

8.1.3.1.3 Reconstituido y almacenado a T° ambiente


Los estudios de estabilidad con el producto reconstituido con el diluyente y mantenido a temperatura ambiente (de 20 a 25°C) fueron realizados para determinar la pérdida de potencia en la formulación refrigerada de la vacuna zoster que podría incurrir durante su uso en la oficina del físico.

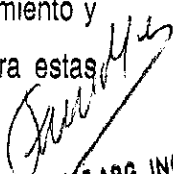
La evaluación de los datos de estabilidad disponibles bajo estas condiciones indican que la potencia del producto reconstituido cambia en un +5.10% (IC 95%: -2.30% a +13.1%) luego de la reconstitución y su subsecuente almacenamiento a temperatura ambiente por 30 minutos. Hay que tener en cuenta que un valor positivo para la pendiente indica un aumento observado en la potencia sobre el tiempo. Esta estimación es respaldada por los datos de tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001 y V211HLS007D002) y dos lotes de ingeniería del 2005 (ENG055000012 y ENG055000013) que habían sido reconstituidos y almacenados derechos o invertidos por hasta 0.5 horas a temperatura ambiente. Dado que el IC 95% de la velocidad de pérdida incluye a cero, el producto no muestra un cambio significativo estadísticamente en la potencia cuando es reconstituido con diluyente y mantenido a temperatura ambiente (entre 20 y 25°C) por 30 minutos. Un valor de cero fue usado para esta estimación de pérdida en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-liofilización.

Los datos de estabilidad disponibles de los estudios mencionados arriba también indican que no hay evidencia estadísticamente significativa de una diferencia en la estabilidad del material reconstituido almacenado verticalmente hacia arriba versus invertido ($p > 0.05$). Por lo tanto, no hay evidencia de ninguna interacción significativa del tapón del producto.

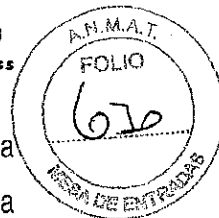
8.1.3.1.4 Almacenamiento entre 13 a 17°C

Un estudio de estabilidad con el producto mantenido entre 13 y 17°C (nominalmente 15°C) fue realizado para determinar las pérdidas de potencia en la formulación refrigerada de la vacuna zoster incurrida bajo las condiciones encontradas durante el etiquetado, el empaquetamiento y las operaciones de montaje. Un tiempo total de 5 horas a $\leq 15^\circ\text{C}$ es permitido para estas operaciones.


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 15241





La evaluación de los datos de estabilidad disponible bajo estas condiciones indican que la potencia del producto cambia a una velocidad de -2.45% por 5 horas cuando es almacenada entre 13 y 17°C (IC 95%: -3.28%, -1.62%). Esta estimación es respaldada por los datos de tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, y V211HLS007D002) y seis lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-44A, DLK-44B, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, y DLK-47E). La estimación de pérdida fue usada en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-liofilización.

8.1.3.1.5 Almacenamiento a 18 a 22°C

Un estudio de estabilidad con el producto mantenido entre 18 y 22°C (nominalmente 20°C) fue realizado para determinar las pérdidas de potencia en la formulación refrigerada de la vacuna zoster incurrida bajo las condiciones encontradas durante el sellado y la inspección de los viales de envases llenos. Un tiempo total de 4.5 horas a ≤20°C es permitido para estas operaciones.

La evaluación de los datos de estabilidad disponible bajo estas condiciones indican que la potencia del producto cambia a una velocidad de -3.05% por 4.5 horas cuando es almacenada entre 18 y 22°C (IC 95%: -3.99% a -2.09%). Esta estimación es respaldada por los datos de tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, y V211HLS007D002) y tres lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-51A, DLK-51B, y DLK-51C). La estimación de pérdida fue usada en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-liofilización.

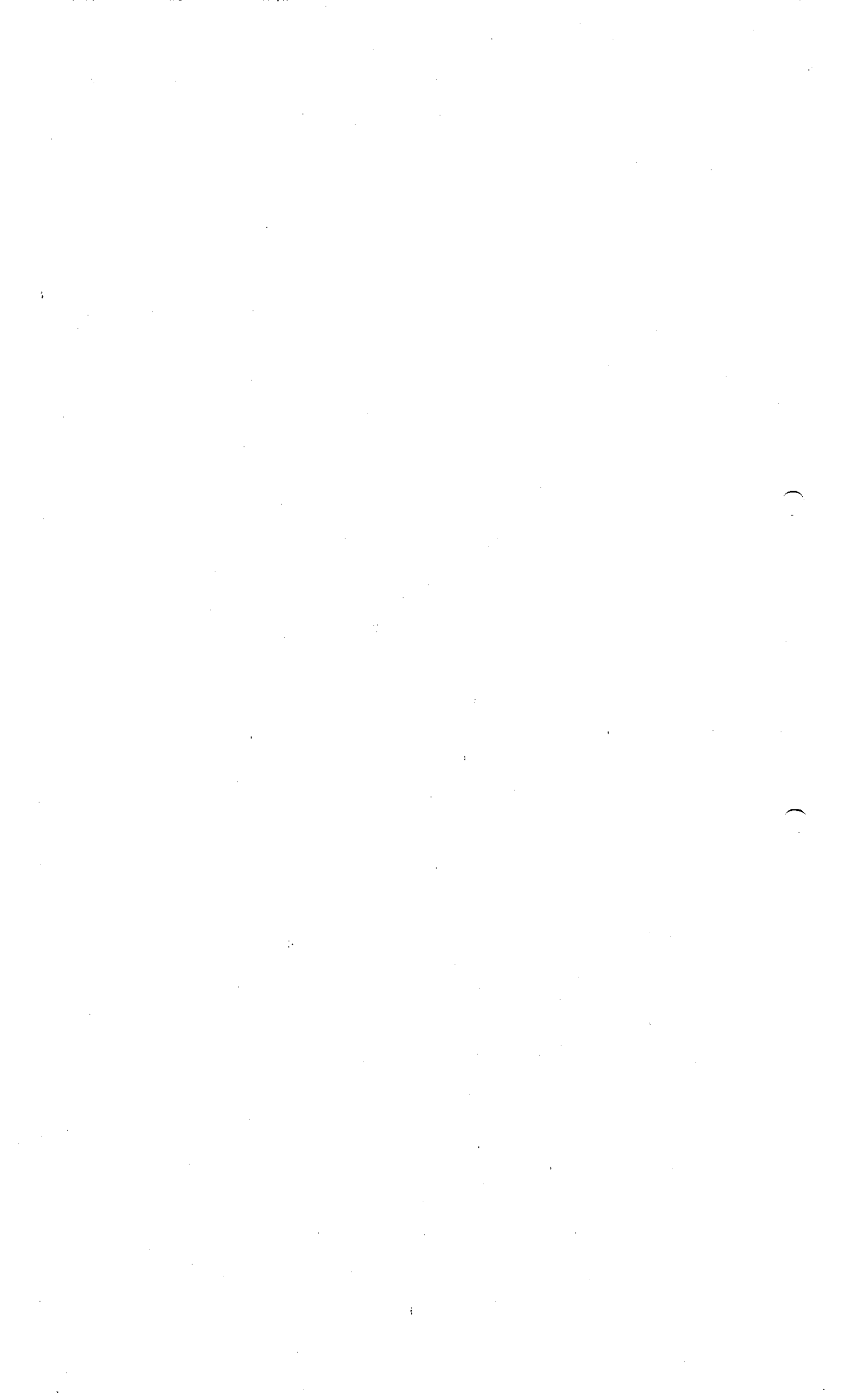
8.1.3.1.5 Almacenamiento 23 a 27°C

Un estudio de estabilidad con el producto mantenido entre 23 y 27°C (nominalmente 25°C) fue realizado para determinar las pérdidas de potencia en la formulación refrigerada de la vacuna zoster durante su manejo en el sitio. Un tiempo total de 1.5 horas a ≤27°C es permitido para estas operaciones.

La evaluación de los datos de estabilidad disponible bajo estas condiciones indican que la potencia del producto cambia a una velocidad de -3.00% por 1.5 horas cuando es almacenada entre 23 y 27°C (IC 95%: -3.63% a -2.37%). Esta estimación es respaldada por los datos de tres lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-51A, DLK-51B, y DLK-51C).

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

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



lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, y V211HLS007D002) y siete lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-36, DLK-37, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E, y JB-244). La estimación de pérdida fue usada en la determinación del límite de especificación de liberación mínimo post-lioofilización.


8.1.3.2 Otras condiciones de almacenamiento – Almacenamiento a -15°C (libre de congelación)


Un estudio de estabilidad con el envase lleno almacenado a -15°C (libre de congelación) fue realizado para determinar el perfil de estabilidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster cuando es almacenada en la condición usada durante un estudio clínico con la formulación congelada de la vacuna zoster. Hay que tener en cuenta que esta condición no se espera encontrar por el producto comercializado de formulación refrigerada.

La evaluación de los datos de estabilidad disponible bajo esta condición indica que la potencia del producto cambia a una velocidad de +0.64% por mes (IC 95%: -0.58 a +1.88%) cuando es almacenada a -15°C (libre de congelación). Hay que notar que un valor positivo para la pendiente indica un aumento observado en la potencia sobre el tiempo. Esta estimación es respaldada por estudios de estabilidad de un lote de desarrollo clínico del 2004 (V211HLS006D002). Dado que el IC 95% de la velocidad de pérdida incluye al cero, el producto no muestra un cambio estadístico significativo en la potencia cuando es almacenada a -15°C (libre de congelación).

8.1.4 Conclusiones

La potencia mínima de liberación se calcula usando la pérdida de paso total (por ejemplo, la suma de la velocidad de pérdida x la duración) y la variabilidad total calculada usando la propagación estándar de construcción de errores. Los lotes de la formulación refrigerada de la vacuna zoster que cumplen con la especificación de potencia mínima en la liberación y que son expuestos a $\leq 20^{\circ}\text{C}$ por hasta 4.5 horas, $\leq 15^{\circ}\text{C}$ por hasta 5 horas, $\leq 27^{\circ}\text{C}$ por hasta 1.5 horas, $\leq 8^{\circ}\text{C}$ por hasta 5 días, $\leq 20^{\circ}\text{C}$ por hasta 9 meses, y (de 2 a 8°C por hasta 18 meses)* y temperatura ambiente por 30 minutos luego de la reconstitución, cumplirán la especificación de potencia mínima de 29900 UFP/mL a cualquier tiempo durante su tiempo de vida útil.


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

* luego de la liberación





En el caso de que la vacuna sea almacenada a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 9 meses antes del empaquetamiento, el tiempo luego de esos 9 meses se quitará del tiempo de vida útil permitido entre 2 y 8°C .

8.2 Protocolo de estabilidad post-aprobación y Compromisos de estabilidad

Los datos de estabilidad están siendo actualmente colectados en tres lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados de 2 a 8°C , y de -15 a -25°C . Estos estudios continuarán por un período de 30 meses desde la fecha del llenado. Estudios de los mismos lotes de estabilidad formal almacenado entre 2 y 8°C luego de 12 meses a almacenamiento entre -15 a -25°C , continuarán por un período de 30 meses de la fecha de transferencia a 2 a 8°C . Los datos de estabilidad también están siendo colectados de un lote de desarrollo clínico del 2004 y de dos lotes de ingeniería del 2005 almacenados entre 2 y 8°C . Estos estudios de estabilidad continuarán por un período de 30 meses desde la fecha de llenado. Los estudios de estabilidad usando lotes de estabilidad a escala de laboratorio están completos, excepto por tres estudios a largo plazo consistiendo de 8 lotes representativos del producto, que concluirán a los 24 meses.

Los datos de estabilidad también están siendo colectados de tres lotes de validación de procesos del 2005 almacenados entre 2 y 8°C . Este estudio continuará por un período de 30 meses desde la fecha de llenado. La estimación de la velocidad de pérdida de potencia de este estudio será utilizada para perfeccionar las velocidades de pérdidas estimadas de estudios más tempranos.

Siguiendo el licenciamiento y el lanzamiento del producto, los lotes de vacuna serán ubicados en estabilidad a $2 - 8^{\circ}\text{C}$ en una base anual para el monitoreo rutinario por un período de 18 meses. El programa de estabilidad anual para la formulación refrigerada de la vacuna zoster estará basado sobre el existente programa anual para la formulación congelada de la vacuna zoster (esquema de pruebas y procedimientos de prueba de estabilidad), sin embargo, las especificaciones para la vacuna zoster refrigerada serán aplicadas. Un mínimo de un lote por año será ubicado en estabilidad de acuerdo al esquema especificado en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:1.

En el tiempo inicial, el resultado de la potencia observada (Titulación de infectividad de Varicela)

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

[Handwritten signature]
MERCER SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado





tiempo inicial, para evaluar mas exactamente el perfil de estabilidad del lote de estabilidad anual. un análisis de regresión lineal será elaborado a cada tiempo usando todos los datos de potencia disponibles. El resultado calculado de regresión lineal en el punto de tiempo más reciente, será comparado contra la especificación mínima de expiración.


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:1.: Esquema de evaluación entre 2 y 8°C para los estudios de estabilidad anual

Prueba de estabilidad	Duración de almacenamiento (meses)
Apariencia física	Inicial, 3, 6, 9, 12, 18
Titulación de infectividad de Varicela	Inicial, 3, 6, 9, 12, 18
Humedad	Inicial, 3, 6, 9, 12, 18
pH	Inicial, 6, 12, 18
Restauración	Inicial, 6, 12, 18
Esterilidad	Inicial, 18

8.3 Datos de estabilidad

Los estudios para respaldar la estabilidad de la vacuna se resumen en la tabla 2.3.P.8-v0211-refr:2.


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


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

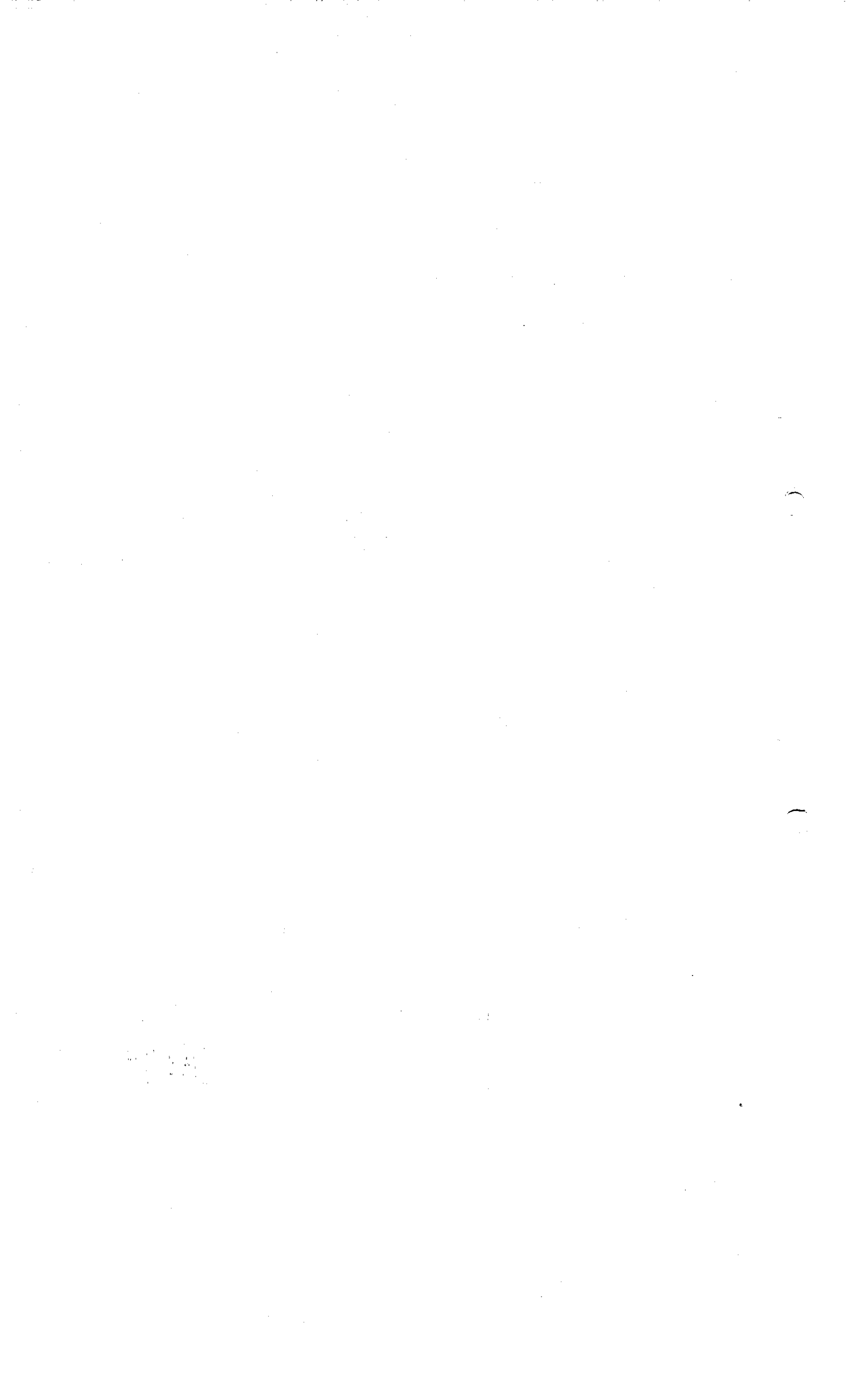


Tabla 2.9.P.8-v0211-refr:2: Condiciones y racional para los Estudios de estabilidad

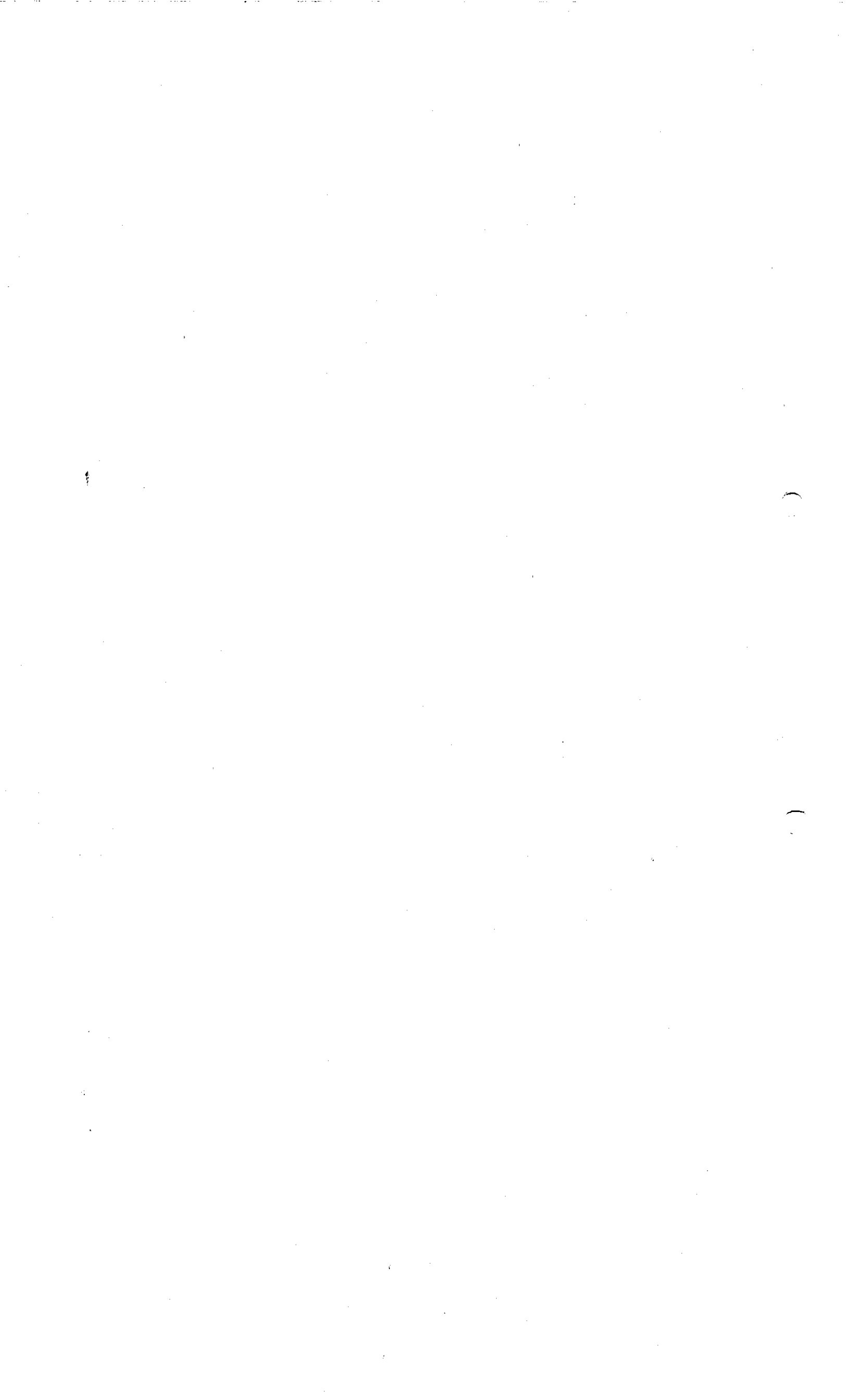
Temperatura del estudio de estabilidad	Razón por el estudio	Material estudiado
Almacenamiento entre -15°C y -25°C	Los lotes de vacuna son mantenidos a $\leq 20^{\circ}\text{C}$ antes de la distribución.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de Estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) • Lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-38, DLK-39)
Almacenamiento entre 2 y 8°C	El almacenamiento entre 2 y 8°C es la temperatura de almacenamiento recomendada para la vacuna luego de la distribución. El traslado de los productos es a $\leq 8^{\circ}\text{C}$.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de validación del proceso del 2005 (0653723, 0653727, 0653728) • Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) ^a • Lotes de ingeniería del 2005 (ENG055000012, ENG055000013) • Lote de desarrollo clínico del 2004 (V211HLS006D002) • Lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-38, DLK-39, DLK-47 (4 lotes), DMW-Z16, JB-240, JB-247A, JB-247B)
Reconstituido y Almacenado a temperatura ambiente (20 a 25°C)	Dado que es anticipado que la vacuna podría ser dejada sobre la mesa a temperatura ambiente por un periodo corto antes de ser administrada, este estudio respalda la administración de la vacuna.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) ^a • Lotes de ingeniería del 2005 (ENG055000012, ENG055000013)
Exposición de periodos cortos entre 13 y 17°C	El empaquetamiento de los viales del envase lleno se realiza a $\leq 15^{\circ}\text{C}$.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) • Lotes de estabilidad a escala laboratorio (DLK-44A, DLK-44B, DLK-47 (4 lotes))
Exposición a periodos cortos entre 18 y 22°C	El sellado y la inspección de los viales de envases llenos se desarrollan a $\leq 20^{\circ}\text{C}$.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) • Lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-51A, DLK-51B, DLK-51C)
Exposición a periodos cortos entre 23 y 27°C	Este estudio de estabilidad provee información para el manejo en el sitio a $\leq 27^{\circ}\text{C}$.	<ul style="list-style-type: none"> • Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D002) • Lotes de estabilidad a escala de laboratorio (DLK-36, DLK-37, DLK-47 (4 lotes), JB-244)
Almacenamiento A -15°C (libre de congelación)	El almacenamiento a -15°C (libre de congelación) fue la condición de almacenamiento de la vacuna usada durante el estudio clínico con la formulación congelada de ZOSTAVAX.	<ul style="list-style-type: none"> • Lote de desarrollo clínico 2004 (V211HLS006D002)

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

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

Los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 fueron univacos en estabilidad a 2 a 8°C, como así también de 2 a 8°C, como así también de 12 meses de -15 a -25°C.







8.3.1 Condiciones de prueba para el envase lleno

8.3.1.1 Condiciones de almacenamiento a tiempo real

Los estudios de estabilidad bajo "condiciones de almacenamiento a tiempo real" reflejan las condiciones de almacenamiento que la formulación refrigerada de la vacuna zoster encontrará entre el tiempo de la medida de la potencia final y la administración real del producto.

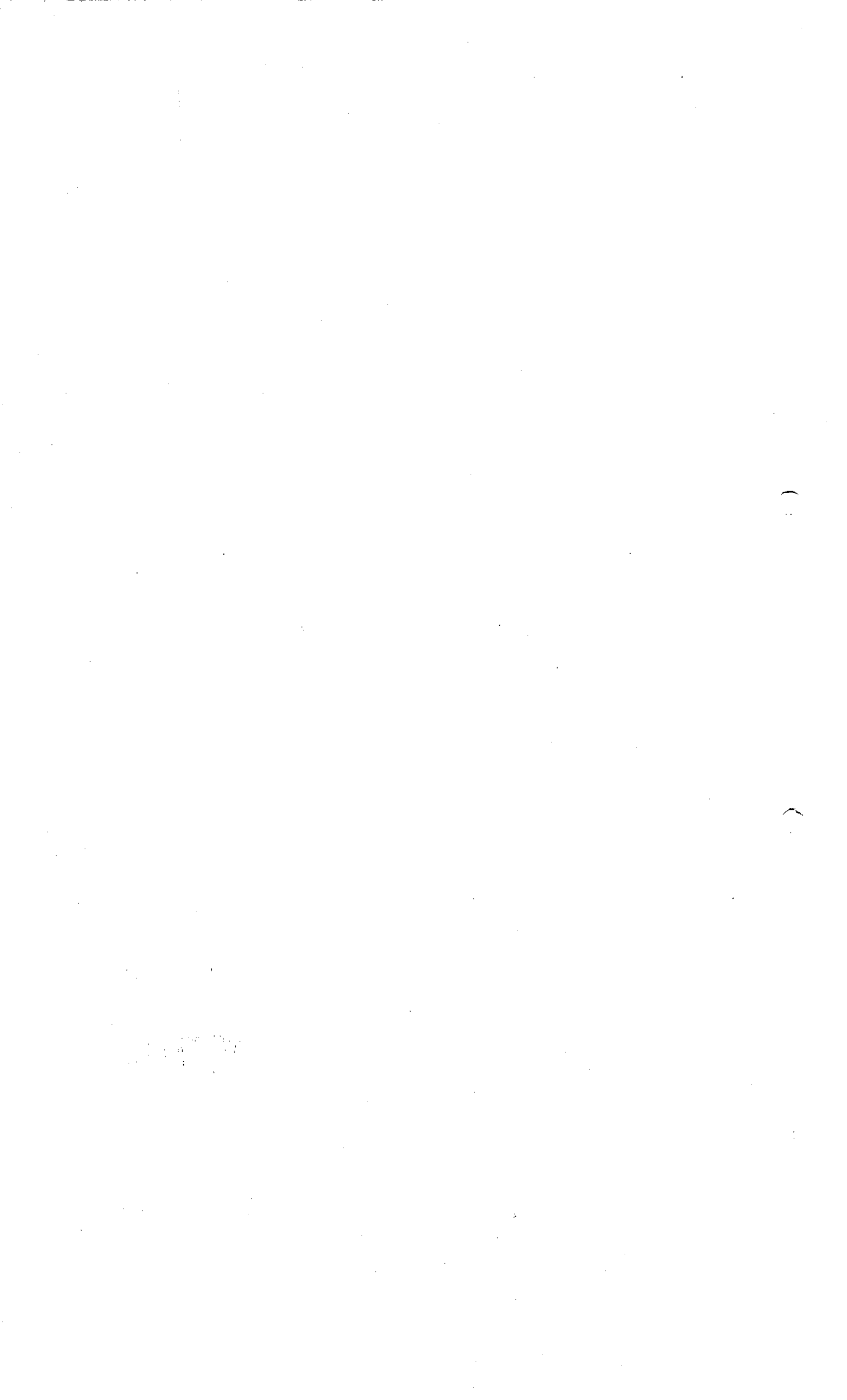
Para un número de estudios a largo plazo conducidos de -15 a -25°C y de 2 a 8°C, las muestras de titulación de infectividad de varicela fueron obtenidas a determinados puntos de tiempo, y subsiguientemente almacenadas entre -60 y -80°C, la mejor condición de almacenamiento para el producto. Las muestras tomadas de diferentes intervalos de almacenamiento múltiple (ejemplo, 0, 3, 6 y 12 meses) fueron luego presentadas para las pruebas actuales en el mismo grupo de ensayo. El propósito de esta estrategia es mejorar la exactitud en estimaciones de velocidad de deterioros de potencia. Evaluando varios puntos de tiempo juntos (en las mismas corridas del ensayo), se mejora la estimación de las velocidades de pérdida, eliminando la variabilidad ensayo-a-ensayo en las determinaciones de potencia.

8.3.1.1.1 Almacenamiento entre -15 y -25°C

El programa de pruebas para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados entre -15 y -25°C, se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:3.

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



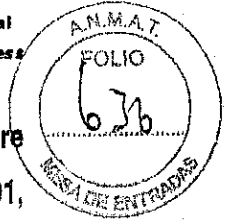


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:3 : Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad entre -15 y -25°C para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002)

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Color y apariencia	Inspección visual ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Tiempo de reconstitución ^b	Procedimiento de control 9110.696	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30
Humedad	Procedimiento de control 9110.695	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30
pH	SOP 224-388	0, 6, 12, 18, 24, 30
Esterilidad	Procedimiento de control 9110.001	0, 12, 30
Seguridad general – Ratón y Cerdo Guinea ^c	Procedimiento de control 9110.002	0, 12

^a Subsiguiente al inicio del estudio, este procedimiento se transformó en el SOP 160-T-245X

^b El tiempo de reconstitución se determinó usando el ensayo de restauración.

^c Esta prueba será desarrollada para este estudio de estabilidad pero no para los estudios de estabilidad en los lotes de validación/producción inicial o en los lotes elaborados rutinariamente.


El esquema de pruebas para los lotes de estabilidad a escala de laboratorio almacenados entre -15 y -25°C es descrito en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:4.

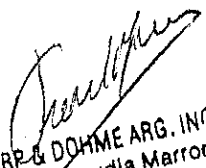
Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:4: Esquema de pruebas para los estudios de estabilidad entre -15 y -25°C para los lotes de estabilidad a escala laboratorio (DLK-38, DLK-39)

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Titulación de infectividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551.	0, 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24

8.3.1.1.2 Almacenamiento entre 2 y 8°C

El esquema de evaluación para los lotes de validación de procesos de 2005, almacenados entre 2 y 8°C, se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr: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

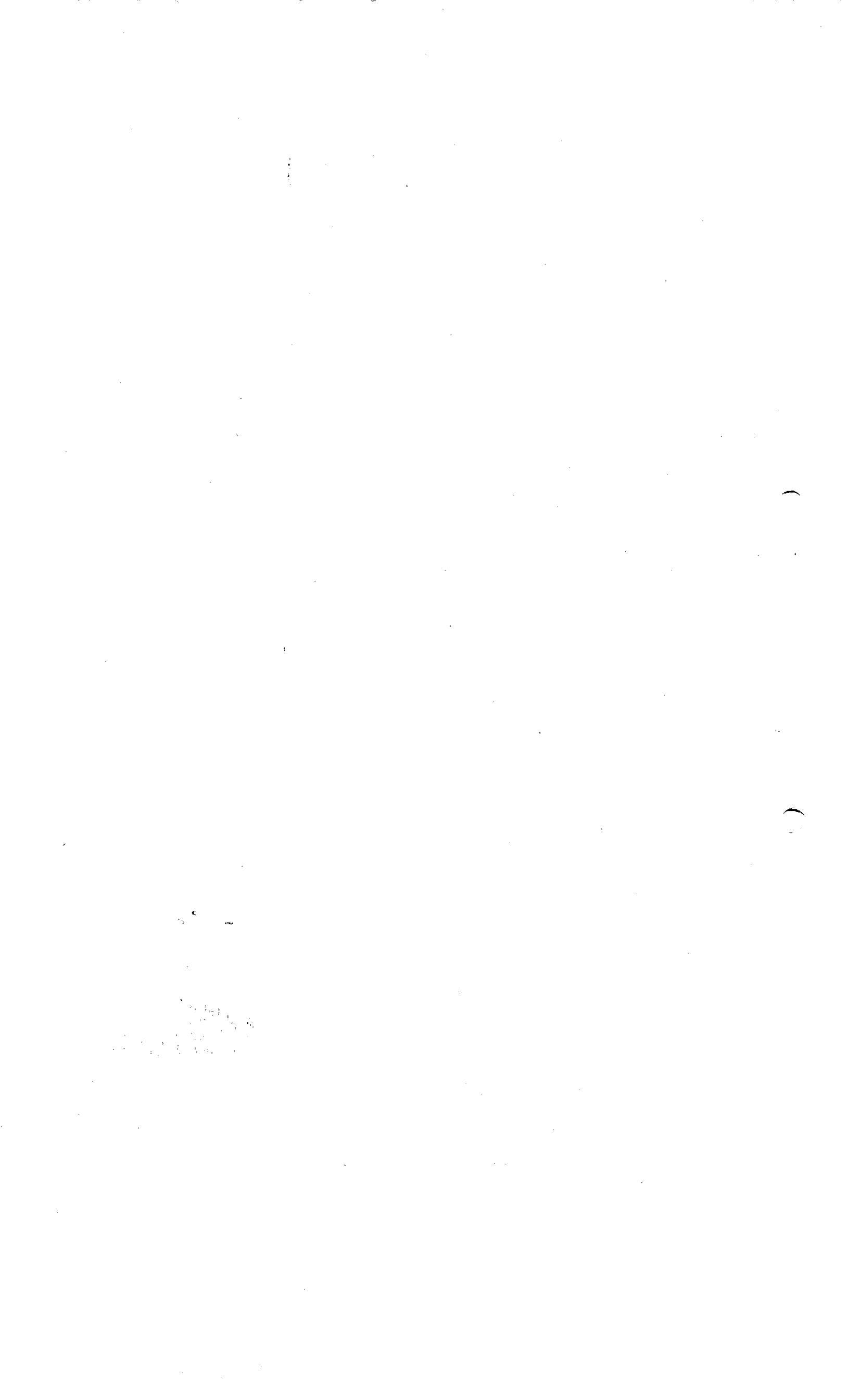


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr: 5: Esquema de evaluación para los Estudios de Estabilidad entre 2 y 8°C para los lotes de Validación de Procesos (0653723, 0653727, 0653728)

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Color y Apariencia	Inspección Visual ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Tiempo de reconstitución ^b	Procedimiento de control 9110.696	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Titulación de infectividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Humedad	Procedimiento de Control 9110.695	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
pH	SOP 224-388	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Esterilidad	Procedimiento de Control 9110.001	0, 24
Potencia reconstituida	Procedimiento de Control 9110.551	0 ^c , 12 ^c , 18 ^c , 24 ^c

^a Subsiguiente al inicio de este estudio, este procedimiento se transformó en SOP 160-T-245X

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

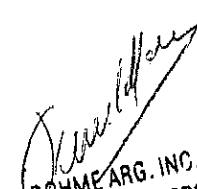
^c Además de la potencia, el color/apariencia reconstituida y el pH reconstituido son programados en este punto.

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados entre 2 y 8°C, se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:6.

El esquema de evaluación para los mismos lotes almacenados entre 2 y 8°C luego de almacenamiento por 12 meses entre -15 y -25°C se describe en la tabla 2.3.P.8-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 15241




Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:6 : Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad entre 2 y 8°C para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002).


Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de Almacenamiento (meses)
Color y apariencia	Inspección Visual ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Tiempo de Reconstitución ^b	Procedimiento de control 9110.696	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30
Humedad	Procedimiento de control 9110.695	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
pH	SOP 224-338	0, 3, 12, 18, 24, 30
Esterilidad	Procedimiento de Control 9110.001	0, 30
Seguridad General – Ratón y Cerdo Guinea ^c	Procedimiento de Control 9110.002	0, 18, 30
Potencia reconstituida	Procedimiento de Control 9110.551	0, 12, 24

^a Subsiguiente al inicio de este estudio, este procedimiento se transformó en SOP 160-T-245X

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

^c Esta prueba será desarrollada para este estudio de estabilidad, pero no se hará para estudios de estabilidad en los lotes de validación/producción inicial o en lotes elaborados rutinariamente.


 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

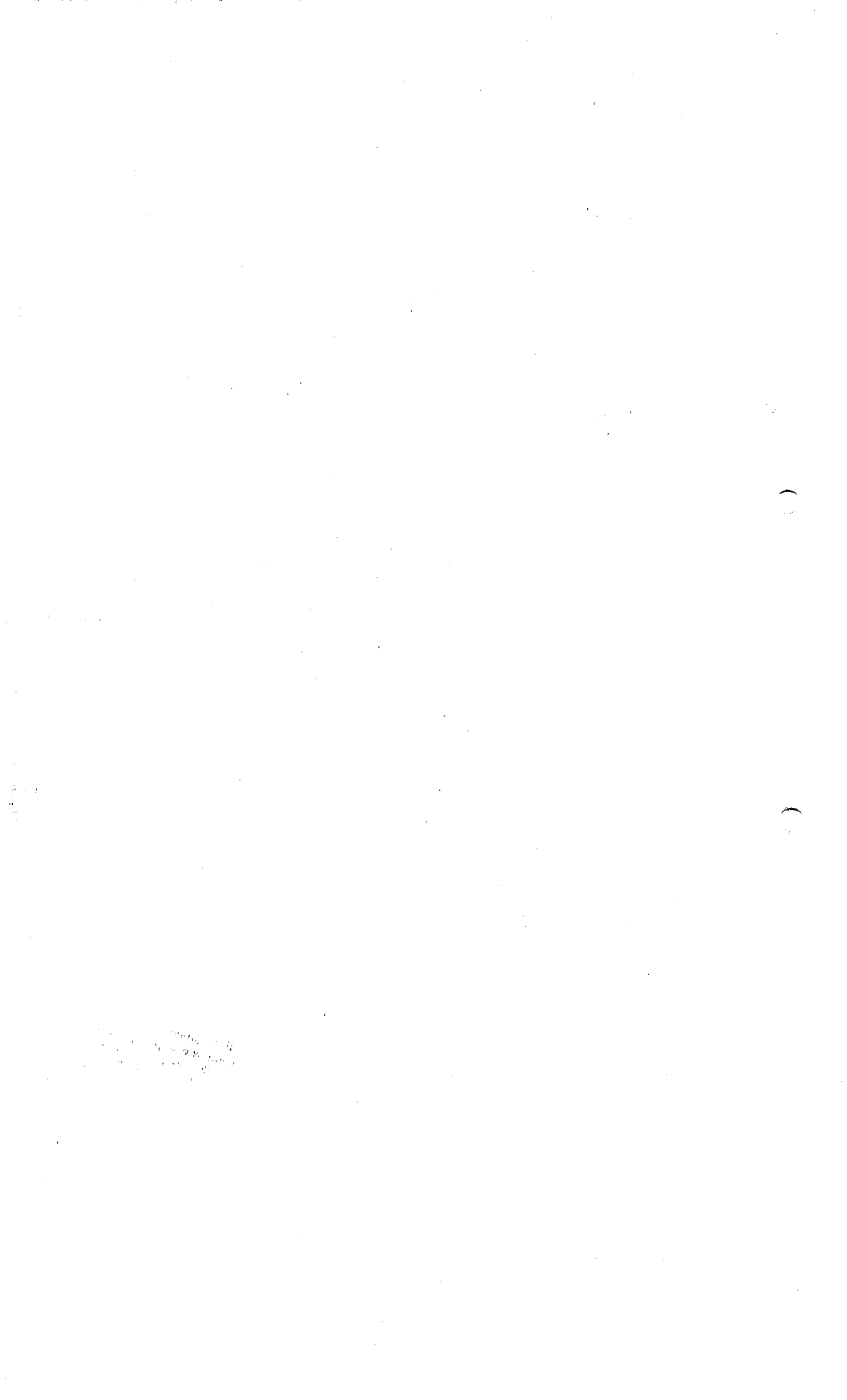


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:7 : Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad entre 2 y 8° C luego de 12 meses entre -15 y -25° C para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002).

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de Almacenamiento (meses)
Color y apariencia	Inspección Visual ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Tiempo de Reconstitución ^b	Procedimiento de control 9110.696	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30
Humedad	Procedimiento de control 9110.695	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
pH	SOP 224-338	0, 6, 12, 18, 24, 30
Esterilidad	Procedimiento de Control 9110.001	0, 30
Seguridad General - Ratón y Cerdo Guinea ^c	Procedimiento de Control 9110.002	0, 18, 30
Potencia reconstituida	Procedimiento de Control 9110.551	0, 18, 30

^a Subsiguiente al inicio de este estudio, este procedimiento se transformó en SOP 160-T-245X

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

^c Esta prueba será desarrollada para este estudio de estabilidad, pero no se hará para estudios de estabilidad en los lotes de validación/producción inicial o en lotes elaborados rutinariamente.

El esquema de evaluación para el lote de desarrollo clínico del 2004 almacenado entre 2 y 8° C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:8

Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:8: Esquema de evaluación para los Estudios de estabilidad entre 2 y 8° C para el lote de desarrollo clínico del 2004 (V211HLS006D002)

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30

El esquema de evaluación para los lotes de ingeniería del 2005 almacenados entre 2 y 8° C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:9.



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

1000



Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:9: Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad entre 2 y 8°C para los lotes de ingeniería del 2005 (ENG055000012, ENG055000013)

Prueba de esterilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Titulación de Infectividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0, 3, 6, 12, 18, 24, 30
Humedad	Procedimiento de Control 9110.695	0, 6, 12, 24
Potencia reconstituída	Procedimiento de Control 9110.551	0, 12, 24

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad a escala laboratorio almacenados entre 2 y 8°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:10.

Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:10: Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad a escala de laboratorio entre 2 y 8°C.

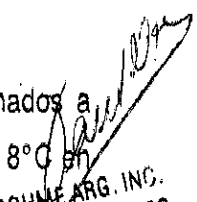
Prueba de Estabilidad	Material estudiado	Duración de almacenamiento (meses)
Titulación de Infectividad de Varicela (Procedimiento de Control 9110.551)	Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (DLK-38, DLK-39)	0, 6, 12, 18, 24
	Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E) ^A	0, 3, 9, 12, 18, 24
	Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (DMW-Z16)	0, 1, 3, 4.5, 6, 9, 12, 18
	Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (JB-240)	0, 6, 12, 18
	Lotes de Estabilidad a escala Laboratorio (JB-247A, JB-247B)	0, 3, 6, 12, 18, 24

^A Datos de otro lote de escala laboratorio (DLK-47C) con un contenido de humedad promedio de 4.2% sugirió una posible relación entre este nivel de humedad y la estabilidad a largo plazo. No hubo una aparente correlación entre el contenido de humedad promedio hasta 3.7% y la estabilidad a lo largo de los otros lotes examinados. Una especificación de humedad promedio de $\leq 3.7\%$ fue por lo tanto adaptada para el producto a comercializar.

8.3.1.1.3 Reconstituido y almacenado a T° ambiente

Los esquemas de prueba para los lotes de validación de proceso del 2005 almacenados a temperatura ambiente post-reconstitución se listan como parte de los estudios entre 2 y 8°C en


 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 tabla 2.3.P.8-v0211: refr:5. Las porciones de reconstitución y almacenamiento de estos estudios se resumen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:11.

Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:11: Esquema de evaluación para los Lotes de Validación del proceso de 2005 de Almacenamiento a temperatura ambiente luego de la reconstitución (0653723, 0653727, 0653728).

Condicion de Almacenamiento	Duración de Almacenamiento (meses)	Duración de incubación a temperatura ambiente post-Reconstitución (horas)
2 a 8°C	0, 12, 18, 24	0, 0,5 ^{a,b} , 1,5 ^{a,b}

^a Viales incubados en orientación "invertida"

^b Además de la potencia, el color/apariencia y pH son programados en este punto.

Los esquemas de evaluación para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados a temperatura ambiente post-reconstitución se listan como parte de los estudios entre 2 y 8°C que se describen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:6 y tabla 2.3.P.8-v0211: refr:7. Las porciones de reconstitución y almacenamiento de estos estudios se resumen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:12.


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:12: Esquema de evaluación para los Lotes de estabilidad Formal del 2004 y 2005, de almacenamiento a temperatura ambiente post-reconstitución (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002).

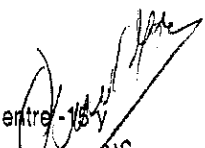
Condición de almacenamiento	Duración de almacenamiento (meses)	Duración de Incubación a temperatura ambiente post-reconstitución (horas)
2 a 8°C	0 ^a , 12, 24	0, 0,5 ^b
2 a 8°C luego de 12 meses a -15 a -25°C.	18 ^c	0, 0,5

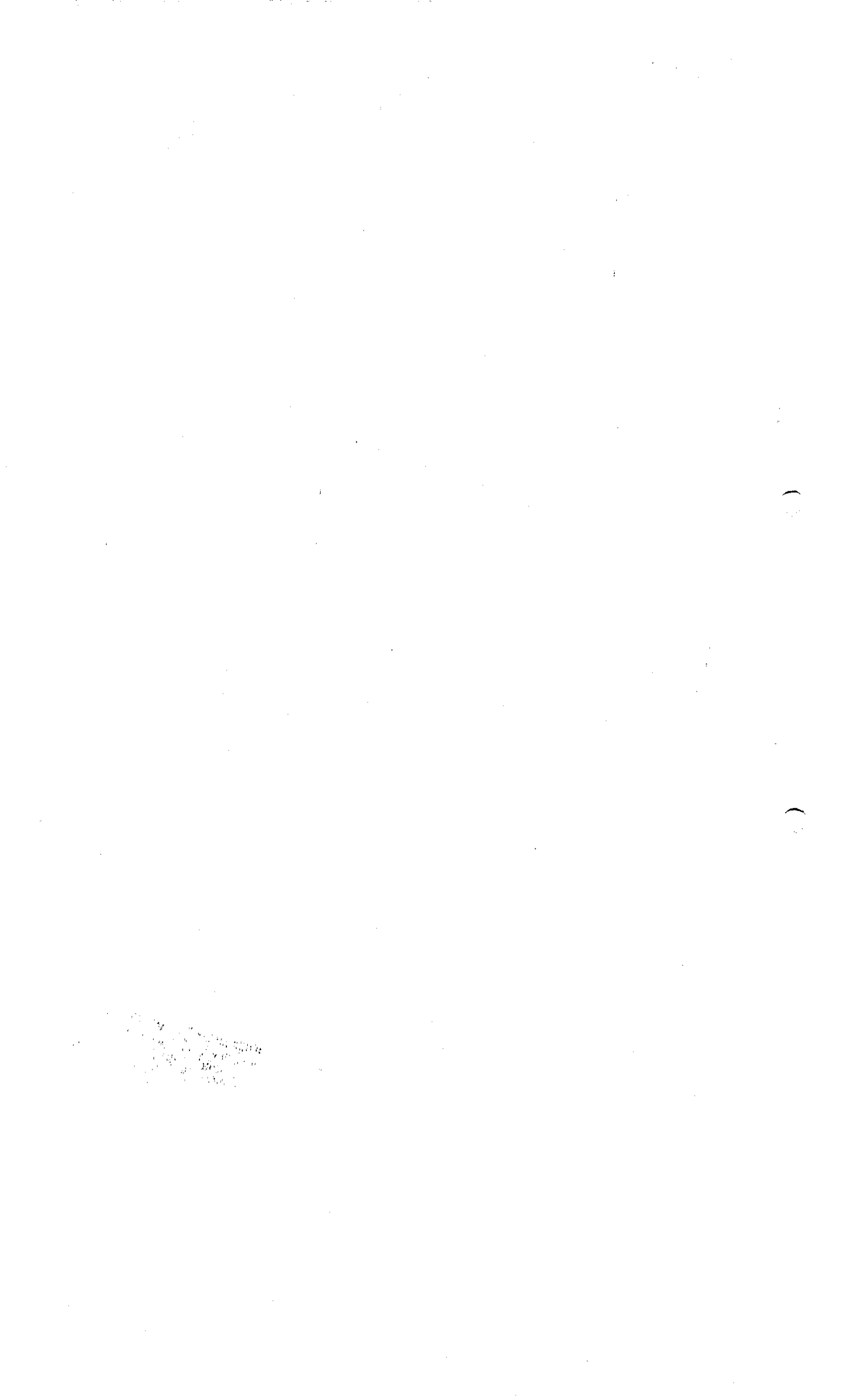
^a Incubaciones adicionales a 2 y 4 horas (ambas orientaciones, derechas e invertidas) fueron evaluadas al inicio de este estudio.

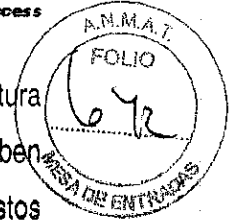
^b Los viales se incubaron invertidos y derechos.

^c Se refiere al tiempo de almacenamiento entre 2 y 8°C. El almacenamiento total consiste de 12 meses entre -15 y -25°C, seguido por 18 meses entre 2 y 8°C.


 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





Los esquemas de evaluación para los lotes de ingeniería 2005 almacenados a temperatura ambiente post-reconstitución se listan como parte de los estudios de 2 a 8°C que se describen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:9. Las partes de reconstitución y almacenamiento de estos estudios se resumen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:13.

Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:13: Esquema de evaluación para los lotes de Ingeniería del 2005 de almacenamiento a temperatura ambiente post-reconstitución (ENG055000012 y ENG055000013)

Condición de almacenamiento	Duración de almacenamiento (meses)	Duración de la incubación a temperatura ambiente post-reconstitución (horas)
2 a 8°C	0 ^b , 12, 24	0, 0.5 ^a

^a Viales incubados en orientaciones invertidas y derechos.

^b El tiempo fue evaluado luego de dos meses de almacenamiento entre 2 y 8°C.

8.3.1.1.4 Almacenamiento entre 13 y 17°C

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados entre 13 y 17°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:14.

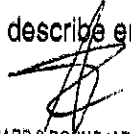
Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:14: Esquema de evaluación para Almacenamiento entre 13 y 17°C para los Lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002)


Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de Almacenamiento (horas)
Color y apariencia	Inspección Visual ^a	0, 48
Tiempo de reconstitución ^b	Procedimiento de control 9110.696	0, 48
Titulación de infectividad de Varicela	Procedimiento de control 9110.551	0, 6, 12, 24, 48
Humedad	Procedimiento de Control 9110.695	0, 48
pH	SOP 224-388	0, 48

^a Subsecuente al inicio del estudio, este procedimiento se convirtió en el SOP 160-T-245X.

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad a escala de laboratorio almacenados entre 13 y 17°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:15.


 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

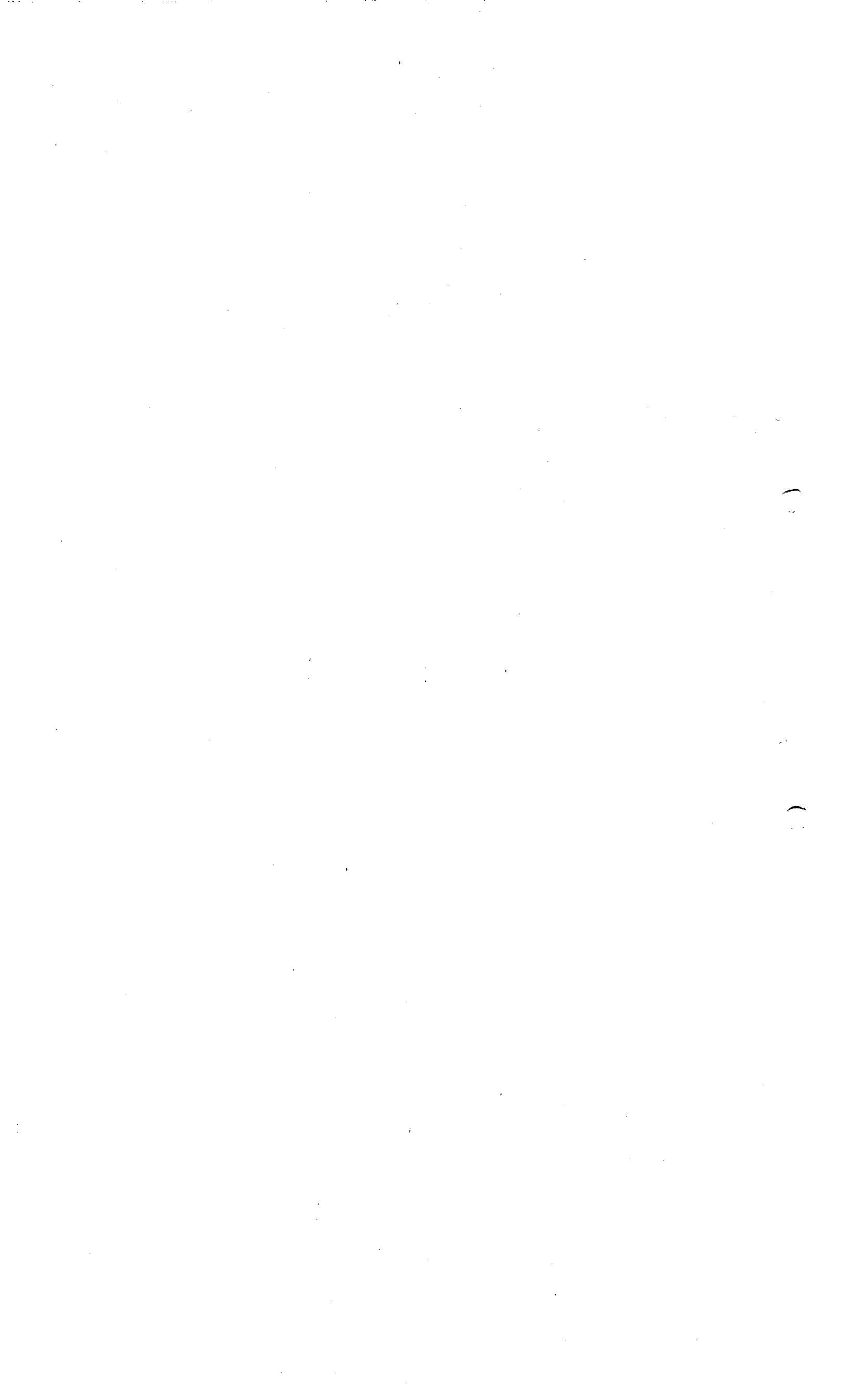




Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:15: Esquema de evaluación para almacenamiento entre 13 y 17°C para los lotes a Escala Laboratorio (DLK-44A, DLK-44B, DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D y DLK-47E)

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (horas)
Titulación de Infectividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0, 6, 12, 24, 72, 168

8.3.1.1.5 Almacenamiento entre 18 y 22°C

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 almacenados entre 18 y 22°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:16.


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr: 16: Esquema de evaluación para el almacenamiento entre 18 y 22°C para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211HLS007D002)


Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (horas)
Color y apariencia	Inspección Visual ^a	0, 48
Tiempo de reconstitución ^b	Procedimiento de Control 9110.696	0, 48
Titulación de Infectividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0, 6, 12, 24, 48
Humedad	Procedimiento de Control 9110.695	0, 48
pH	SOP 224-388	0, 48

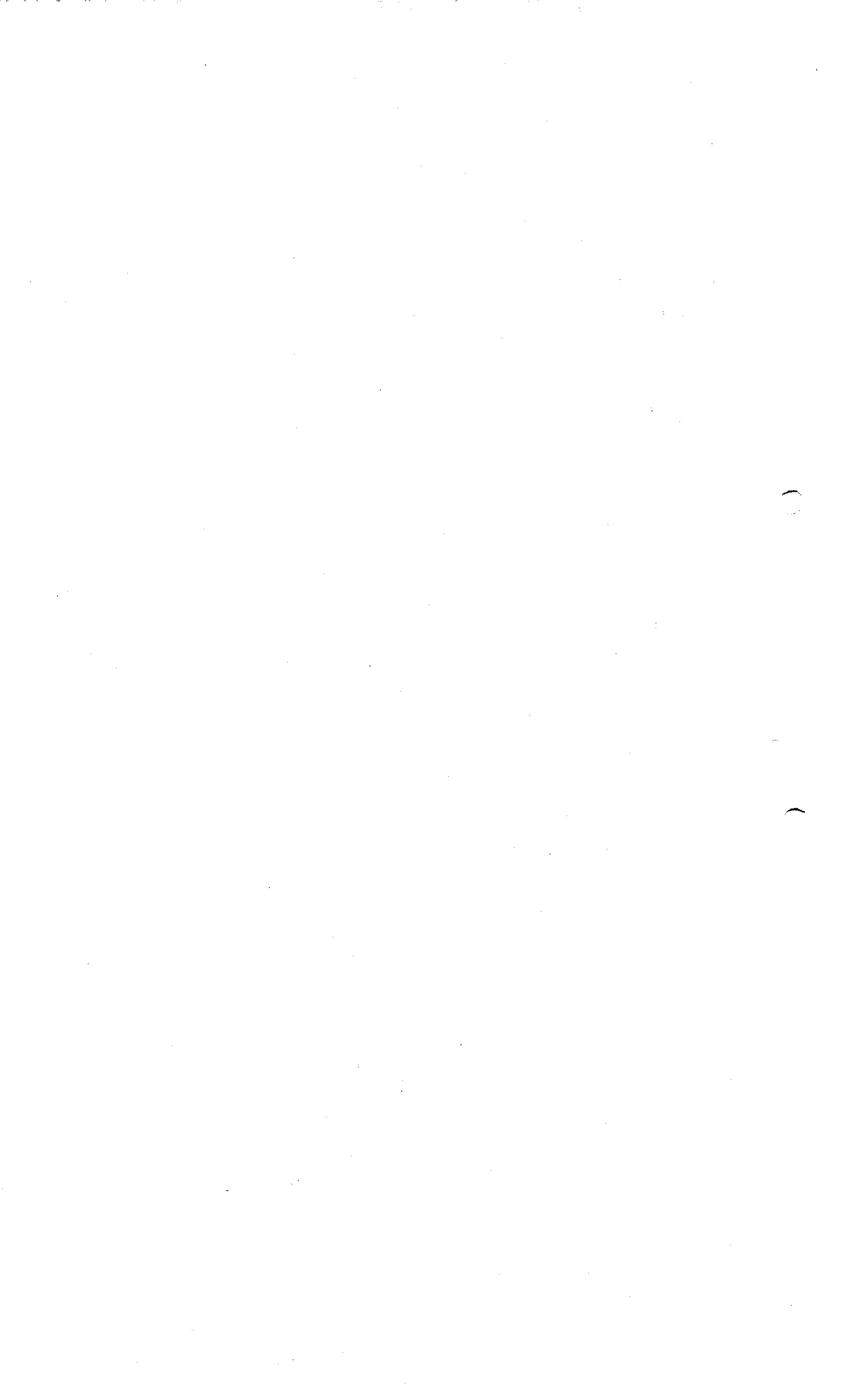
^a Subsecuente al inicio del estudio, este procedimiento se convirtió en el SOP 160-T-245X.

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad a escala de laboratorio almacenados entre 18 y 22°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:17.


 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



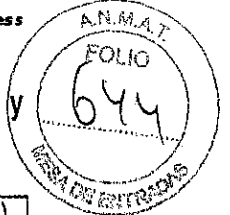


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:17: **Esquema de evaluación para el almacenamiento entre 18 y 22°C de Lotes de Estabilidad a escala de laboratorio (DLK-51A, DLK-51B, DLIK-51C).**

Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (horas)
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0, 6, 12, 24, 72, 168

8.3.1.1.6 Almacenamiento entre 23 y 27°C

El esquema de evaluación para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 entre 23 y 27°C se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:18.

Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:18: **Esquema de evaluación para el almacenamiento entre 23 y 27°C para los lotes de estabilidad formal del 2004 y 2005 (V211HLS006D001, V211HLS007D001, V211GLS007D002).**

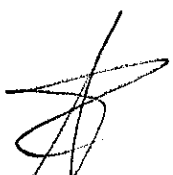
Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (horas)
Color y apariencia	Inspección Visual ^a	0, 16
Tiempo de reconstitución ^b	Procedimiento de Control 9110.696	0, 16
Titulación de Infektividad de Varicela	Procedimiento de Control 9110.551	0 ^c , 16 ^c
Humedad	Procedimiento de Control 9110.695	0, 16
pH	SOP 224-388	0, 16

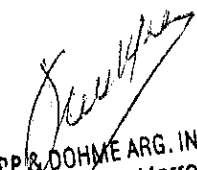
^a Subsecuente al inicio del estudio, este procedimiento se convirtió en el SOP 160-T-245X.

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

^c Un ensayo de titulación de infektividad 1x15 fue programado en este punto, en lugar del ensayo 1x12 usado en otros estudios.

Los esquemas de evaluación para los lotes de estabilidad a escala de laboratorio almacenados entre 23 y 27°C se describen en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:19.


 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



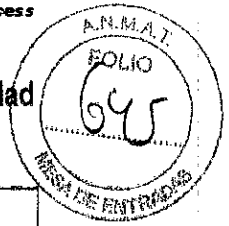


Tabla 2.3.P.8-v0211: refr:19: Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad escala laboratorio entre 23 y 27° C

Prueba de estabilidad	Material Estudiado	Duración de almacenamiento (horas)
Titulación de Infectividad de Varicela (Procedimiento de Control 9110.551)	Lotes de estabilidad escala laboratorio (DLK-36, DLK-37)	0, 6, 12, 24, 72, 168
	Lotes de estabilidad escala laboratorio (DLK-47A, DLK-47B, DLK-47D, DLK-47E)	0, 6, 12, 24, 48, 72
	Lotes de estabilidad escala laboratorio (JB-244)	0, 6, 16, 24, 72, 168

8.3.1.2 Otras condiciones de almacenamiento: Almacenamiento a -15° C (Libre de congelación)

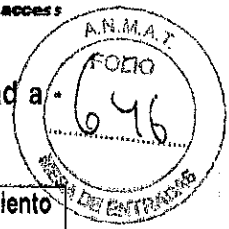
El estudio de estabilidad a -15° C (libre de congelación) fue conducido para evaluar la estabilidad en la condición de almacenamiento usada para la vacuna zoster formulación refrigerada durante un ensayo clínico junto con la vacuna zoster formulación congelada. No se pretende que esta condición se encuentre en el producto a comercializar en la formulación refrigerada. El esquema de evaluación para el lote de desarrollo clínico 2004 almacenada a -15° C (libre de congelación) se describe en la tabla 2.3.P.8-v0211: refr:20.

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.8-v0211: refr:20: Esquema de evaluación para los estudios de estabilidad a 15°C (libre de congelación) para el lote de desarrollo clínico 2004 (V211HLS006D002).



Prueba de estabilidad	Procedimiento	Duración de almacenamiento (meses)
Color y apariencia	Inspección visual ^a	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Tiempo de reconstitución ^b	Control de Procedimiento 9110.696	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Titulación de Infektividad de Varicela	Control de procedimiento 9110.551	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Humedad	Control de Procedimiento 9110.695	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30
pH	SOP 224-388	0, 6, 9, 12, 18, 24, 30
Esterilidad	Control de Procedimiento 9110.001	0, 30
Seguridad General - Ratón y cerdo guinea ^c	Control de Procedimiento 9110.002	0, 30

^a Subsecuente al inicio del estudio, este procedimiento se convirtió en el SOP 160-T-245X.

^b El tiempo de reconstitución se determina usando el ensayo de restauración.

^c Esta prueba será desarrollada para este estudio de estabilidad, pero no se hará para estudios de estabilidad en los lotes de validación/producción inicial o en lotes elaborados rutinariamente.

8.3.2 Resultados de las Pruebas de estabilidad

Los datos de estabilidad, análisis y resultados para los lotes de estabilidad formal 2004 y 2005, los lotes de ingeniería 2005, los lotes de desarrollo clínico 2004, y los lotes de estabilidad a escala laboratorio se proveen para condiciones de almacenamiento a tiempo real como así también en condiciones no anticipadas en el que el producto se pueda encontrar.

8.3.2.1 Condiciones de almacenamiento en tiempo real

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

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

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

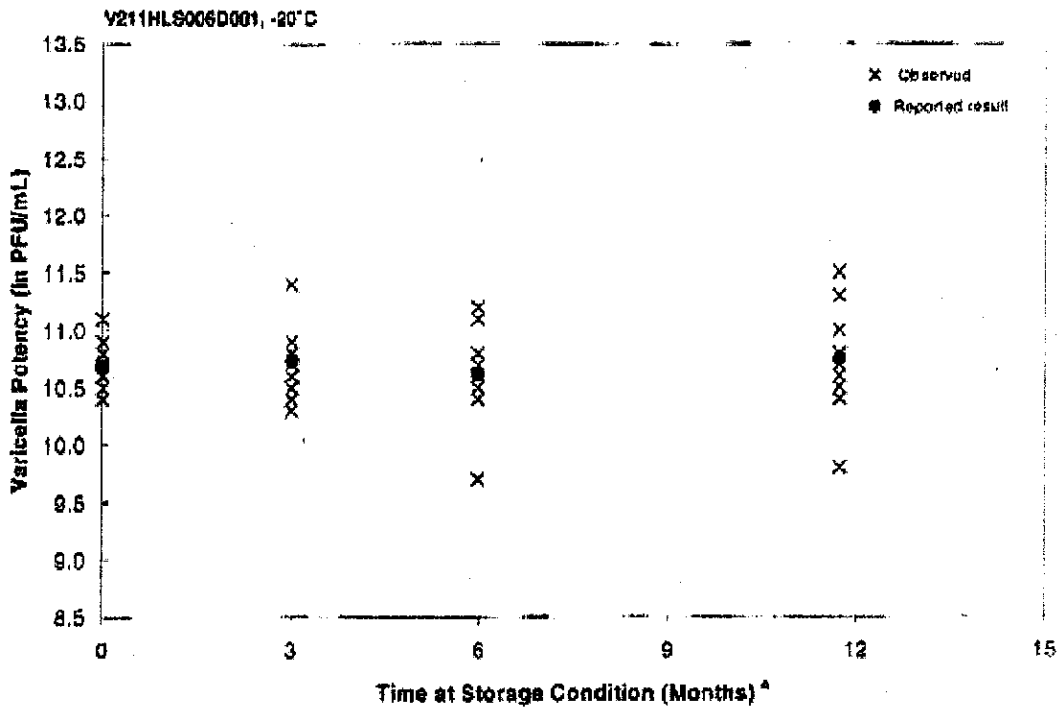


8.3.2.1.1 Almacenamiento entre -15 y -25°C

Los datos de la titulación de infectividad de varicela (potencia) de todos los estudios de -15 a -25°C hasta la fecha, se proveen de la Figura 2.3.P.8-v0211-refr:1 a la Figura 2.3.P.8-v0211-refr:5.


Figura 2.3.P.8-v0211-refr:1: Titulación de Infectividad de Varicela del lote de estabilidad formal 2004 (V211HLS006D001) versus Tiempo de almacenamiento entre -15 y -25°C.

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 3, 6 y 12 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 13 meses a -70°C antes de su evaluación.


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



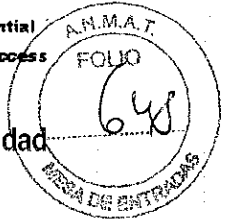
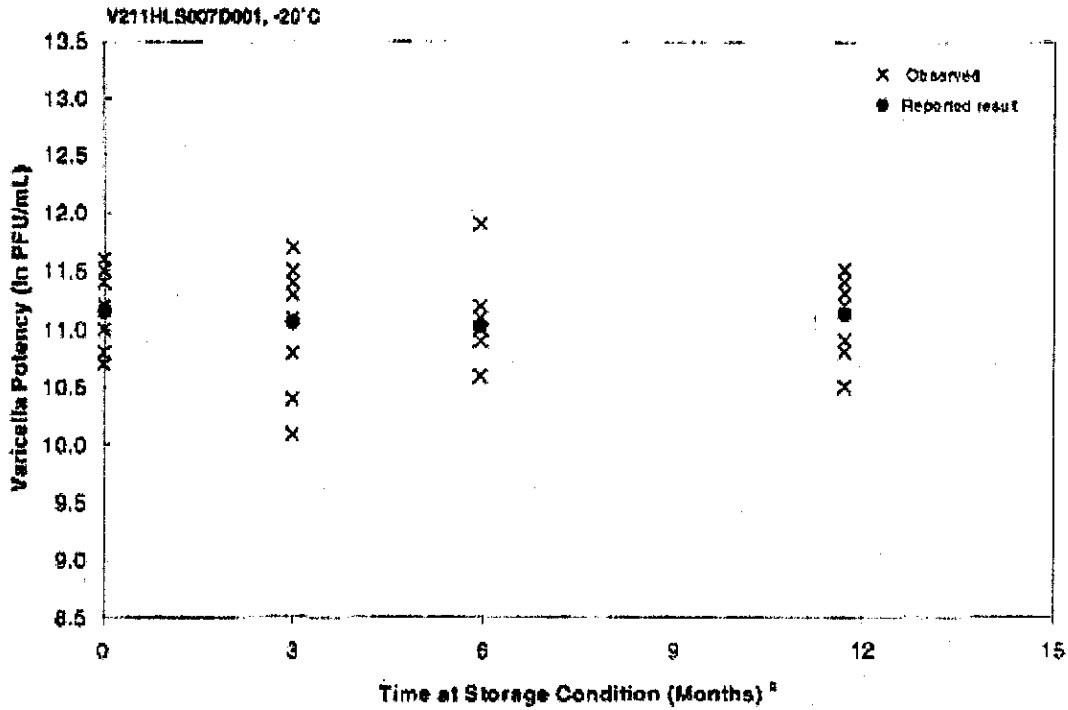



Figura 2.3.P.8-v0211-refr:2: Titulación de Infectividad de Varicela del lote de estabilidad formal 2005 (V211HLS007D001) versus Tiempo de almacenamiento entre -15 y -25° C.

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 3, 6 y 12 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 12 meses a -70°C antes de su evaluación.

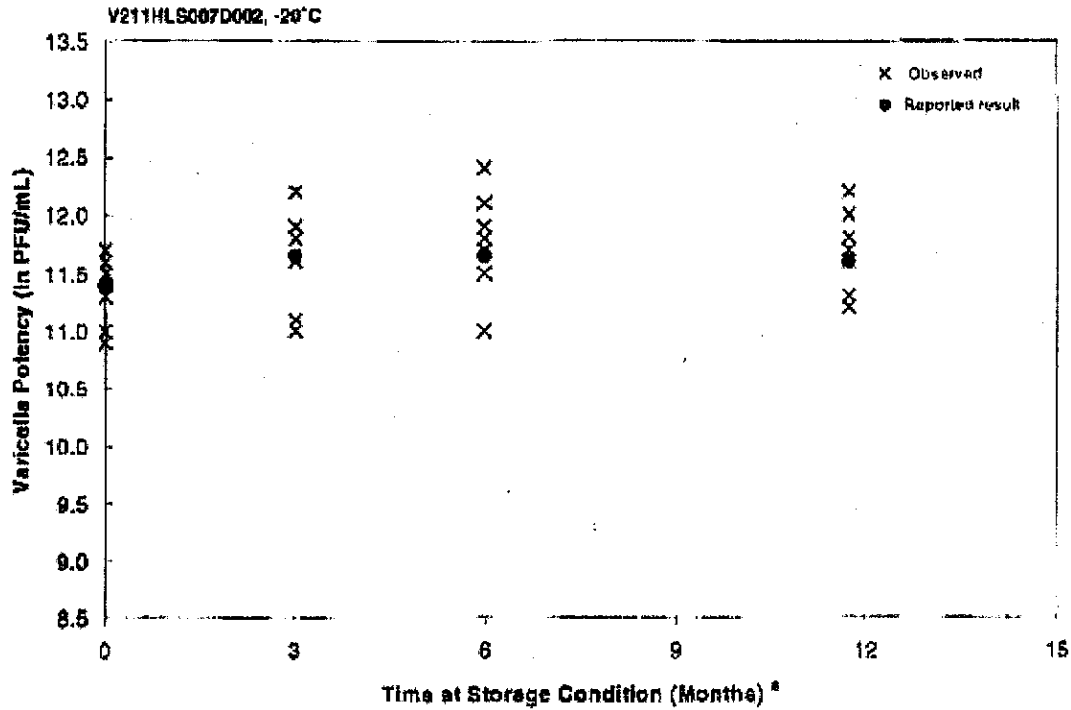

 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


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



Figura 2.3.P.8-v0211-refr:3: Titulación de Infectividad de Varicela del lote de estabilidad formal 2005 (V211HLS007D001) versus Tiempo de almacenamiento entre -15 y -25°C.

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 3, 6 y 12 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 13 meses a -70°C antes de su evaluación.

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

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



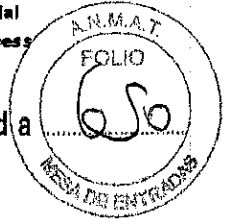
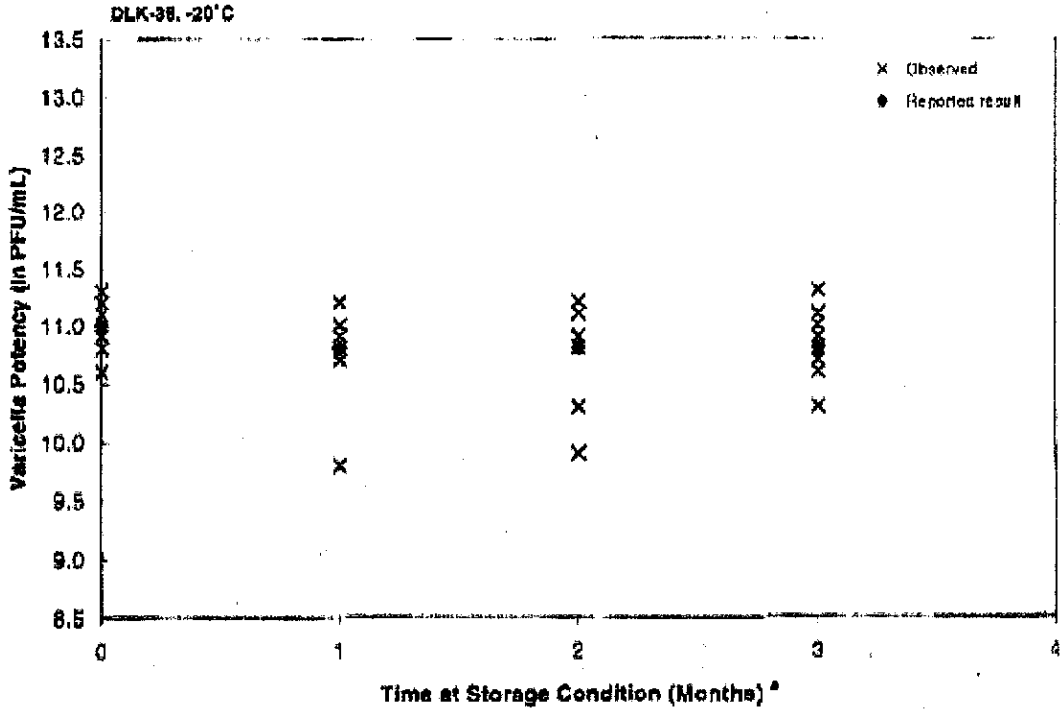



Figura 2.3.P.8-v0211-refr:4: Titulación de Infectividad de Varicela del lote de estabilidad a escala laboratorio DLK-38 versus Tiempo de almacenamiento entre -15 y -25°C.

4A Prueba luego de 3 meses

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 1, 2 y 3 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70°C antes de su evaluación.


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

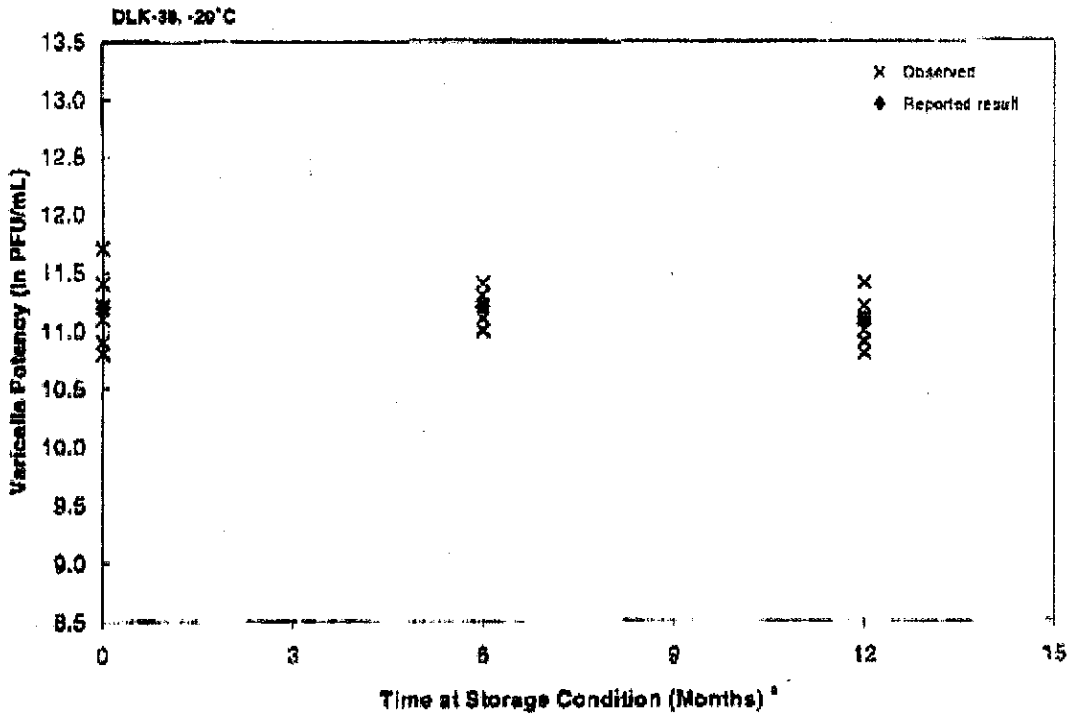

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241






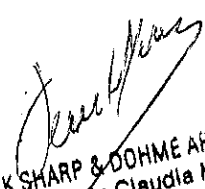
4B. Prueba luego de 12 meses

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 6 y 12 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 14 meses a -70°C antes de su evaluación.

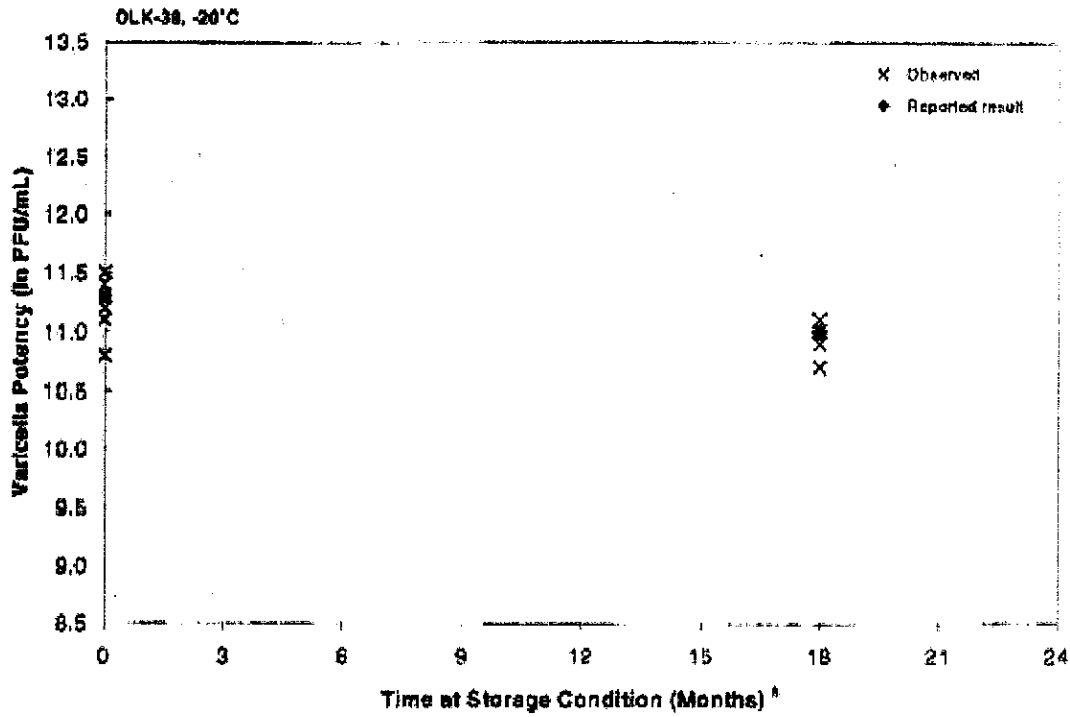

 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


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




4C. Prueba luego de 18 meses

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0 y 18 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 20 meses a -70°C antes de su evaluación.


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

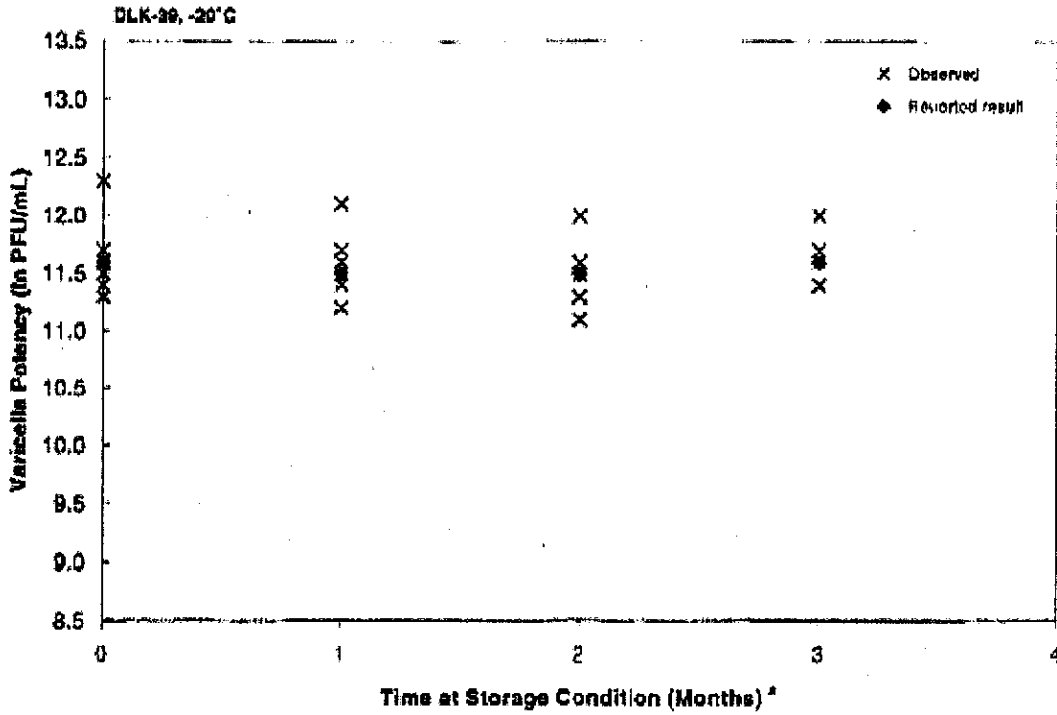




Figura 2.3.P.8-v0211-refr:5: Titulación de Infectividad de Varicela del lote de estabilidad a escala laboratorio DLK-39 versus Tiempo de almacenamiento entre -15 y -25°C.

5A Prueba luego de 3 meses

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 1, 2 y 3 meses.

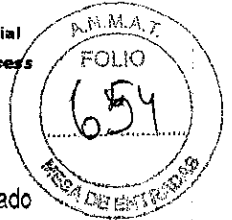


^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70°C antes de su evaluación.

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

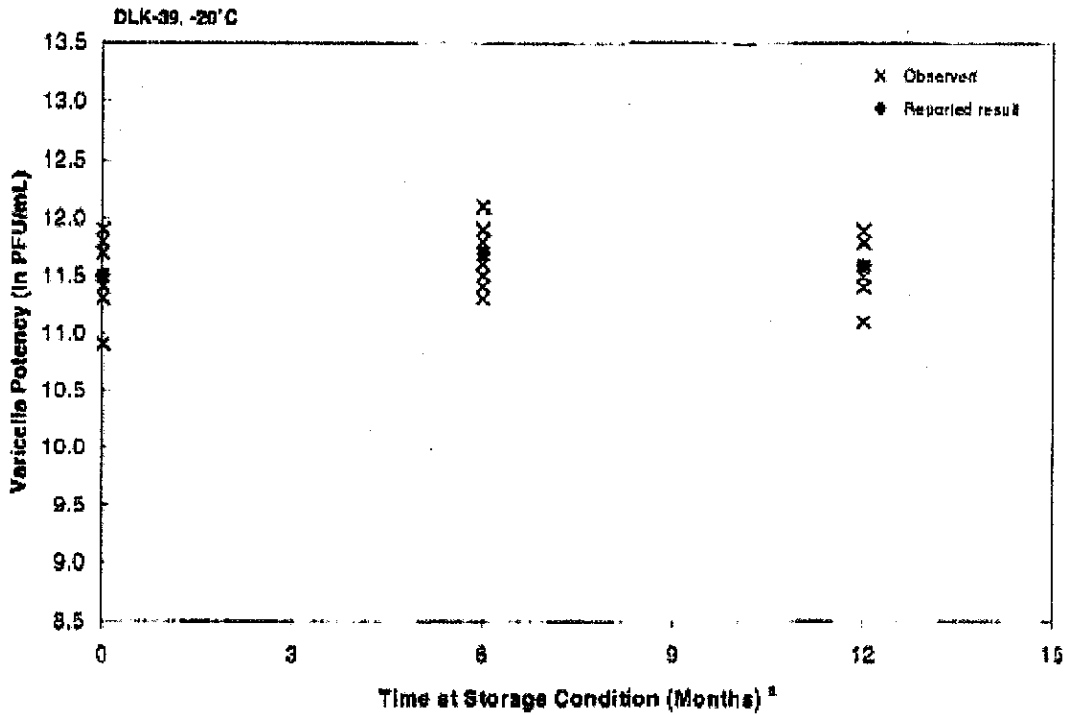
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





5B. Prueba luego de 12 meses

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 6 y 12 meses.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 14 meses a -70°C antes de su evaluación.

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

