Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:11

**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:11: Especificaciones para las pruebas de liberación sobre el Producto Final.**

Prueba	Especificación	Procedimiento
<b>Granel Final Formulada</b>		
Esterilidad	No crecimiento	PC <sup>a</sup> 9110.001
<b>Envase Lleno</b>		
Forma	Liofilizada	N/A <sup>b</sup>
Color/Apariencia	Pellet cristalino, compacto, blanco	N/A
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup>	≤120 segundos	PC 9110.696
pH	6.4 - 7.2	SOP <sup>d</sup> 224-388
Humedad	≤ 3.7%	PC 9110.695
Esterilidad	No crecimiento	PC 9110.001
Identidad de Varicela	Reducción de ≥90% en el título con anticuerpo monoclonal neutralizante, específico para el virus de varicela zoster.	PC 9110.551
Titulación de Infektividad de Varicela	68.500 - 312.000 UFP <sup>e</sup> /mL	PC 9110.551
Albúmina de Suero Bovino	≤1 µg/mL <sup>f</sup>	PC 9110.791
Urea	10.8 - 16.2 mg/mL	PC 9110.763
<b>Envase comercializado</b>		
Identidad del empaque	Información segura	PC 9110.215 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> PC : Procedimiento de control.

<sup>b</sup> N/A: No Aplicable

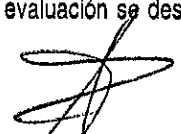
<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución está basado en el ensayo de restauración.

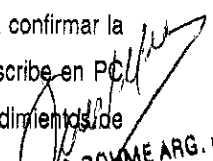
<sup>d</sup> SOP : Procedimiento de Operación Estándar.

<sup>e</sup> UFP : Unidades formadoras de placa.

<sup>f</sup> La albúmina de suero bovino (ASB) en el envase lleno se calcula basándose en los niveles medidos de ASB en los aportes de los graneles de vacuna (determinados según PC 9110.791), los factores de dilución para el llenado de los graneles de vacuna, y el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.06 mL) y del diluyente estéril (0.7 mL).

<sup>g</sup> Los lotes de vacuna que son empaquetados en West Point y en MSD Haarlem son evaluados para confirmar la exactitud del etiquetado y de la información. En West Point, este procedimiento de evaluación se describe en PC 9110.215. En MSD Haarlem, esta evaluación se desarrolla como Control de calidad estándar y procedimientos de liberación.

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241





## 5.2 Procedimientos analíticos

Los procedimientos de evaluación usados para las pruebas y liberación se resumen abajo.

### 5.2.1 Procedimiento de Control 9110.001: Métodos de Prueba de esterilidad

El procedimiento de Control (PC) 9110.001, Métodos de Prueba de esterilidad, se describe como una prueba de pureza in-vitro para la detección de agentes extraños. Esta prueba es usada para asegurar la esterilidad del granel final formulado y del envase lleno.

#### Controles

Controles positivos: Reto para promoción de crecimiento en medios:

*Aspergillus niger* – ATCC 16404

*Bacillus subtilis* – ATCC 6633

*Candida albicans* – ATCC 10231

*Clostridium sporogenes* – ATCC 11437

*Pseudomonas aeruginosa* – ATCC 9027

*Staphylococcus aureus* – ATCC 6538

Control negativo: Medios de cultivo

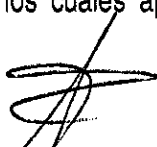
#### Procedimiento

La prueba de esterilidad para la formulación refrigerada de la vacuna zoster usa un método de prueba directo (para el granel formulado final) o bien, un método de prueba de filtración (para el envase lleno).

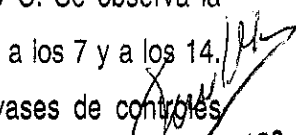
#### Método de prueba directo

La muestra se evalúa en cada uno de dos medios. Dos mililitros de muestra se evalúan en 5 envases de prueba conteniendo 100 mL de medio tioglicolato líquido y 5 envases conteniendo 100 mL de medio digestivo de caseína de soja. Un total de 20 mL de muestra es evaluado, 10 mL en el medio de tioglicolato líquido y 10 mL en el medio digestivo de caseína de soja. Los envases conteniendo el medio de tioglicolato son incubados entre 30-35°C, mientras que los que contienen medio digestivo de caseína de soja son incubados entre 20 – 25°C. Se observa la presencia de turbidez (por ejemplo, crecimiento bacteriano) entre los 3 -5 días, a los 7 y a los 14.

En los envases en los cuales aparezca turbidez, comparados con los envases de controles

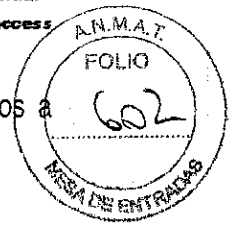


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





negativos, se le aplica coloración Gram, y las muestras de esos envases son transferidos a placas de agar para la identificación del microorganismo contaminante.

**Método de prueba de filtración**

El contenido de 40 envases llenos es dividido y filtrado a través de dos dispositivos en paralelo de filtros esterilizantes, cada uno conteniendo un filtro de tamaño de poro de 0.45 µm. Luego de la filtración, las membranas son enjuagadas con 0.1% de agua bacto peptona. Los dispositivos son sellados, y 100 mL del medio tioglicolato líquido se agregan a un recipiente, mientras que 100 mL del medio digestivo de caseína de soja se agregan a un segundo recipiente. Un total de 40 envases llenos, 20 de envases llenos en medio tioglicolato líquido y 20 en medio digestivo de caseína de soja, son evaluados. Los dispositivos conteniendo el medio tioglicolato líquido se incuban entre 30 – 35°C, mientras que los que contienen medio digestivo de caseína de soja se incuban a 20 – 25°C. Se observa la presencia de turbidez en todos los dispositivos (por ejemplo, crecimiento microbiano) en 3 – 5 días, 7 y 14. Los dispositivos que aparezcan turbios, comparados a los dispositivos de control negativo, se les practica coloración Gram, y las muestras se transfieren a placas de agar para la identificación de los microorganismos contaminante.

**Cumplimiento con regulaciones**

PC 9110.001 ha sido revisado contra los requisitos regulatorios mundiales y las pautas son consistentes con las siguientes:

CBER PTC *Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals* (Puntos a considerar en la caracterización de líneas celulares para fabricar productos Biológicos), 1993, CBER, FDA: IV.B, Production Cultures and Product Testing, Management of Cell Cultures; V.A, Quality Control Testing, Tests for the Presence of Bacteria and Fungi.

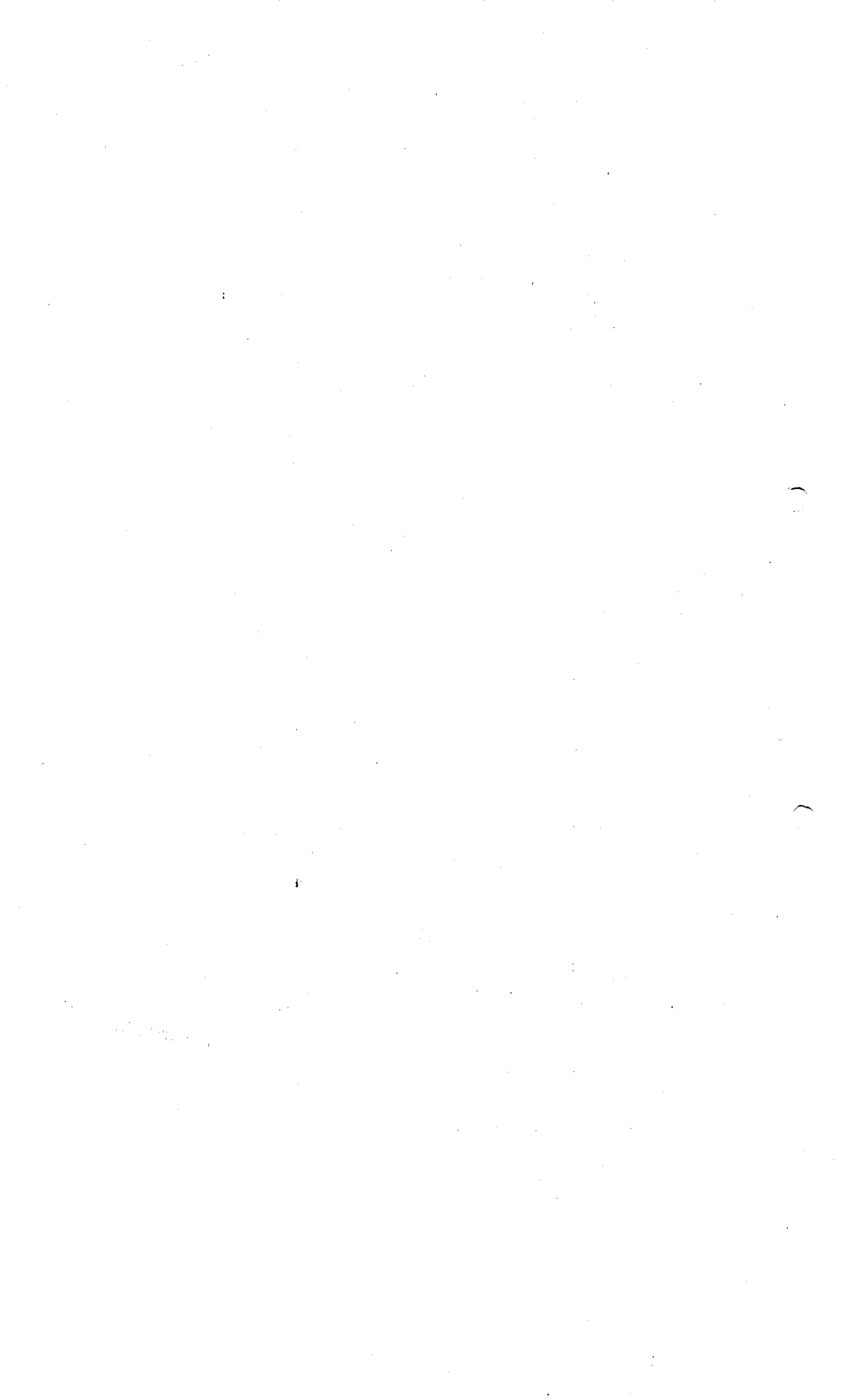
CFR 21 *Code of Federal Regulations Ch. I, 610.12 Sterility.* (Título 21 de Código de Regulaciones Federales, Capítulo 1, 610.12 Esterilidad)

Ph. Eur. *European Pharmacopoeia, 2.6.1 Sterility.*

USP *United States Pharmacopoeia, <71> Sterility Tests.*

*[Handwritten Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241

*[Handwritten Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado





### 5.2.2 Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo de placa de Vacuna de Varicela en Cultivos Celulares MRC-5 para Potencia, Identidad y Fluido de control.

El procedimiento de control (PC) 9110.551 describe una evaluación para la identificación y la determinación cuantitativa del ingrediente activo. Esta prueba es usada para determinar la potencia de los virus de varicela-zoster vivos (VZV) en las muestras del envase lleno. Esta prueba también describe una evaluación de identidad para confirmar la presencia de VZV vivos en el envase lleno.

#### **Referencias y Controles:**

**Referencia:** Lote de Estándar de Referencia 0501130 para la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

**Control Positivo:** Dos viales de estándar de referencia, titulados en duplicados, preparados para cada ensayo.

**Control Negativo:** Estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa).

#### **Líneas celulares y animales de prueba:**

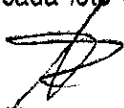
Línea celular MRC-5 de humano (*Homo sapiens*), masculino, diploide, fibroblastos de pulmón.


#### **Procedimiento de potencia:**

Las muestras se diluyen e inoculan dentro de las células MRC-5. Las colonias infectadas son incubadas por 7 días, mezcladas, coloreadas, y examinadas macroscópicamente para cuantificar el número de placas por plato.

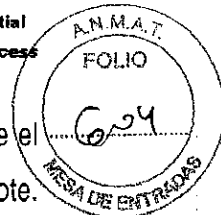
En la propuesta actual para la evaluación de liberación de cada lote de envases llenos, 24 muestras liofilizadas de la última bandeja son asimismo evaluadas en 24 pruebas independientes para obtener un mínimo de 16 resultados de evaluaciones calibrados replicados válidos. El título medio geométrico (GMT) de todos los resultados de evaluación se calcula y reporta como la potencia de vacuna final, expresado como UFP/mL. Este valor se compara a la especificación mínima de liberación que, basado en los 16 replicados de prueba válidos, provee más que un 95% de confianza de que el lote cumplirá la mínima potencia en su expiración.

El aplicante dará transición a una propuesta de análisis secuencial para la evaluación de potencia de liberación para cada lote de envase lleno. Este provee una seguridad en la

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Ciudadía Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





que la potencia del lote cumplirá con la mínima potencia de expiración y que también reduce el número promedio de los replicados de prueba de potencia requeridos para la liberación del lote. En esta propuesta, 12 muestras liofilizadas de la última bandeja serán evaluadas en 12 pruebas independientes. El GMT será calculado de un mínimo de 8 replicados de prueba calibrados y válidos, y se comparará con un criterio de aceptación predefinido (basado en el número actual de replicados de pruebas válidos) designados para proveer > 95% de confianza que el lote cumplirá con la potencia mínima en la expiración.

Si el GMT determinado de la etapa inicial de prueba es menor que el criterio de aceptación, pero más alto que el límite de rechazo predefinido, replicados adicionales serán evaluados en ensayos independientes. El GMT de todos los replicados calibrados válidos, incluyendo aquellos obtenidos de la primer etapa de la evaluación, serán calculados y comparados a los criterios de aceptación que, basados en el número de replicados de pruebas válidos, proveen > 95% de confianza de que el lote cumplirá con la mínima potencia en la expiración. Si el GMT se encuentra todavía por debajo del criterio de aceptación, pero por encima del límite de rechazo predefinido, este proceso de evaluación de muestras y comparación con el criterio de aceptación y rechazo, será repetido hasta que un máximo de 36 pruebas hayan sido desarrolladas.

Una vez que la potencia reportada (GMT) de las muestras de la última bandeja han sido finalizadas usando o bien la actual propuesta o la propuesta secuencial, este valor se comparará a un límite de alerta predefinido que se basa en la especificación de máxima potencia. Si el GMT de la última bandeja excede este límite de alerta, 12 muestras liofilizadas de la primer bandeja serán asimismo evaluadas en 12 pruebas independientes. El GMT de un mínimo de 8 replicados calibrados y válidos será calculado y comparado a la especificación de potencia máxima. Si la potencia de la primer bandeja es igual o menor que la especificación de potencia máxima, el lote será aceptado.

**Procedimiento de identidad:**

La identidad de VZV en muestras es establecida por incubación durante 55 – 65 minutos a 20 – 25°C con un anticuerpo monoclonal neutralizante VZV-específico y luego por evaluación para la potencia. Para la muestra de control no neutralizada que no contiene anticuerpo VZV-específico, un número mínimo promedio de 15 placas por plato en la muestra más diluida debe ser observado.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**Cumplimiento con regulaciones**

El PC 9110.551 ha sido revisado según los requerimientos y pautas regulatorios mundiales y es consistente con los siguientes:

- CFR            21 Code of Federal Regulations Ch. 1, 600.3(s) Definitions.  
                  21 Code of Federal Regulations Ch. 1, 610.10 Potencia  
                  21 Code of Federal Regulations Ch. 1, 610.14 Identidad

**5.2.3 Procedimiento de Control 9110.695: Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fischer.**

El procedimiento de Control 9110.695 describe una prueba que mide el contenido de humedad en los envases llenos. Esta prueba emplea el método que se describe en la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <921>, Método de Determinación de Agua (Titulación Coulométrica).

**Referencias y controles:**

Control Positivo: Antes de las muestras de prueba, una muestra de adecuabilidad del sistema (2 µL de agua) es evaluada como un control de instrumento.


**Procedimiento:**

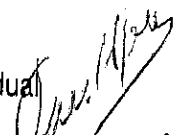
Si el criterio para la adecuabilidad del sistema se cumple, la muestra es agregada a una solución de envase de titulación, y el peso de la muestra es determinado. El instrumento determina el peso del agua presente en la muestra. Los contenidos de 15 viales de cada lote de envases llenos son evaluados, y los resultados del vial individual, expresados como contenido de humedad porcentual, son promediados para proveer el resultado final para el lote.

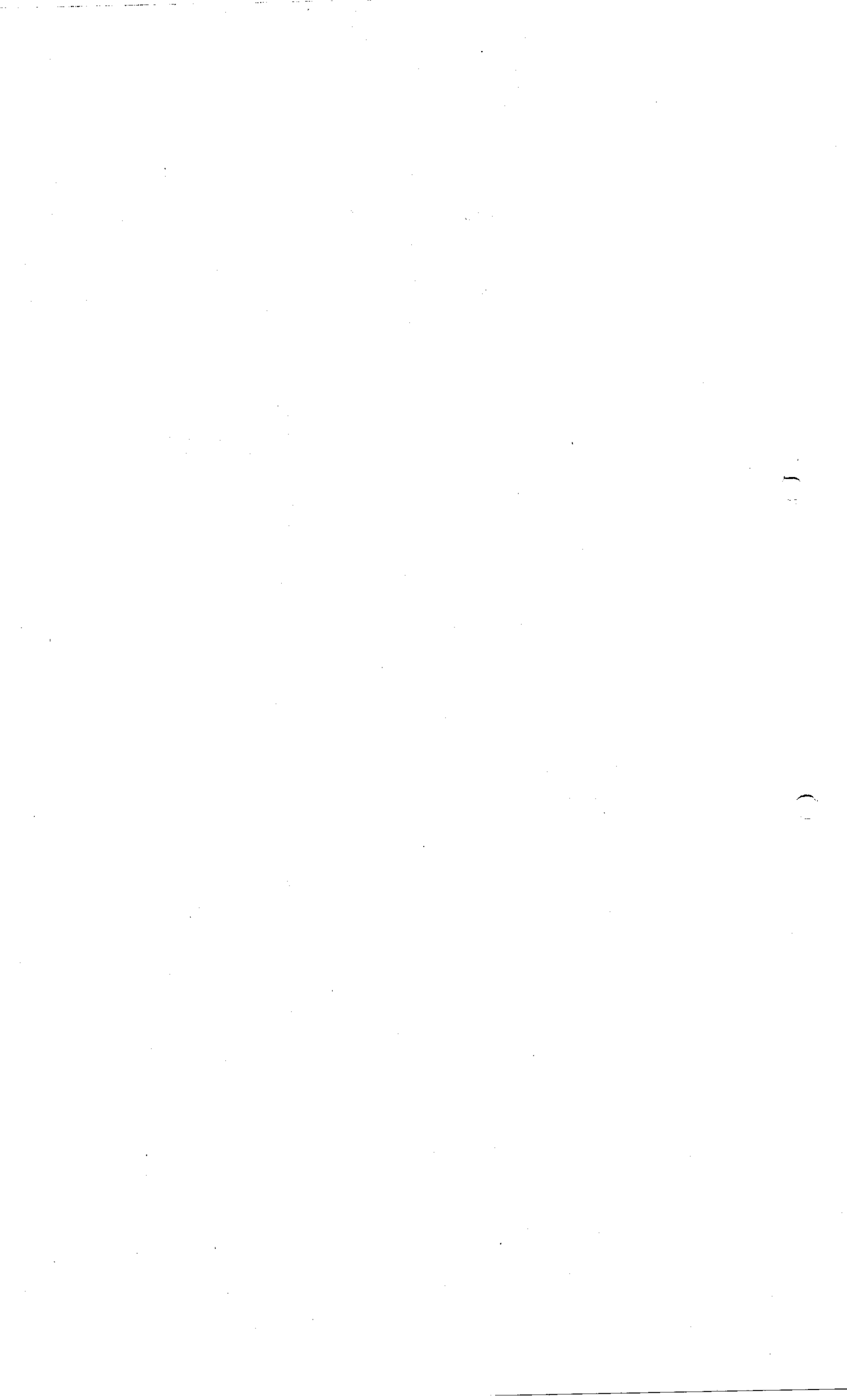
**Cumplimiento con regulaciones:**

El PC 9110.695 ha sido revisado según los requerimientos y pautas regulatorias mundiales, y es consistente con los siguientes:

- CFR            21 Code of Federal Regulations Ch. 1, 610.13(a)(1), Purity, Test for Residual  
                  Moisture.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apothecary

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





Ph. Eur. *European Pharmacopeia*, 2.5.12, Water: Semi-Micro Determination  
*European Pharmacopeia*, 0153 Vaccines for Human Use

USP *United States Pharmacopeia*, <912> Water Determination.

**5.2.4 Procedimiento de control 9110.791: Inmunoensayo de enzima para la cuantificación de Albúmina de Suero Bovino residual usando la terminal de trabajo Tecan.**

El Procedimiento de control 9110.791 describe una evaluación para las impurezas derivadas del proceso. Esta prueba automática cuantifica la cantidad de albúmina de suero bovino residual (ASB) en las muestras de graneles de vacuna de varicela y confirma la eliminación de residuos de los procesos de medios de cultivos de células. Esta prueba es desarrollada sobre el granel de vacuna de varicela. La concentración de ASB en un lote de envases llenos hasta la reconstitución se calcula de la concentración de ASB medida y del volumen de cada lote de los graneles finales, y luego se ajusta por el volumen adicional contribuido por la vacuna liofilizada al volumen total de reconstitución.

**5.2.5 SOP 224-388: Operación del peachímetro Accumet AB15.**

El SOP 224-388 describe una prueba que mide el pH de los envases llenos.

**Referencias y controles:**

Referencia: Buffers estándares de pH conocido son usados para la calibración del instrumento.

**Procedimiento:**

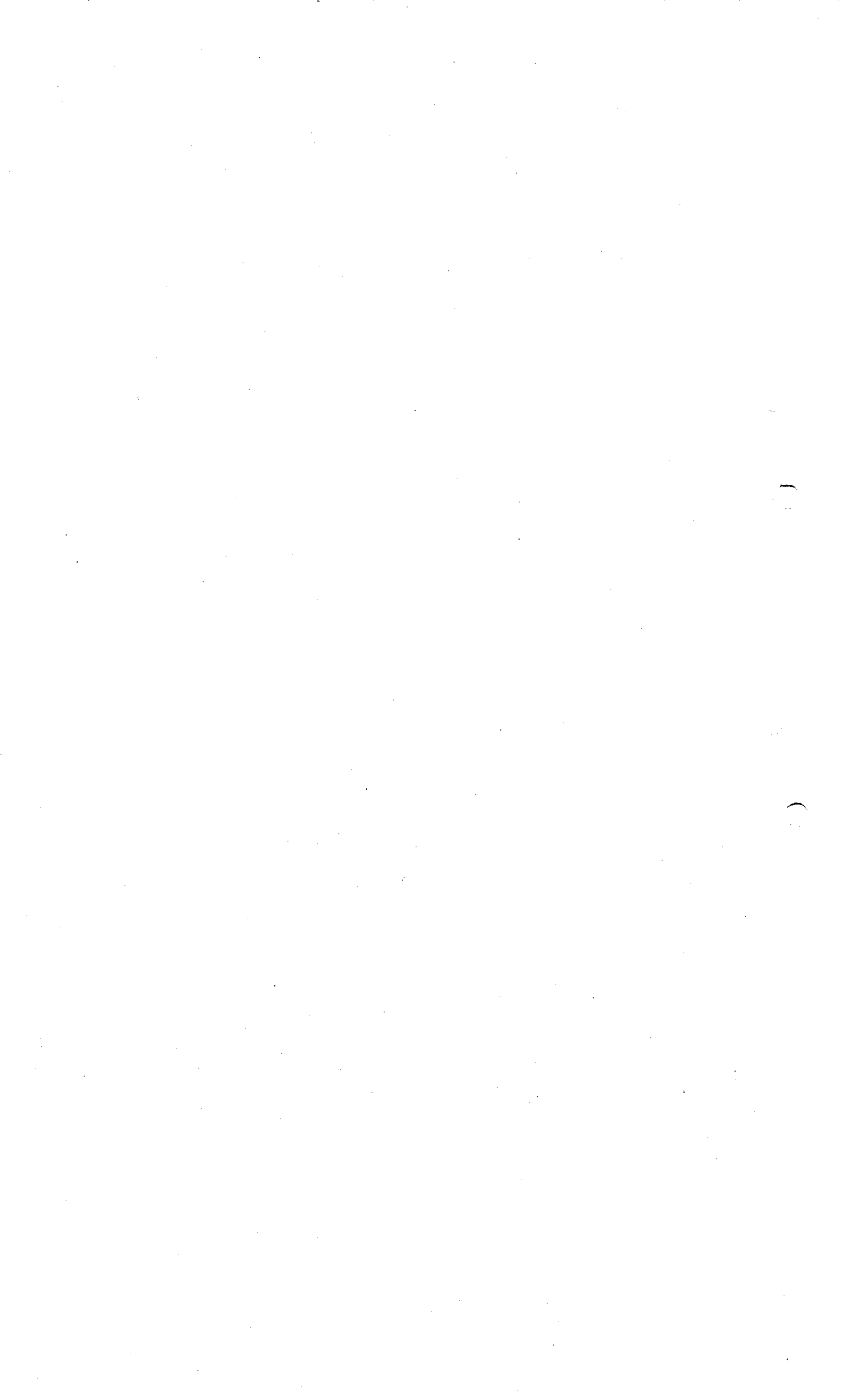
El peachímetro usa un electródo para medir el pH de los materiales de prueba. Luego de la preparación de los electrodos y la calibración del peachímetro, el pH de la muestra de prueba se mide. El electrodo es ubicado en la solución muestra bien mezclada. Cuando el medidor siente que el lector se ha estabilizado, el ícono "estable" aparece bajo el lector. El pH de la muestra es grabado.

**Cumplimiento con las regulaciones:**

El SOP 224-388 ha sido revisado según los requisitos y pautas regulatorias mundiales y es consistente con las siguientes:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

*[Handwritten Signature]*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241



Ph. Eur. European Pharmacopoeia, 2.2.3, Determinación Potenciométrica de pH.  
USP United States Pharmacopoeia, <791> pH.



**5.2.6 Procedimiento de Control 9110.763: Ensayo colorimétrico de Urea.**

El procedimiento de control 9110.763 describe una prueba para la determinación cuantitativa de urea en la formulación refrigerada de los envases llenos.

**Referencias y Controles:**

Referencias: Estándar de referencia de Urea.

Control Positivo: Envase lleno de VARICAX estabilizado con Urea.

**Procedimiento:**

Un ensayo colorimétrico es usado para cuantificar la urea. La urea es hidrolizada por la ureasa para formar amonio que reacciona con el hipoclorito alcalino y el fenol para formar indofenol en presencia de nitroprusiato de sodio. La intensidad de absorbancia del indofenol se mide a 570 nm y es proporcional a la concentración de urea en la muestra. La intensidad de absorbancia es cuantificada por comparación a las absorbancias observadas para las muestras de curva de estandar (160 – 180 ug/mL).

**Cumplimiento con las regulaciones:**

El PC 9110.763 ha sido revisado según los requerimientos y pautas regulatorias mundiales y es consistente con las siguientes:

CFR 21 Code of Federal Regulations Ch. 1, 610.14 Identity

**5) B- Validación de los Procedimientos analíticos**

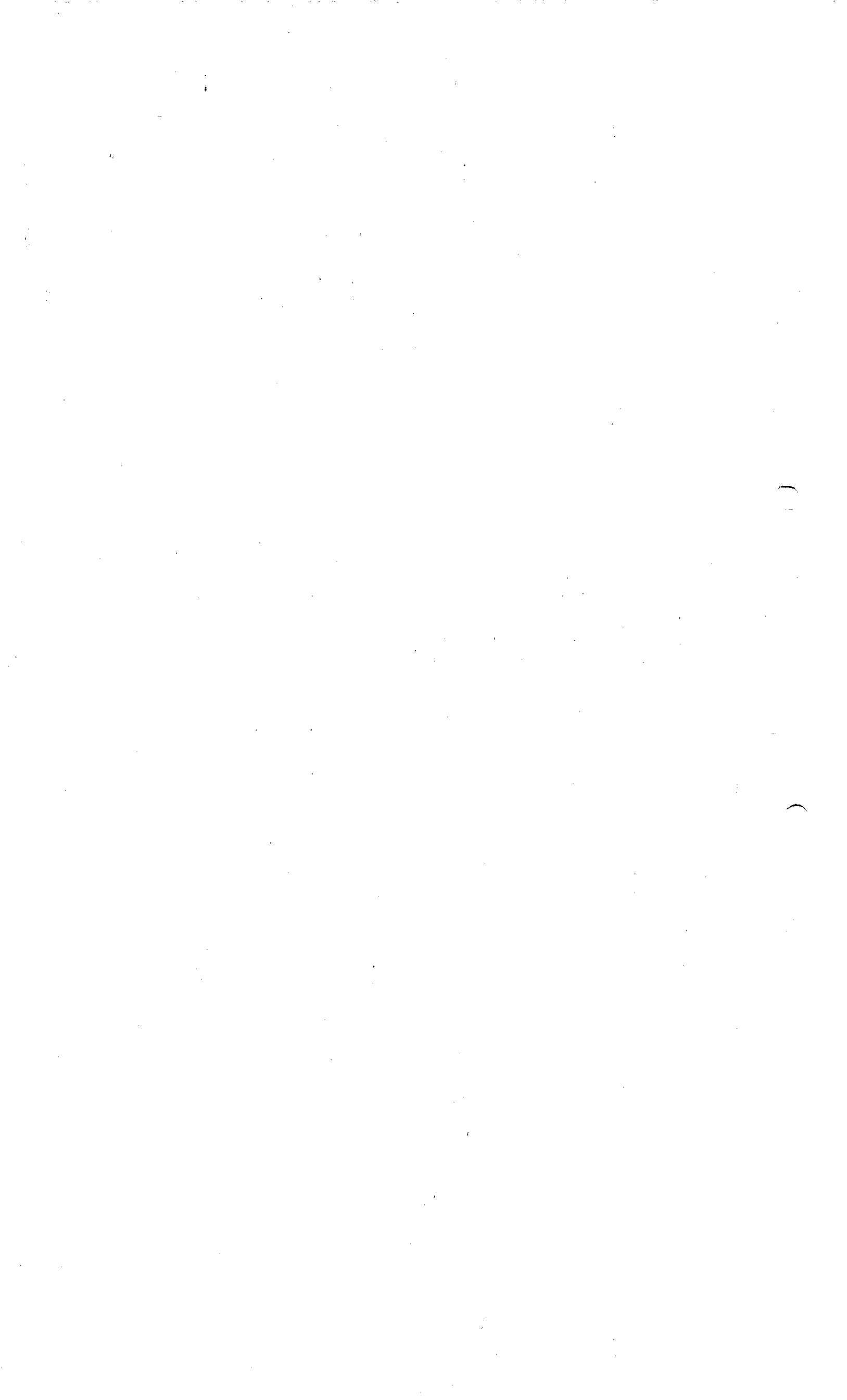
Los resúmenes de validación para los procedimientos de evaluación usados para las pruebas y liberación se proveen abajo.

**5.1 Procedimiento de Control 9110.001: Métodos de Prueba de esterilidad**

El Procedimiento de control 9110.001 describe una evaluación de esterilidad del granel final formulado y del envase lleno.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 18241





La certificación de las muestras de vacuna zoster de la formulación refrigerada para evaluar en este ensayo consiste en el desarrollo de pruebas de bacteriostasis y fungistasis en el sistema de evaluación. Estas pruebas fueron realizadas en el granel final formulado y en el envase lleno, de acuerdo al SOP 223-270, Certificación de las pruebas de esterilidad.

Un resumen de los parámetros evaluados, criterios de aceptación y resultados se proveen en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:2

**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:2: Resumen de Certificación para el Procedimiento de Control 9110.001: Métodos de evaluación de esterilidad**

Parámetro	Criterio de Aceptación	Resultado obtenido
<b>Selectividad y Sensibilidad</b>	Crecimiento de colonias bacterianas (10-100 inóculos UFC*) en el plazo de 3 días.	Bacillus subtilis (ATCC 6633) – en el rango de 3 días. Clostridium sporogenes (ATCC 11437) – en el rango de 3 días. Pseudomonas aeruginosa (ATCC 9027) – en el rango de 3 días. Staphylococcus aureus (ATCC 6538) – en el rango de 3 días.
	Crecimiento de colonias de hongos (10-100 inóculos UFC) en el rango de 5 días.	Candida albicans (ATCC 10231) – en el rango de 3 días. Aspergillus niger (ATCC 16404) – en el rango de 5 días. Cumplen con los criterios de aceptación.

\* UFC = Unidades formadoras de colonias

La certificación de la muestra de esterilidad fue satisfactoria para la vacuna zoster de formulación refrigerada en las muestras de granel final formulado y en el envase lleno. Las pruebas cumplieron el criterio por ausencia de propiedades de bacteriostasis y fungistasis en el sistema de evaluación como es descrito en la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Por lo tanto, la vacuna zoster de la formulación refrigerada en las muestras de granel final formulado y envase lleno son certificadas y validadas por la evaluación en el Procedimiento de control 9110.001, "Métodos de evaluación de Esterilidad".

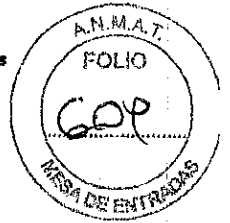
**5.2 Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo de Placa de la vacuna de Varicela en Cultivos celulares MRC-5 para Potencia, Identidad y Fluído de control.**

El Procedimiento de control 9110.551 describe una prueba para la identificación y la determinación cuantitativa del ingrediente activo. Esta prueba es usada para determinar la potencia del virus varicela-zoster vivo (VZV) y para confirmar su identidad en el envase lleno.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 16241





**Validación del ensayo**

La validación de este ensayo fue desarrollada usando muestras conteniendo VZV.

**Calificación de la muestra**


Un resumen de los resultados de calificación para la formulación refrigerada de la vacuna se provee en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:3 y en el texto que le sigue. Los parámetros de ensayos fueron exactitud relativa y precisión.

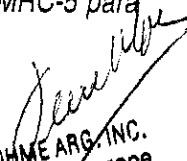
**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:3: Resumen de parámetros evaluados durante la Calificación de la muestra de la formulación refrigerada de la vacuna Zoster para el Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo de placa de la vacuna de Varicela en Cultivos celulares MRC-5 para Potencia, Identidad y Fluido de control.**

Parámetro de Calificación	Criterio de Aceptación	Resultado Real
Exactitud relativa	La diferencia promedio en las pendientes de dilución entre tres lotes de formulación refrigerada Zoster y el correspondiente, actualmente evaluado estándar Varivax estabilizado con Urea, debería encontrarse entre -0.10 y +0.10.	La diferencia de pendiente de dilución estimada es de 0.008 con límites de confianza del 95% superior e inferior de -0.062 y +0.078. Cumple con el criterio de aceptación.
Precisión	La desviación Estándar relativa de las potencias generadas para cada uno de los tres lotes no debería ser estadísticamente diferente a 38%, el %DSR* estimado para Varivax estabilizada con Urea.	Las precisiones computadas fueron de 36%, 30% y 38%. Ninguno es estadísticamente diferente de 38% (valor p > 0.44). Cumple con los criterios de aceptación.

\* DSR = Desviación Estandar Relativa.

La vacuna Zoster de formulación refrigerada es calificada para el ensayo en el Procedimiento de Control 9110.551, *Ensayo de Placa de la vacuna de Varicela en Cultivos celulares MRC-5 para Potencia, Identidad y Fluidos de control.*

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241





5.3 Procedimiento de Control 9110.695: Determinación de Humedad por el Método de Titulación Coulométrica de Karl Fischer.

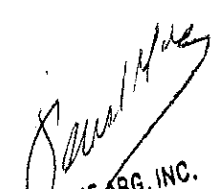
El procedimiento de Control 9110.695 describe una prueba que mide el contenido de humedad en los envases llenos. La prueba emplea el método de titulación coulométrica de Karl Fischer que se describe en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), <921>, Método de Determinación de Agua (Titulación Coulométrica).

**Calificación de la muestra:**

El material del envase lleno de la vacuna zoster formulación refrigerada fue calificado en esta prueba. Un resumen de los resultados de la calificación se provee en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:4. Los parámetros de calificación fueron Exactitud, precisión de la medida, precisión del método, límite de cuantificación (LC), linealidad, rango y robustez.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241



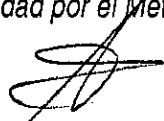


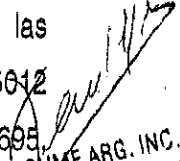
**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:4: Resumen de los Parámetros evaluados durante la calificación de la muestra para el Procedimiento de Control 9110.695: Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fishcer.**

Parámetro de Calificación	Criterio de Aceptación	Resultados de la calificación
Exactitud	La recuperación porcentual media en cada nivel de masa de la muestra se debe encontrar entre 90 - 110% del target del contenido de humedad.	La exactitud fue aceptable en el rango de 512-5012 µg de agua (correspondiente a 97 - 100% del target del contenido de humedad).
Precisión de la Medida	DSR% ≤ 2.0% relativo al promedio de seis medidas.	DSR 2.0%
Precisión del método.	DSR% ≤ 10.0% relativo a la media de seis medidas.	DSR 1.7% relativo a la media de seis medidas.
Límite de Cuantificación	El nivel mas bajo de la masa de muestra que resulta en una DSR < 25% y que cumple con los criterios de aceptación de la exactitud.	El nivel más bajo de la masa de muestra con DSR% < 25% y la Exactitud Aceptable fue de 515 µg de agua.
Linealidad	Pendiente entre 0.875 y 1.125. Coeficiente de correlación (R) > 0.950	La pendiente fue de 1.000. El coeficiente de correlación (R) fue > 0.999.
Rango	La concentración más baja y más alta de analito con una DSR menor que 25% y exactitud aceptable.	El rango de la concentración de analito con una DSR% < 25% y exactitud aceptable fue de 512-5012 µg de agua.
Robustez	Para cada uno de los tres lotes de producto, la diferencia en promedio de los 3 resultados replicados para cada analito debe ser ± 5.0% relativo a la media compuesta para los dos analistas.	La diferencia en promedio de la evaluación expandida de lotes 1, 2 y 3 fue de 1.7%, 0.1% y 4.1%, respectivamente.

La formulación refrigerada de la vacuna zoster cumplió el criterio para la precisión de la medida, precisión del método, LC y robustez. El rango y el LC fueron definidos. La exactitud fue aceptable en el rango lineal del ensayo que fue definido como 512 - 5012 µg de agua (correspondiente al 25-250% de la masa de muestra típica). Basado en estos estudios, las muestras de envase lleno de la vacuna zoster formulación refrigerada, conteniendo 512 - 5012 µg de agua, son calificadas por la evaluación de humedad de acuerdo al PC 9110.695.

*Determinación de Humedad por el Método de Titulación Coulométrica de Karl Fishcer*

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apooderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





**5.4 Procedimiento de Control 9110.696: Restauración de los Producto Biológico Liofilizado**

El Procedimiento de Control 9110.696 describe una prueba que es usada para medir el tiempo de reconstitución del producto en el envase lleno. La muestra liofilizada es analizada para asegurarse que el producto liofilizado es solubilizado en la reconstitución con el diluyente esteril. La prueba de restauración es usada como una medida cualitativa de la aceptabilidad del producto.

**Validación del ensayo:**

Históricamente, los parámetros de validación típicos no han sido evaluados para este ensayo. En su lugar, los tiempos de reconstitución (por ejemplo, la restauración) para las muestras del envase lleno de un producto dado, han sido certificados para estar en el rango de límites de performance aceptable documentados para otros productos de vacunas liofilizados.

**Calificación de la muestra:**

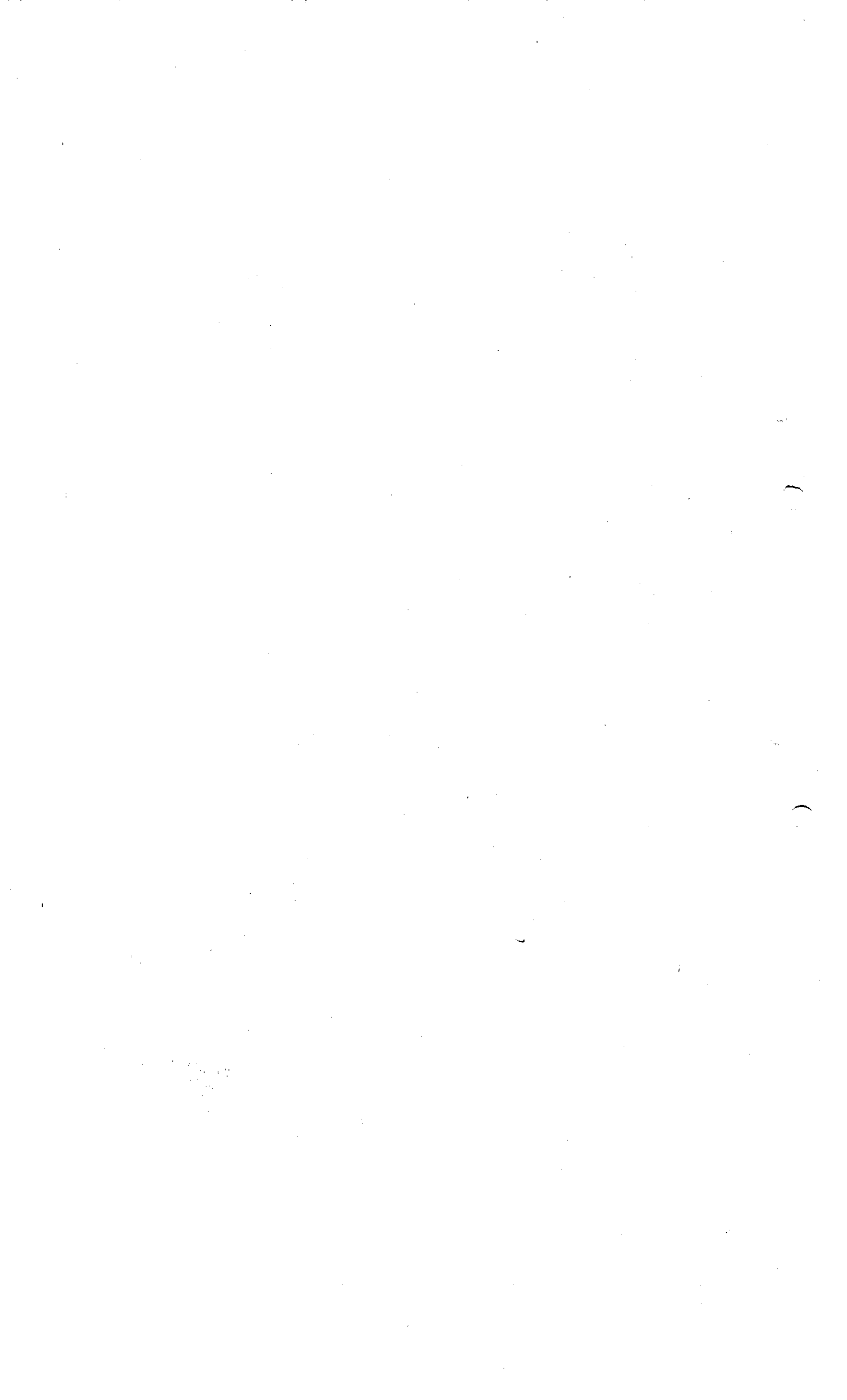
El material del envase lleno de la vacuna zoster de la formulación refrigerada fue calificado, y un resumen de los resultados de calificación se provee en la tabla 2.3.P-v0211-refr:5.

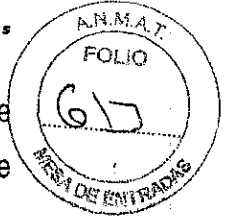
**Tabla 2.3.P-v0211-refr:5: Resumen de los parámetros evaluados durante la calificación de la muestra para el Control de Procedimiento 9110.696: Restauración de los productos biológicos liofilizados.**

Parámetro de Calificación	Criterio de aceptación	Resultados de Calificación
Precisión del método	El tiempo de reconstitución para cada una de las seis muestras de un lote de producto medido por un analista debe ser $\pm 30$ segundos de la media de las seis medidas.	El tiempo de restauración medio para las seis muestras de un lote medido por un analista fue de 5 segundos. Cada medida individual fue de 5 segundos y cumplieron el criterio de aceptación de $\pm 30$ segundos de la media para las 5 medidas. Cumplen con el criterio de aceptación.
Robustez	Para cada lote de producto, la diferencia en los valores medios de determinaciones por triplicado por cada uno de 2 analistas debe ser $\pm 30$ segundos.	La diferencia en promedios para cada uno de los 3 lotes entre analistas fue de 0 segundos, y por lo tanto cumplen con el criterio de aceptación de $\pm 30$ segundos. Cumple con el criterio de aceptación.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241





Todos los criterios de aceptación fueron cumplidos como se especifican en el protocolo de calificación. La vacuna zoster de formulación refrigerada es calificada según el Procedimiento de Control 9110.696, *Restauración de Productos liofilizados Biológicos*.

**5.6 Procedimiento de control 9110.791: Inmunoensayo de Enzima para la Cuantificación de la Albúmina de Suero Bovino usando la Terminal de Trabajo Tecan.**

La cantidad de albúmina de suero bovino (ASB) presente en el envase lleno es calculada del contenido de ASB de la aportación de los graneles de vacuna. Los graneles de vacuna han sido exitosamente calificados en este ensayo validado. Dado que la concentración de ASB del envase lleno es un parámetro calculado, la validación no tiene sentido en el contexto de pruebas del envase lleno.

**5.7 SOP 224-388 de Pruebas Farmacéuticas: Operación del peachímetro Accumet AB15.**

El SOP 224.388 describe una prueba para medir el pH para los envases llenos.

**Calificación de la muestra:**

El material del envase lleno de vacuna zoster de formulación refrigerada fue calificado en esta prueba. Un resumen de los resultados se muestra en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:6. Los parámetros de calificación fueron precisión del método y robustez. La especificidad, exactitud, precisión entre-ensayo, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango, no fueron evaluados durante esta validación de ensayo de calificación.

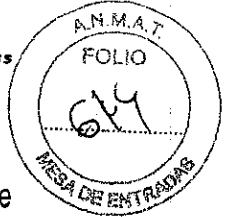
**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:6: Resumen de parámetros evaluados durante la calificación de la muestra para el SOP 224-388: Operación del peachímetro Accumet AB15.**

Parámetro de Calificación	Criterio de Aceptación	Resultados Reales
<b>Precisión del método</b>	Los resultados individuales obtenidos de las mediciones de pH de seis muestras equivalentes deben encontrarse en el rango de $\pm 0.1$ unidades de pH del valor medio.	La media de seis lecturas de pH medidas por un analista fue de 6.91, y la desviación estandar fue de 0.00837. Cada medlda individual cumplió el criterio de aceptación.
<b>Robustez</b>	Para cada lote, la diferencia en promedio entre analistas debe ser $\pm 0.2$ unidades de pH.	Para los tres lotes, la diferencia en promedio entre analistas fue de 0.00, 0.01, y 0.02 unidades de pH, respectivamente. Cumple con el criterio de aceptación.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 16241





Todos los criterios de aceptación fueron cumplidos como se especifica en el protocolo de calificación. La vacuna zoster formulación refrigerada es calificada según el SOP 224-388, Operación del peachímetro Accumet AB15.

**5.8 Procedimiento de Control 9110.763: Ensayo colorimétrico de Urea para la Vacuna Varivax estabilizada con Urea.**


El procedimiento de control 9110.763 describe una prueba para la determinación cuantitativa de urea en el envase lleno de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

**Validación del ensayo:**

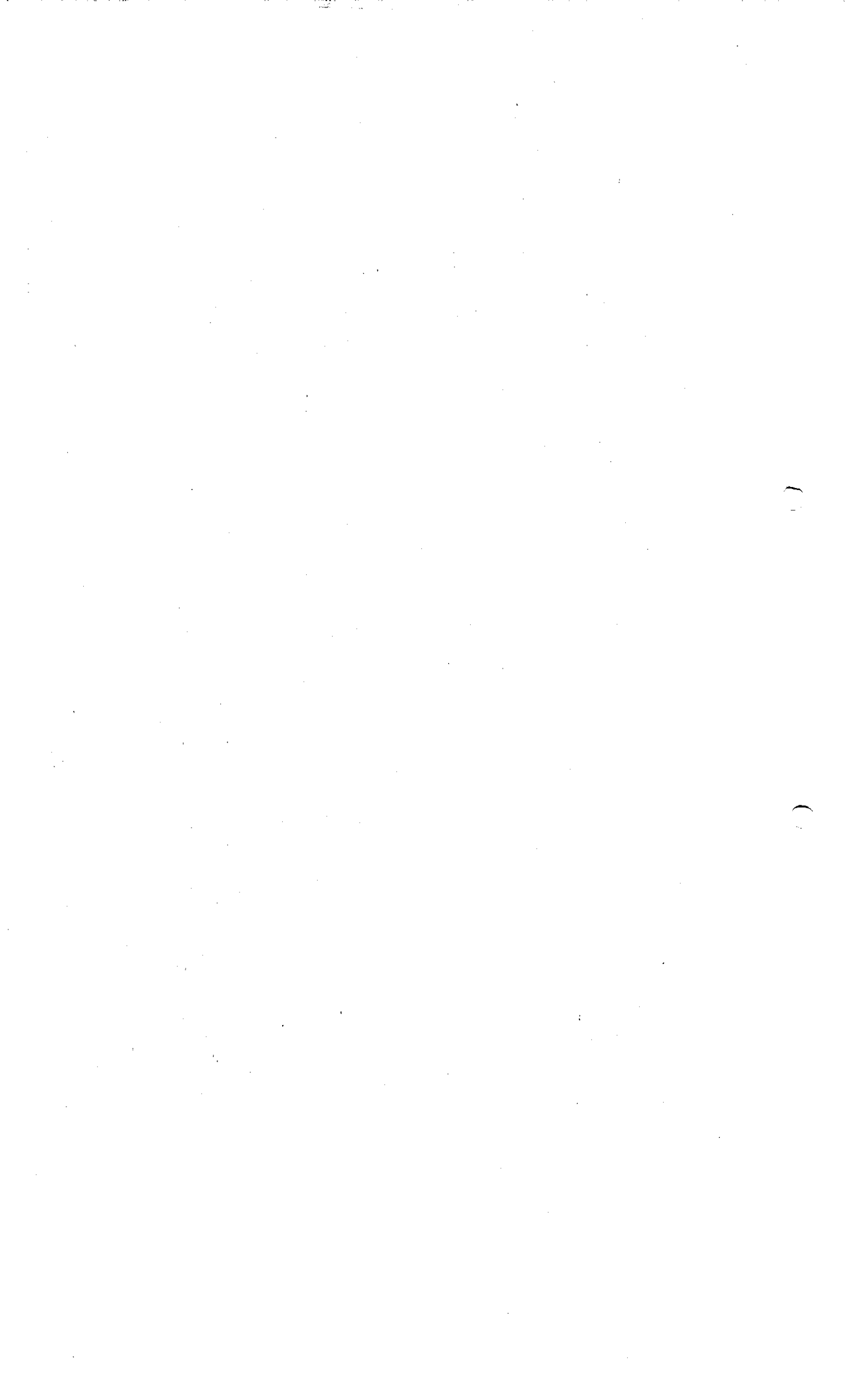
Varivax estabilizada con Urea fue usada en la validación del ensayo. Los parámetros del ensayo durante la validación fueron exactitud absoluta, exactitud relativa, precisión, repetibilidad, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, rango y robustez. Un resumen de los parámetros, criterios de aceptación y resultados se proveen en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:7



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 16241





**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:7: Resumen de parámetros de evaluación, Criterios de Aceptación y Resultados de validación del Ensayo de Urea usando Varivax estabilizada con urea.**

Parámetro de evaluación	Criterio de Aceptación	Resultado de la validación
<b>Exactitud Absoluta</b> (Recuperación)	100 ± 20%	Recuperación promedio del 98% con un rango de 89-105%.
<b>Exactitud Relativa</b> (Efecto de Dilución)	≤ 20% tendencia por diluciones duplicadas.	Promedio de 0.1% tendencia por diluciones duplicadas con un rango de -3.2 a +5.1%.
<b>Precisión</b> (Variabilidad entre-ensayos)	≤ 20% DSR	5.4%
<b>Repetibilidad</b> (Variabilidad intra-ensayo)	≤ 20% DSR	3.1%
<b>Especificidad</b>	Recuperación del pico 100± 20%	98% de recuperación promedio en estudios de exactitud absoluta indican ausencia de cantidad medible de interferencia.
<b>Límite de Detección</b>	N/A	0.032 µg/mL
<b>Límite de Cuantificación</b>	N/A	0.196 µg/mL
<b>Linealidad</b>	$r^2 \geq 0.98$ para seis curvas estándar	$r^2 \geq 0.999$ para seis curvas estándar
<b>Robustez</b>	Diferencia tolerable ≤ 20%	Diferencia promedio 1.2% (no hay diferencia significativa entre dos reactivos o entre dos laboratorios; $p > 0.05$ )
<b>Rango</b>	N/A	160 - 800µg/mL

**Calificación de la muestra:**

El envase lleno de la formulación refrigerada de la vacuna zoster fue calificada en el ensayo de urea. Un resumen de los parámetros de prueba evaluados, criterios de aceptación y resultados de calificación se hayan en la tabla 2.3.P.5-v0211-refr:8. Los parámetros de ensayo durante la calificación fueron: exactitud, tendencia de dilución y precisión.

Tres lotes de la formulación refrigerada de la vacuna zoster fueron usados para el estudio de calificación. Cinco niveles de dilución de aproximadamente 50, 75, 100, 125 y 150% del target de dilución fueron evaluados para cada lote.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
**Dr. ALFREDO WILKINSON**  
 Director Médico  
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241

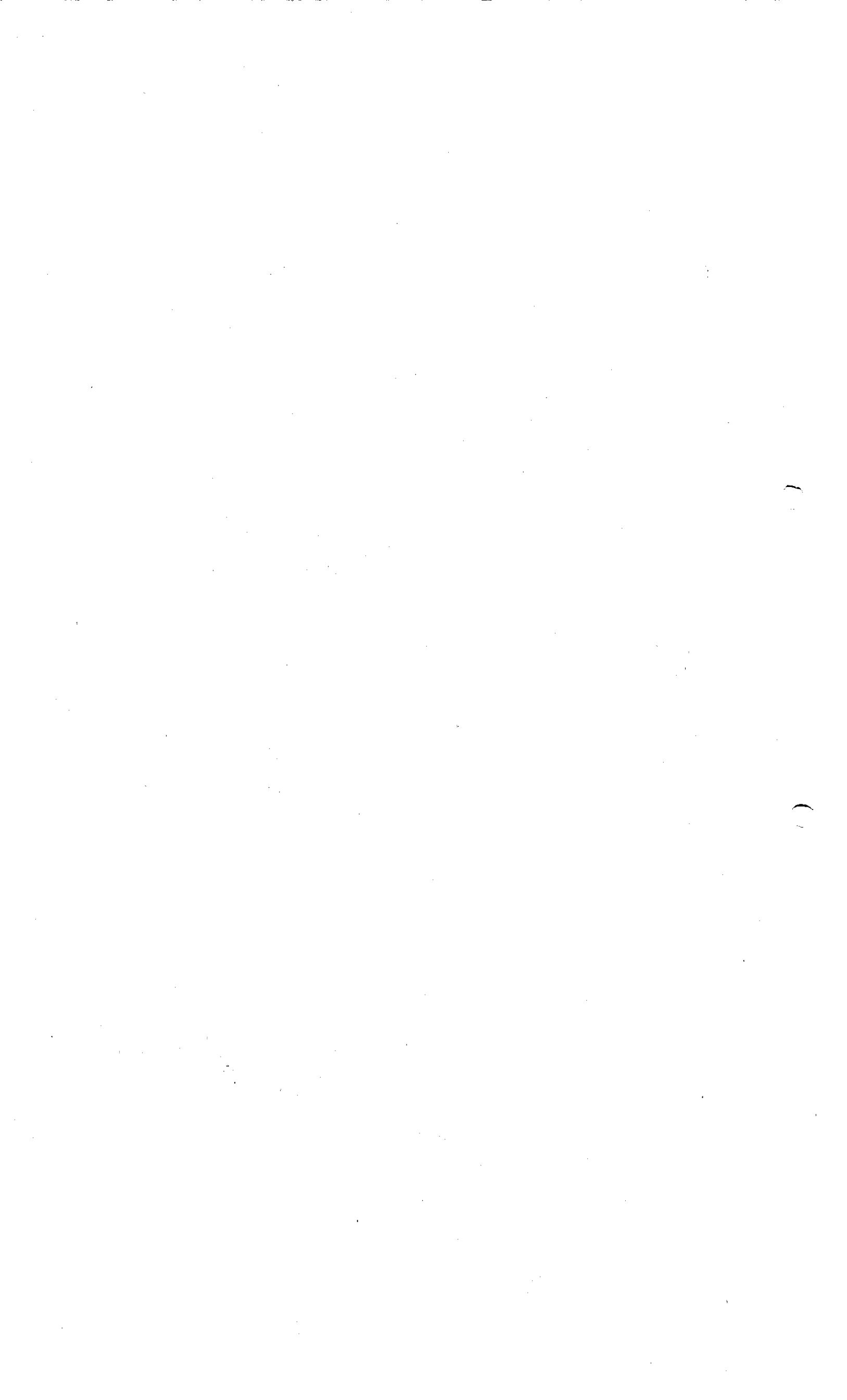


Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:8: Resumen de parámetros evaluados y resultados obtenidos durante la calificación de la muestra en el ensayo de urea para la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Parámetro de calificación	Criterio de Aceptación	Resultado Real
Exactitud	Promedio de recuperación de aproximadamente 125% y aproximadamente 150% debe caer en el rango de $100 \pm 10\%$ del target teórico.	Recuperación = $100 \pm 10\%$ Obtenido en todos los niveles analizados. Cumple con los criterios de aceptación.
Tendencia de Dilución	Tendencia de dilución promedio de $\pm 7.5\%$	Tendencia = $1.0\%$ Cumple con los criterios de aceptación.
Precisión	DSR no debe exceder significativamente 5.4%	DSR = 5.1% Cumple con los criterios de aceptación.

Basado en los resultados de estas experiencias de calificación, el envase lleno de la formulación refrigerada de la vacuna zoster es calificada para la prueba de urea como se describe en el PC 9110.763, *Ensayo Colorimétrico de Urea para las vacunas Varivax estabilizadas con Urea.*


## 5.9 Análisis de Lotes

### 5.9.1 Lotes evaluados

La tabla 2.3.P.5-v0211-refr:9 provee la trazabilidad del lote y las fechas de llenado para los lotes de validación de procesos, de estabilidad y clínicos. Los resultados de las pruebas de liberación se resumen en las tablas 2.3.P.5-v0211-refr:10, tabla 2.3.P.5-v0211-refr:11 y tabla 2.3.P.5-v0211-refr:12.

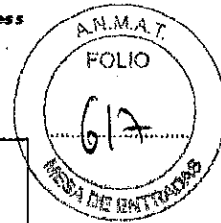


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Firm. Florencia Claudia Marrone  
 GO-DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241







**Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:9: Lotes de envases llenos de la vacuna Zoster**

Nombre del lote	Número de lote de llenado	Fecha de llenado	Lotes de Granel de vacunas
Lote de desarrollo Clínico <sup>a</sup> (Formulación congelada)	V211HLS006D006	28-May-2003	2095905
Lote de desarrollo Clínico <sup>a</sup> (refrigerada-estable)	V211HLS006D002	13-Oct-2004	2082634-9, 2082634-010
Lote de estudio de Estabilidad Formal	V211HLS007D001	12-Oct-2004	2093989-02
Lote de estudio de Estabilidad Formal	V211HLS007D001	01-Feb-2005	2102010-08
Lote de estudio de Estabilidad Formal	V211HLS004D002	02-Feb-2005	2095910-08, 2095910-010
Lote de Validación de Procesos	0653723	25-Oct-2005	2094484-2, 2095910-1, 2095909-6, 2089641-1, 2101149-3, 2095908-3, 2095908-11
Lote de Validación de Procesos	0653724	25-Oct-2005	2094484-5, 2095910-2, 2095910-5, 5095909-2, 2089641-2, 2101149-6, 2095908-12
Lote de Validación de Procesos	0653725	25-Oct-2005	2094484-4, 2095910-11, 2095910-3, 2095909-3, 2083672-7, 2101149-4, 2095908-7
Lote de Validación de Procesos	0653726	25-Oct-2005	2094484-3, 2095910-4, 2095910-9, 2095909-5, 2083672-10, 2101149-2, 2095908-8
Lote de Validación de Procesos	0653727	01-Nov-2005	2083672-2, 2089641-1, 2101149-7, 2095908-4
Lote de Validación de Procesos	0653728	08-Nov-2005	2094484-1, 2101149-8, 2101149-1, 2095908-3

<sup>a</sup> El ensayo Clínico Puente fue conducido bajo el Protocolo Clínico 010.

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Director Médico  
 Apoderado

  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 Farm. Florencia Claudia Marrone  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 15241

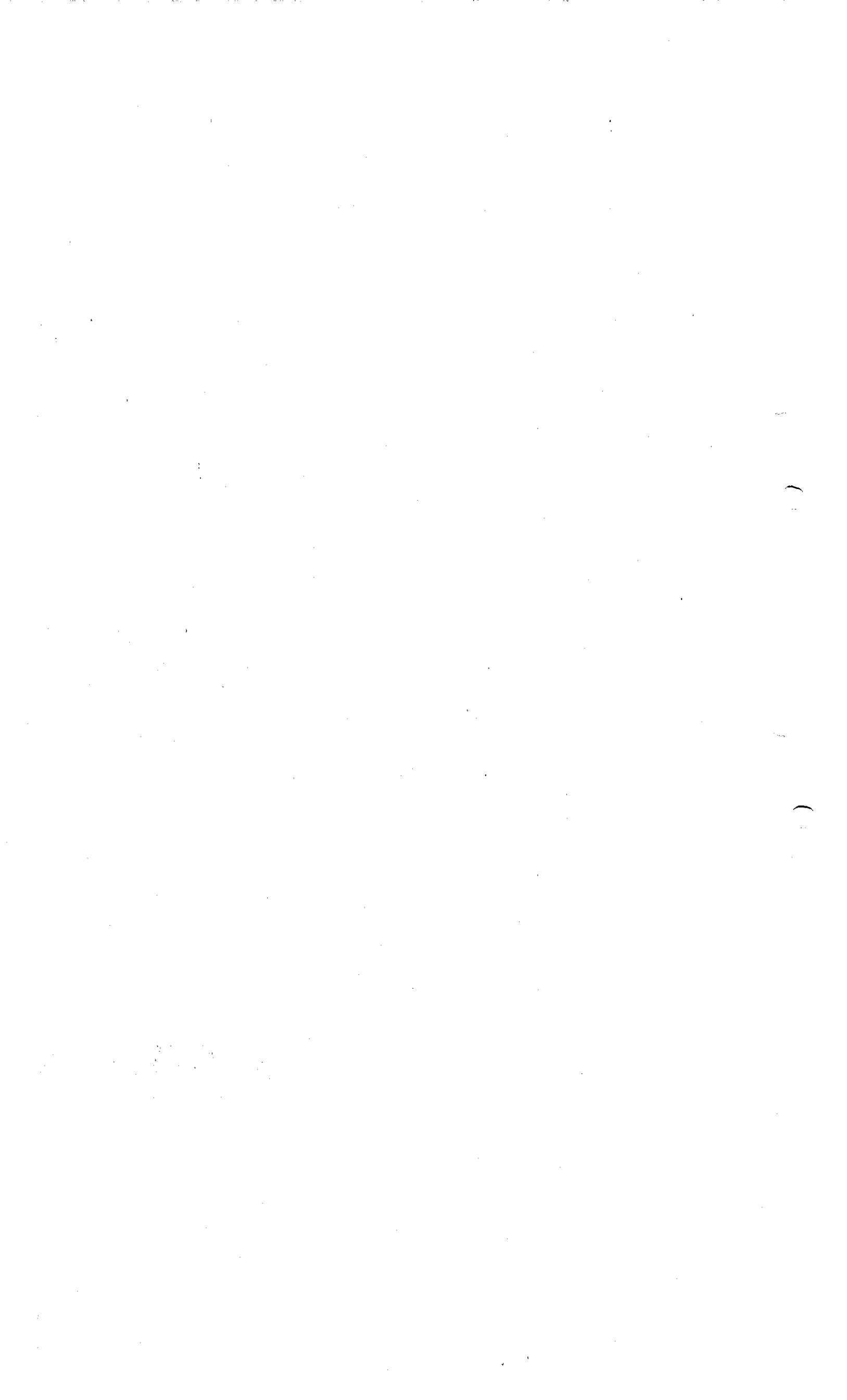


Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:10: Resultados de las pruebas de Liberación sobre los Lotes de desarrollo Clínico

Prueba	Especificación	Procedimiento	Resultado para el lote
Granel Final Formulada			V211HLS004D006
Esterilidad	No crecimiento	PC <sup>a</sup> 9110.001	No crecimiento
Envase lleno	No crecimiento		No crecimiento
Forma	Liofilizada	N/A <sup>b</sup>	Liofilizada
Color/Apariencia	Pellet cristalino, compacto, blanco	N/A	Pellet cristalino, compacto, blanco
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup>	≤120 s	PC 9110.696	15 segundos
pH	6.8 - 7.2 para el Lote V211HLS004D006 6.7 - 7.4 para el Lote V211HLS006D002	SOP 224-388	7.0
Humedad	≤2.0% para el Lote V211HLS004D006 ≤5.0% para el Lote V211HLS006D002	PC 9110.695	0.9%
Esterilidad	No crecimiento	PC 9110.001	No crecimiento
Identidad de Varicela	≥90% reducción en título	PC 9110.551	≥90% reducción en título
Titulación de Infecciosidad de Varicela	76923 - 130769 UFP/mL para Lote V211HLS004D006 84615 - 132308 UFP/mL para Lote V211HLS006D002	PC 9110.551	87000 UFP <sup>d</sup> /mL
Seguridad General - Cerdo Guinea	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso
Seguridad General - Raton	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso
Albumina de Suero Bovino	≤1 μg/mL	Por cálculo <sup>f</sup>	0.2 μg/mL
Urea	11.1 - 16.9 mg/mL	PC 9110.763	N/A

<sup>a</sup> PC = Procedimiento de Control

<sup>b</sup> N/A = No aplicable

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es basado en el ensayo de restauración.

<sup>d</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placas

<sup>e</sup> UFP = Unidades Formadoras de Placas

<sup>f</sup> Por cálculo = Unidades Formadoras de Placas

La investigación fue completada y el lote fue aceptado por "Vaccine Clinical Research for use in Clinical Protocol 010" (Investigación Clínica de Vacunas para uso

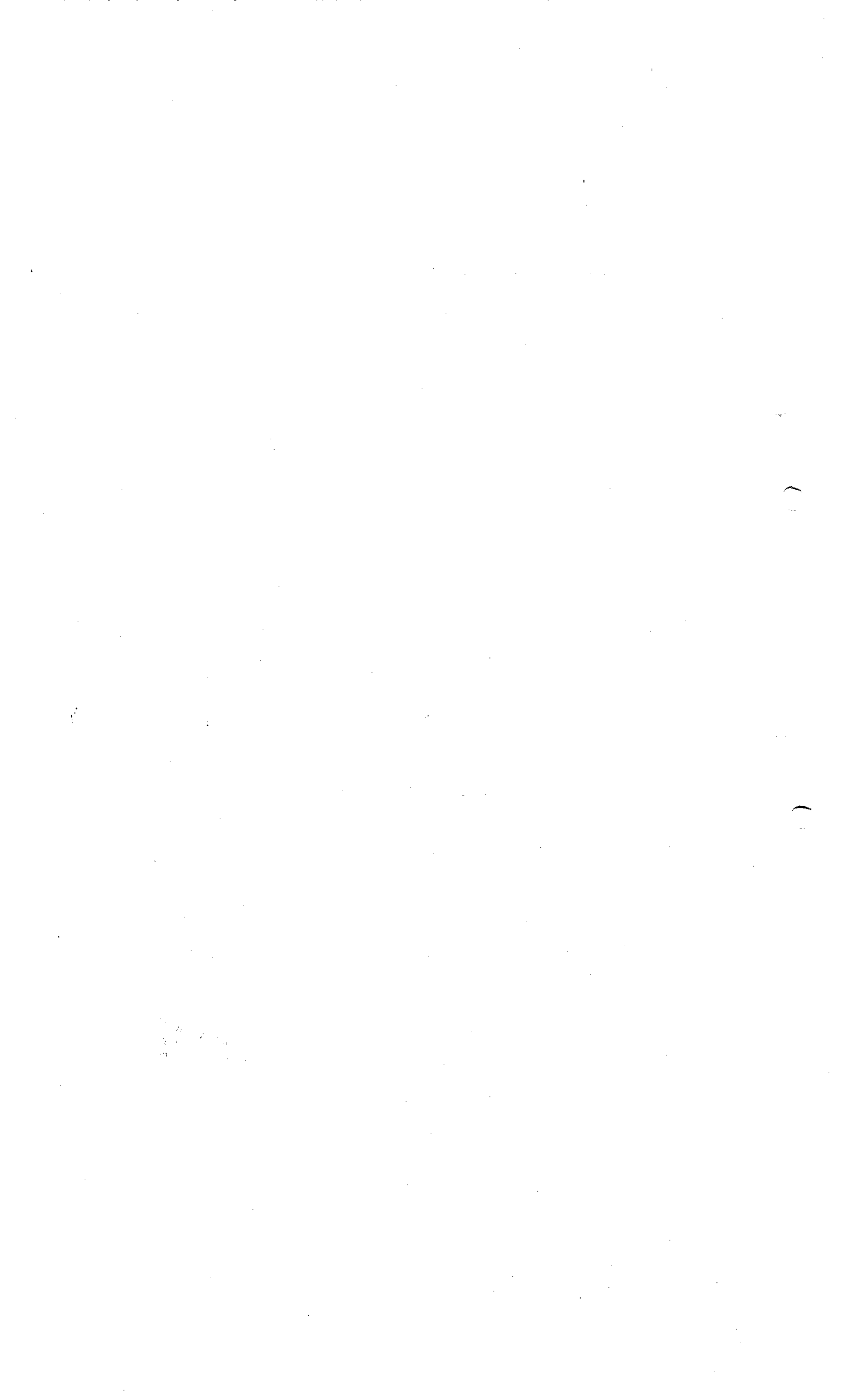
de acuerdo al PC 9110.736), el factor

de dilución del pellet liofilizado combinado (0.03 mL) y del diluyente estéril (0.7 mL).



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA)  
Dr. ALFREDO WILKINSC  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florenola en Ciudad de Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





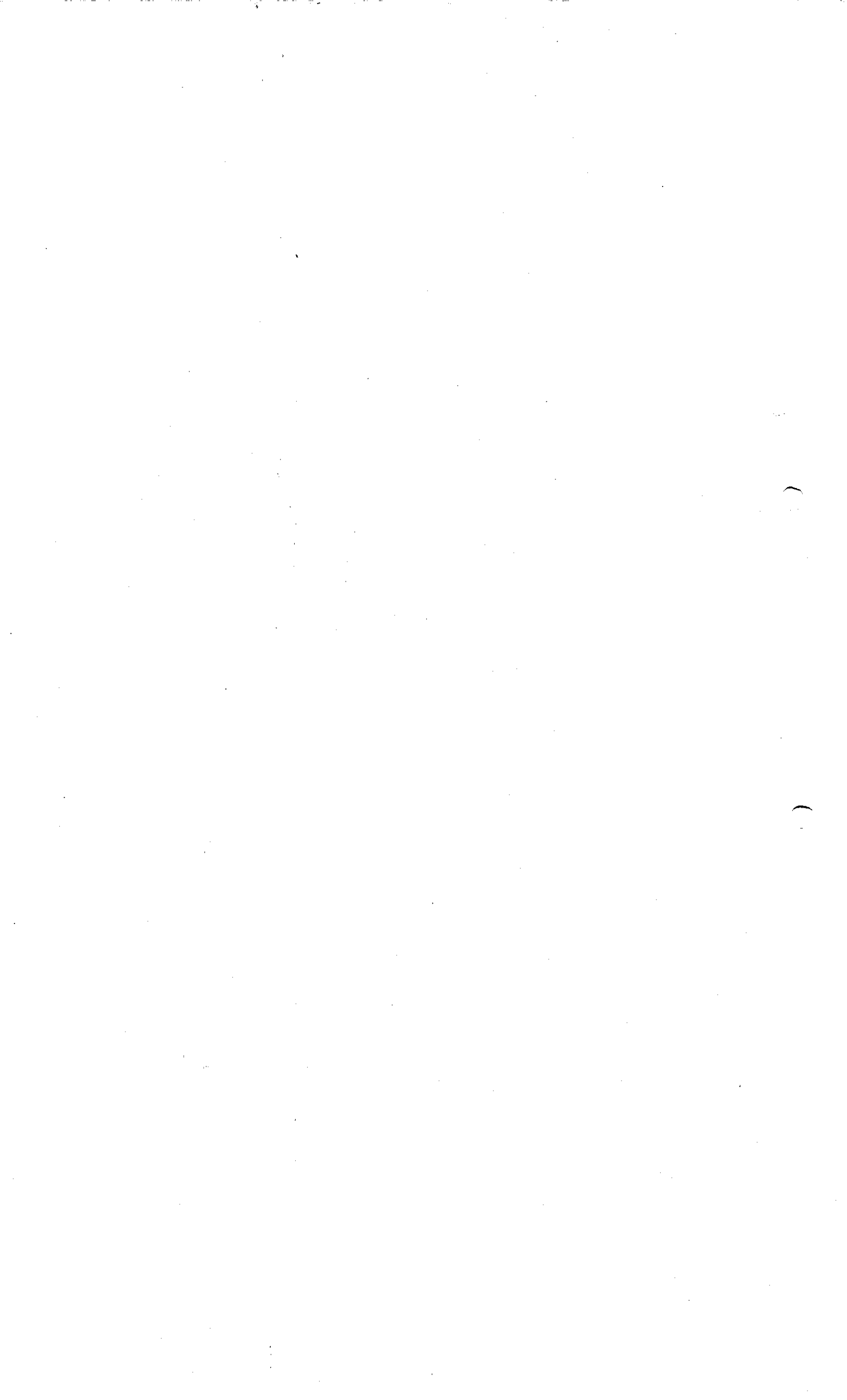


Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:12: Resultados de las pruebas de liberación en los Lotes de Validación de Procesos.

Prueba	Especificación	Procedimiento	Resultado para el lote	
			0653723	0653725
<b>Granel Final Formulado</b>				
Esterilidad	No crecimiento	PC <sup>a</sup> 9110.001	No crecimiento	No crecimiento
Envase lleno	No crecimiento	PC <sup>a</sup> 9110.001	No crecimiento	No crecimiento
Forma	Liofilizada	N/A <sup>b</sup>	Liofilizada	Liofilizada
Color/Apariencia	Pellet cristalino, compacto, blanco	N/A	Pellet cristalino, compacto, blanco	Pellet cristalino, compacto, blanco
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup>	≤120 s	PC 9110.696	5 segundos	5 segundos
pH	6.4 - 7.2	SOP 224-388	7.0	6.9
Humedad	≤4.6	PC 9110.695	4.0%	2.9%
Esterilidad	No crecimiento	PC 9110.001	No crecimiento	No crecimiento
Identidad de Varicela	≥90% reducción en título	PC 9110.551	≥90% reducción en título	≥90% reducción en título
Titulación de Inefectividad de Varicela	68000 - 312000 UFP/mL	PC 9110.551	102000 UFP/mL	121000 UFP/mL
Seguridad General - Cerdo Guinea	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso	No muerte o pérdida de peso
Seguridad General - Ratón	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso	No muerte o pérdida de peso
Albúmina de Suero Bovino	≤1 µg/mL	Por cálculo <sup>d</sup>	0.7 µg/mL	0.7 µg/mL
Urea	10.8 - 16.2 mg/mL	PC 9110.763	13.8 mg/mL	14.3 mg/mL

<sup>a</sup> PC = Procedimiento de Control

<sup>b</sup> N/A = No aplicable

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es basado en el ensayo de restauración.

<sup>d</sup> La albúmina de Suero Bovino (ASB) en los envases llenos es calculada basada en la medida de niveles de ASB en el granel de vacuna (determinado de acuerdo al PC 9110.736), el factor de dilución del granel de vacuna para el llenado, y el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 mL) y del diluyente estéril (0.7 mL).



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241

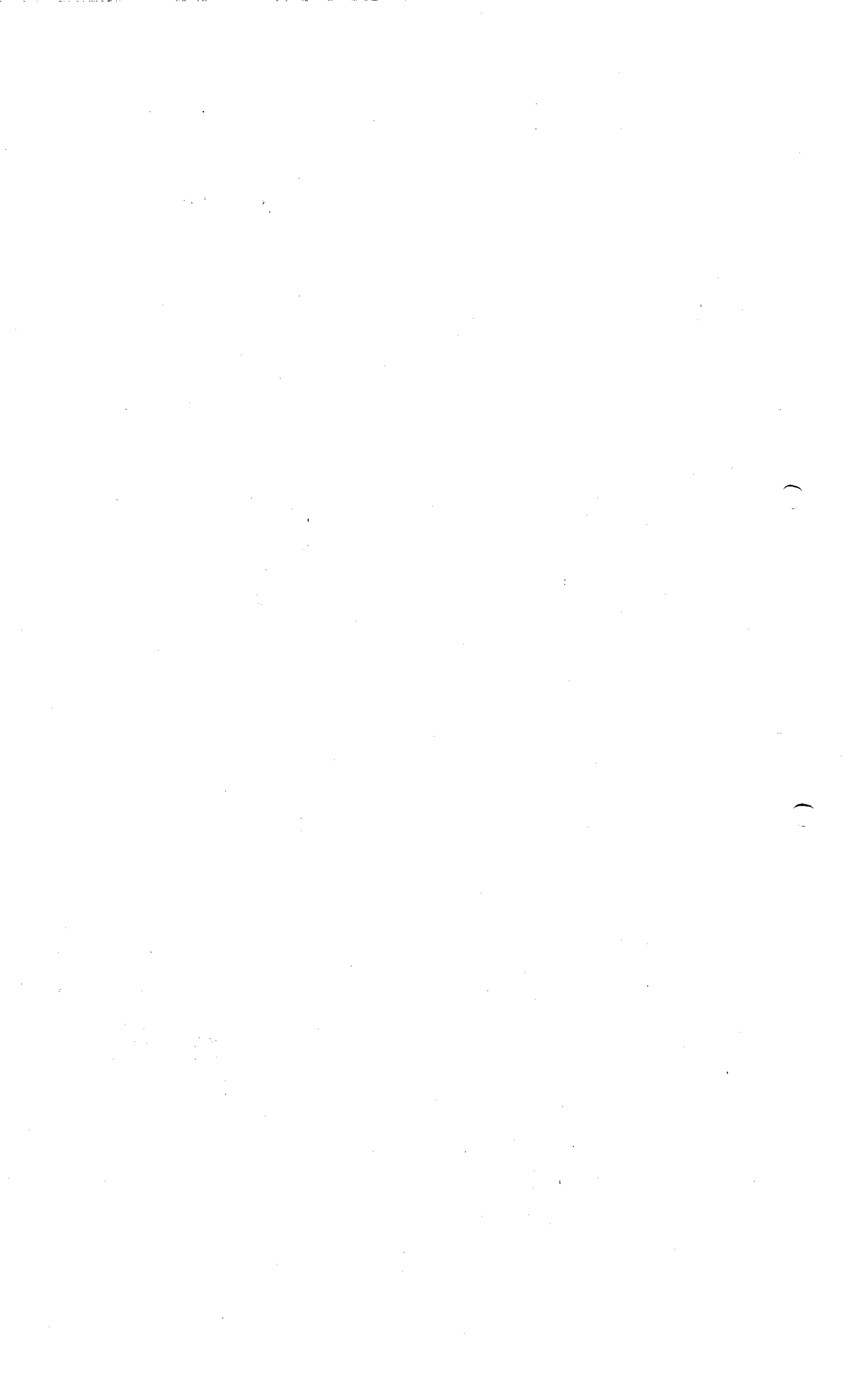


Tabla 2.3.P.5-v0211-refr:12 (continuación): Resultados de liberación en los Lotes de Validación de Procesos.

Prueba	Especificación	Procedimiento	Resultado para el lote	
			0653726	0653728
<b>Granel Final Formulada</b>				
Esterilidad	No crecimiento	PC <sup>a</sup> 9110.001	No crecimiento	No crecimiento
<b>Envase lleno</b>				
Forma	Liofilizada	N/A <sup>b</sup>	Liofilizada	Liofilizada
Color/Apariencia	Pellet cristalino, compacto, blanco	N/A	Pellet cristalino, compacto, blanco	Pellet cristalino, compacto, blanco
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup>	≤120 s	PC 9110.696	5 segundos	10 segundos
pH	6.4 - 7.2	SOP 224-388	7.0	6.8
Humedad	≤4.6	PC 9110.695	3.0%	2.8%
Esterilidad	No crecimiento	PC 9110.001	No crecimiento	No crecimiento
Identidad de Varicela	≥90% reducción en título	PC 9110.551	≥90% reducción en título	≥90% reducción en título
Titulación de Infectividad de Varicela	68000 - 312000 UFP/mL	PC 9110.551	102000 UFP/mL	93000 UFP/mL
Seguridad General - Cerdo Guinea	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso	No muerte o pérdida de peso
Seguridad General - Ratón	No muerte o pérdida de peso	PC 9110.002	No muerte o pérdida de peso	No muerte o pérdida de peso
Albumina de Suero Bovino	≤1 µg/mL	Por cálculo <sup>d</sup>	0.7 µg/mL	0.7 µg/mL
Urea	10.8 - 16.2 mg/mL	PC 9110.763	14.3 mg/mL	14.3 mg/mL

<sup>a</sup> PC = Procedimiento de Control

<sup>b</sup> N/A = No aplicable

<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución es basado en el ensayo de restauración.

<sup>d</sup> La albumina de Suero Bovino (ASB) en los envases llenos es calculada basada en la medida de niveles de ASB en el granel de vacuna (determinado de acuerdo al PC 9110.736), el factor de dilución del granel de vacuna para el llenado, y el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 mL) y del diluyente estéril (0.7 mL).

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

*Florencia Claudia Marrone*  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Dr. Florencia Claudia Marrone  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 16241





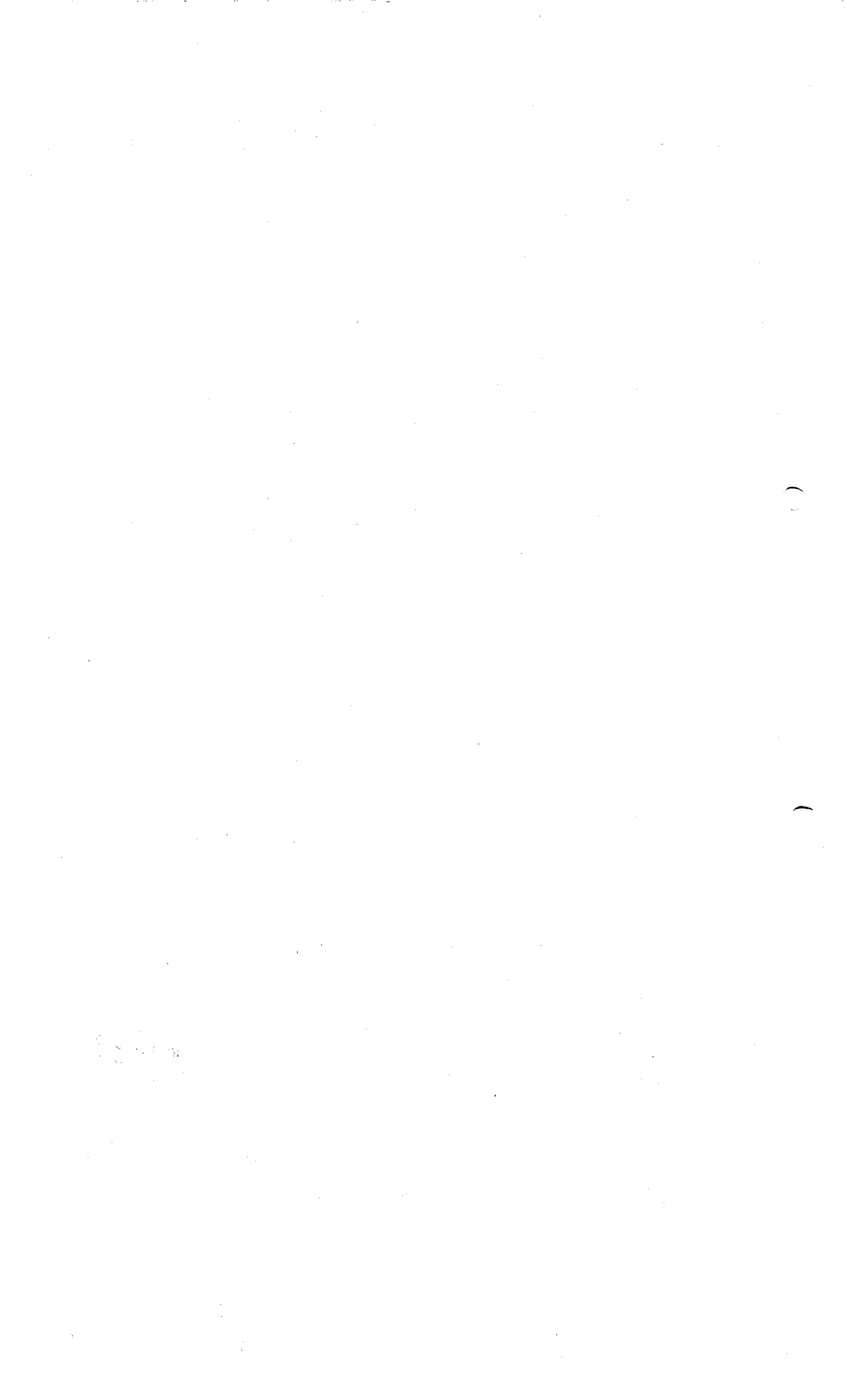


**5.10 Justificación de Especificaciones**

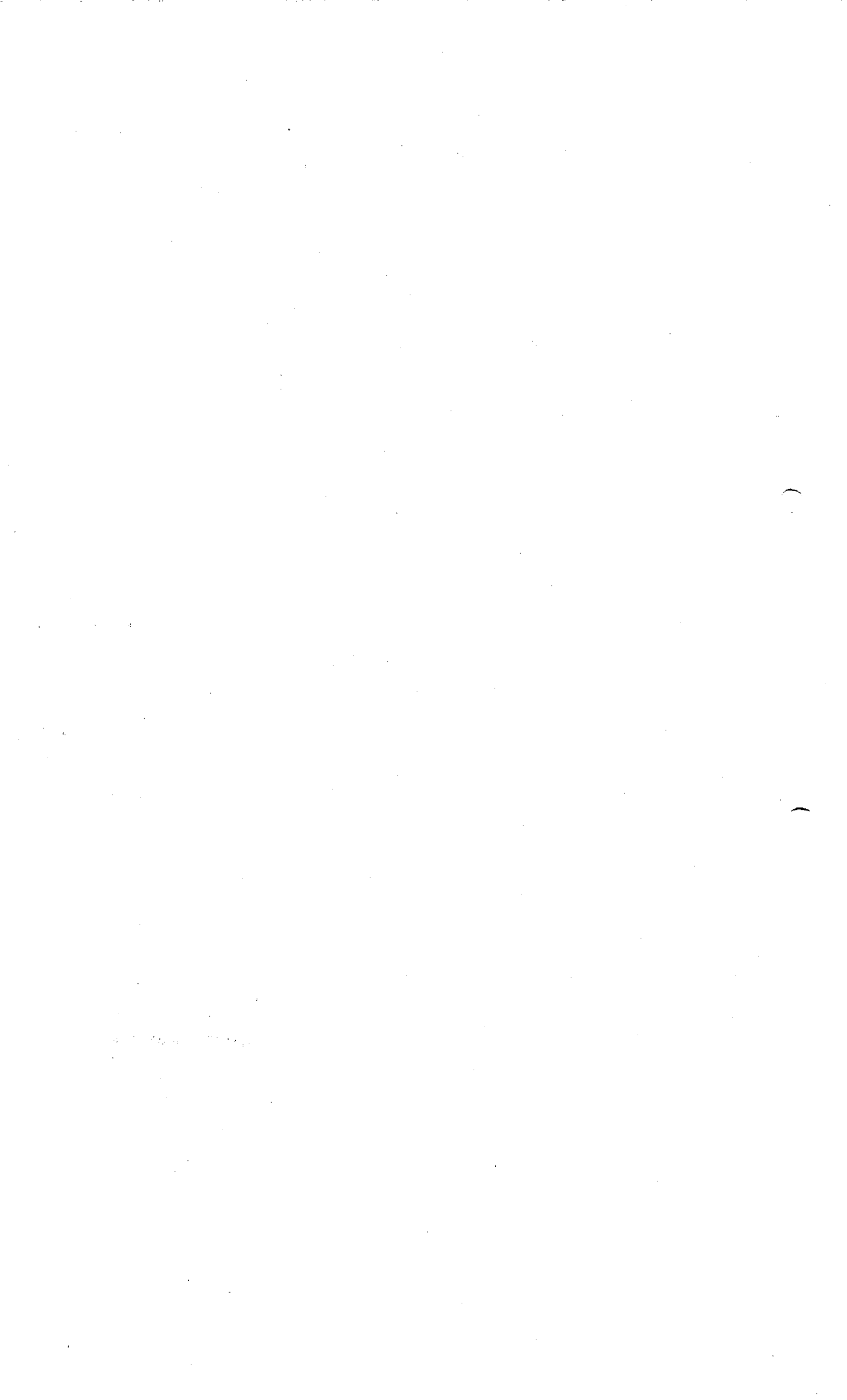
La tabla 2.3.P.5-v0211-refr:13 resume la justificación de las especificaciones para todos los ensayos realizados para evaluar el producto.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241







**6) Materiales o Estándares de Referencia**

El lote 0501130 de la formulación refrigerada de la vacuna de varicela ha sido usado como el estandar de referencia para todos los ensayos de potencia de la vacuna zoster formulación refrigerada. El lote 0501130 representa un subconjunto de viales del lote 0501118, que fue uno de los lotes de elaboración para la formulación refrigerada de la vacuna licenciada de varicela, en el cual se tomaron pasos adicionales especiales para minimizar la variabilidad vial-a-vial en términos de potencia viral. Tanto la formulación refrigerada de la vacuna licenciada de varicela como la formulación refrigerada de la vacuna zoster son formuladas del virus varicela-zoster estabilizado en estabilizador PGS con aproximadamente 1.0% de urea.

El Lote 0501130 ha sido usado en las evaluaciones de los lotes de vacuna zoster con formulación refrigerada (ver tabla 2.3.P.6-v0211-refr:1). Este estándar de referencia ha sido también usado para la evaluación de potencia de la formulación refrigerada de la vacuna licenciada de varicela desde el 2000. Dicho lote fue calibrado contra el lote 0500997, que fue inicialmente usado para las pruebas de potencia de VARIVAX.

**Tabla 2.3.P.6-v0211-refr:1: Estándares de referencias usados para la Evaluación de potencia de Varicela de las Vacunas Zoster.**

Lote de Estándar de referencia	Fechas en uso	Potencia asignada (UFP/mL)	Límites de control (UFP/mL)
0500997 <sup>a</sup>	1-Dic-1999 a 14-Sep-2005	45198	10352 - 52389
0645288 <sup>b</sup>	14-Sep-2005 a fecha actual	5927	1588 - 5175
0501130 <sup>c</sup>	09-Ago-2000 a fecha actual	45198	7232 - 63730

<sup>a</sup> El lote de Estándar de Referencia 0500997 fue usado en la evaluación de potencia de varicela de todos los graneles de vacuna elaborados usando el Proceso de Producción 1998 antes del 14-Sep-2205.

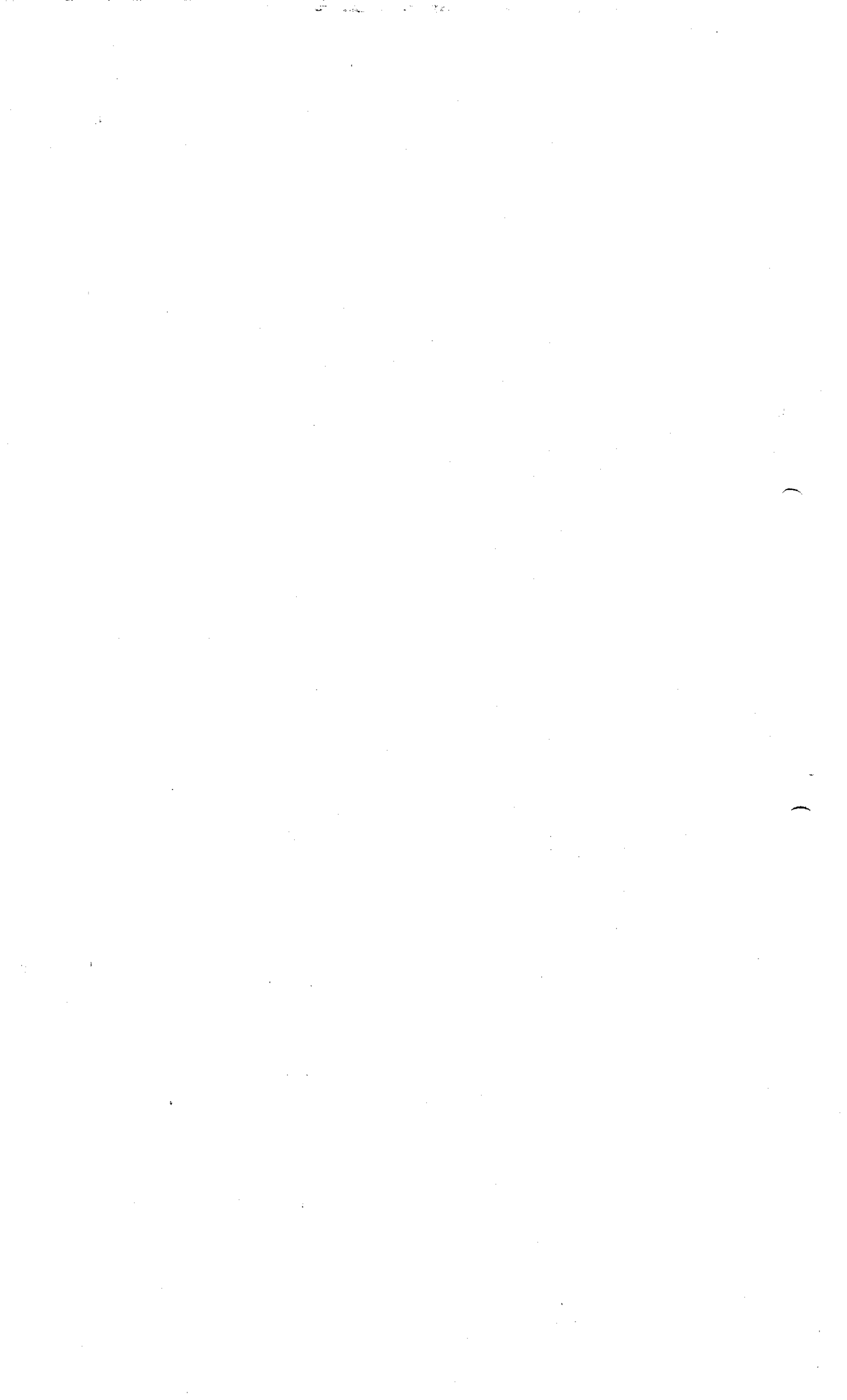
<sup>b</sup> El lote de Estándar de Referencia 0645288 es usado en la evaluación de potencia de varicela de todos los graneles de vacuna elaborados usando el Proceso de Producción 1998 luego del 14-Sep-2205.

<sup>c</sup> El lote de Estándar de Referencia 0501130 ha sido usado en la evaluación de potencia de varicela para todas las muestras de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

Los estándares de referencia son formulados, llenados y liofilizados del granel de vacuna liberado conteniendo varicela usando los mismos procesos que en la manufactura de la formulación refrigerada de la vacuna licenciada de varicela. Antes de la calificación se empaquetó en viales.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 18241



potencia, identidad y esterilidad en los lotes de estándar de referencia, usando los mismos procedimientos que para la liberación de los lotes de vacuna al mercado. La potencia asignada de un nuevo lote de estándar de referencia es luego establecida a través de un procedimiento de calificación.

El estándar de referencia calibrado y el nuevo estándar de referencia propuesto son evaluados en paralelo en cada una de 60 corridas del ensayo de potencia. Un valor de potencia para el nuevo lote de estándar de referencia es asignado basado en el rango de su potencia con la potencia del estándar existente, contra lo que ha sido calibrado. La potencia relativa del nuevo estándar de referencia con la del ya existente se multiplica por la potencia asignada del estándar existente.

### 7) Sistema de Cerrado del envase

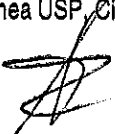
La vacuna se suministra en viales de vidrio cerrados por tapones de goma y tapados con sellos de aluminio y tapas plásticas (ver tabla 2.3.P.7-v0211-refr:1). El mismo vial y tapón son usados para la formulación congelada y la formulación refrigerada de las vacunas zoster. Solamente la tapa de color y la impresión en la misma es única para la formulación refrigerada de la vacuna zoster.

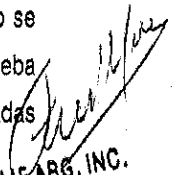
**Tabla 2.3.P.7-v0211-refr:1: Envase y cierre de la formulación refrigerada de la vacuna zoster**

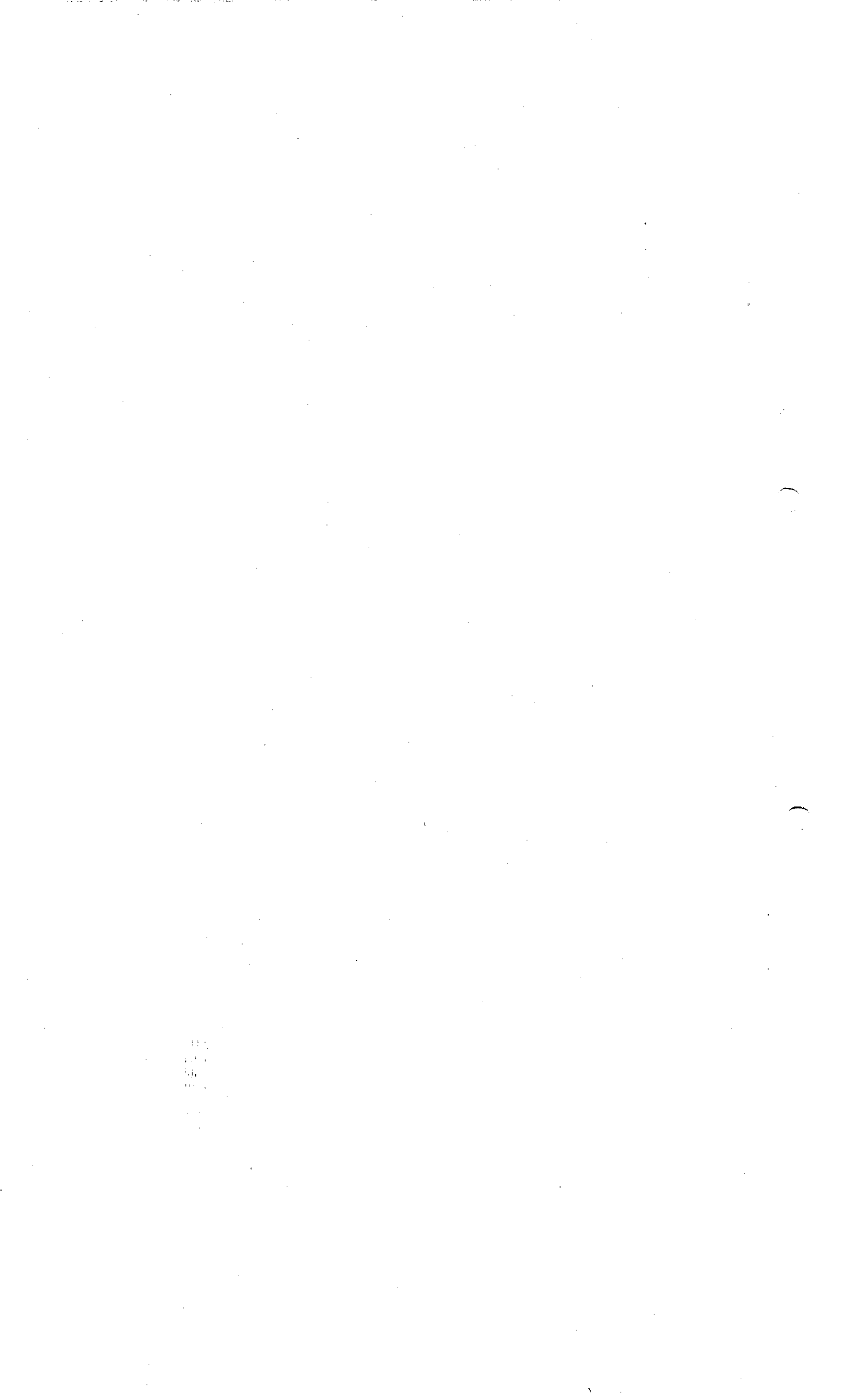
Componente	Descripción
Vial	De 3 ml, vidrio borosilicato USP/Ph. Eur. tipo I <sup>a</sup>
Tapón	De 13 mm, V-50, West #1816, butilo gris <sup>b</sup>
Tapa	13-mm, 1 pieza, sello de aluminio desprendible con tapa de plástico marrón y casco de hoja de aluminio, impresa con la leyenda "Refrigerada"

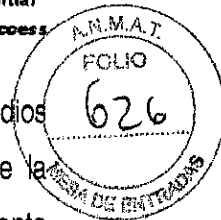
<sup>a</sup> El vidrio es conforme con la Farmacopea Europea, monografía 3.2.1, y con la Farmacopea de Estados Unidos, monografía <661>.

<sup>b</sup> El tapón es conforme con los requerimientos de pruebas químicas para los sistemas de cerrado tipo I, como se describe en la Farmacopea Europea, monografía 3.2.9. También cumple con los requerimientos de prueba físicoquímicos listados en la USP, sección <381>. Las muestras de extracción del tapón han sido también evaluadas según la Irritación Intracutánea USP, Citotoxicidad de Elución USP y pruebas de toxicidad sistémicas.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 16241





La compatibilidad del envase y del sistema de cerrado con la vacuna se determina por estudios de estabilidad a largo plazo que son designados para evaluar el producto a lo largo de la duración de la vida útil del mismo. La vida útil es el máximo tiempo permitido de almacenamiento a 2 – 8°C en el envase en venta.

## 8) Estabilidad


### 8.1 Resumen de estabilidad y conclusiones

#### 8.1.1 Tipos de de estudios y lotes estudiados.

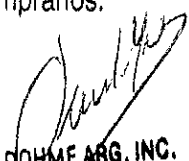
Los datos de estabilidad para determinar la vida útil del producto (definida como el almacenamiento máximo permitido entre 2 – 8°C en el envase final etiquetado), la mínima potencia de liberación, y los efectos del manejo rutinario en la oficina del físico, fueron obtenidos de estudios de estabilidad de lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados entre -15 a -25°C (usado para el almacenamiento en sitio, nominalmente  $\leq 20^\circ\text{C}$ ), 2 a 8°C (condición de almacenamiento recomendada), 13 a 17°C (exposición durante el envasado), 18 a 22°C (exposición durante el sellado y la inspección), 23 a 27°C (exposición durante el manejo en sitio), y temperatura ambiente (20 a 25°C) luego de la reconstitución con el diluyente. Estos datos fueron suplementados con información de otros lotes representativos del producto, y evaluados bajo esas condiciones, incluyendo datos de dos lotes de ingeniería del 2005, un lote de desarrollo clínico del 2004 y 18 lotes de estabilidad a escala de laboratorio.

Los estudios de estabilidad usando los lotes de estabilidad a escala de laboratorio se completaron excepto por tres estudios consistiendo de 8 lotes representativos del proceso (DLK-38, DLK-39, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E, JB-247A, y JB-247B). Los estudios utilizando lotes de ingeniería, clínicos y estabilidad hechos en 2004 y 2005 todavía están en curso.

Los lotes de validación de procesos elaborados en 2005 fueron también ubicados en estabilidad de 2 a 8°C. Estos estudios de estabilidad están actualmente en progreso y continuarán por un período de 30 meses de la fecha de llenado. Los datos obtenidos de dichos estudios serán usados para mejorar la estimación de velocidad de pérdida medidos en estudios más tempranos.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





### 8.1.2 Protocolos y Metodología de estudio General

Los estudios de estabilidad fueron designados para medir la performance de la formulación refrigerada de la vacuna zoster bajo el manejo y las condiciones de almacenamiento anticipadas, así también como bajo condiciones de degradación que se podrían encontrar luego de la distribución (por ejemplo, temperaturas mayores de 2 a 8°C). Las condiciones anticipadas son las siguientes: Viales mantenidos a  $\leq 20^{\circ}\text{C}$  durante el sellado y la inspección. El tiempo que la vacuna liofilizada es mantenida a  $\leq 20^{\circ}\text{C}$  en las operaciones de sellado e inspección son documentadas y controladas. Los viales luego son almacenados a  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  antes del etiquetado y envasado. Los envases finales se pueden mantener a  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  por hasta 9 meses antes del empaquetamiento. Durante ese período, el producto no etiquetado puede ser también despachado a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  para el empaquetamiento en una instalación de empaquetamiento internacional.

La fecha de expiración se calcula desde la fecha en que el producto es quitado del almacenamiento a  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  para el etiquetado, empaquetamiento y las operaciones de montaje, que son realizadas a  $\leq 15^{\circ}\text{C}$ . Luego del empaquetamiento, la vacuna podría ser almacenada entre 2 y 8°C por un máximo de 18 meses. La vacuna es también mantenida a  $\leq 8^{\circ}\text{C}$  durante el traslado. En el caso de que la vacuna se almacene a  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  por un tiempo mayor que 9 meses antes del empaquetamiento, el tiempo que supere dichos 9 meses será descontado de la vida útil permitida a 2 a 8°C.

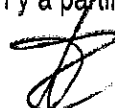
El tiempo que la vacuna es mantenida a  $\leq 15^{\circ}\text{C}$  durante el etiquetado, empaquetamiento, y operaciones de montaje es controlado y documentado. El tiempo en que la vacuna esté expuesta a temperaturas ambiente es también controlado y documentado.

Sobre el uso, la vacuna es reconstituida y puede ser almacenada por hasta 30 minutos en temperatura ambiente antes de la inyección.

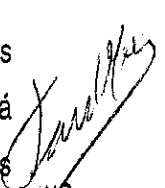
### 8.1.3 Resultados del estudio

#### 8.1.3.1 Condiciones de almacenamiento a tiempo real

Los estudios de estabilidad bajo "condiciones de almacenamiento en tiempo real" reflejan las condiciones de almacenamiento que la formulación refrigerada de la vacuna zoster encontrará durante la inspección y a partir de entonces, hasta que la administración del producto ocurra. Los

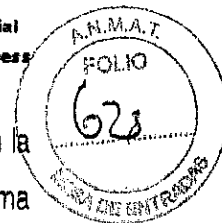


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marfione  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241





resultados de esos estudios son usados para definir una especificación de potencia mínima en la liberación del producto que asegurará que el producto cumplirá con la especificación de mínima potencia de fin de expiración en el final de la vida útil propuesta.

#### 8.1.3.1.1 Almacenamiento a -15 a -25°C

Los estudios de estabilidad con el producto almacenado a -15 a -25°C fueron realizados para determinar la pérdida de potencia de la formulación refrigerada de la vacuna zoster durante el período de almacenamiento antes de la distribución.

La evaluación de los datos de estabilidad disponible bajo estas condiciones indica que la potencia del producto cambia a una velocidad de -0.63% por mes cuando es almacenada a -15 a -25°C (Intervalo de confianza del 95% (IC): -1.13% a -0.13%). Esta estimación es respaldada por los datos de estabilidad de tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V21HLS006D001, V211HLS007D001 y V211HLS007D002), y dos lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-38, DLK-39). Esta estimación de pérdida fue usada en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-liofilización.

#### 8.1.3.1.2 Almacenamiento a 2 y 8°C

Los estudios de estabilidad con el producto almacenado entre 2 y 8°C fueron realizados para determinar el perfil de estabilidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster cuando es almacenada en las condiciones de almacenamiento recomendadas.

La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo estas condiciones, indican que la potencia del producto cambia a una velocidad de -2.87% por mes cuando es almacenada entre 2 y 8°C (IC 95%: -3.19% a -2.56%). Esta estimación es respaldada por datos de estabilidad de tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V2HLS007D001 y V211HLS007D002), un lote de desarrollo clínico del 2004 (V211HLS006D002) y 10 lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-38, DLK-39, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E, DMWZ-16, JB-240, JB-247A, y JB-247B). Esta estimación de pérdida fue usada en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-liofilización.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Florencia Claudia Marrone  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 15241

