



Conclusión

En conclusión, el estudio de compatibilidad del cierre entre los tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por el proveedor II y la QIV en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real hasta el momento de medición de la estabilidad de 12 meses y en condiciones aceleradas de almacenamiento durante 30 días muestra que los resultados cumplen los criterios de aceptación/límites de acción. Los resultados a los 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, además de los datos de calidad presentados en la sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase, permitieron llegar a la conclusión de que el cierre del envase es compatible con la QIV al final de la vida útil.

Conclusión general

El tiempo de retención de la premezcla de dos DS de cepas A es de 14 días cuando se almacena en recipientes de acero inoxidable a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La vida útil del PFAG es de 2 meses cuando se almacena en envases de acero inoxidable a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La vida útil del FP es de 12 meses cuando se almacena en jeringas de vidrio fabricadas con tapón-émbolo de clorobutilo y con tapón-émbolo alternativo de bromobutilo suministradas por dos diferentes proveedores (proveedor I y proveedor II) a $+5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ según los requisitos de la Ph. Eur.

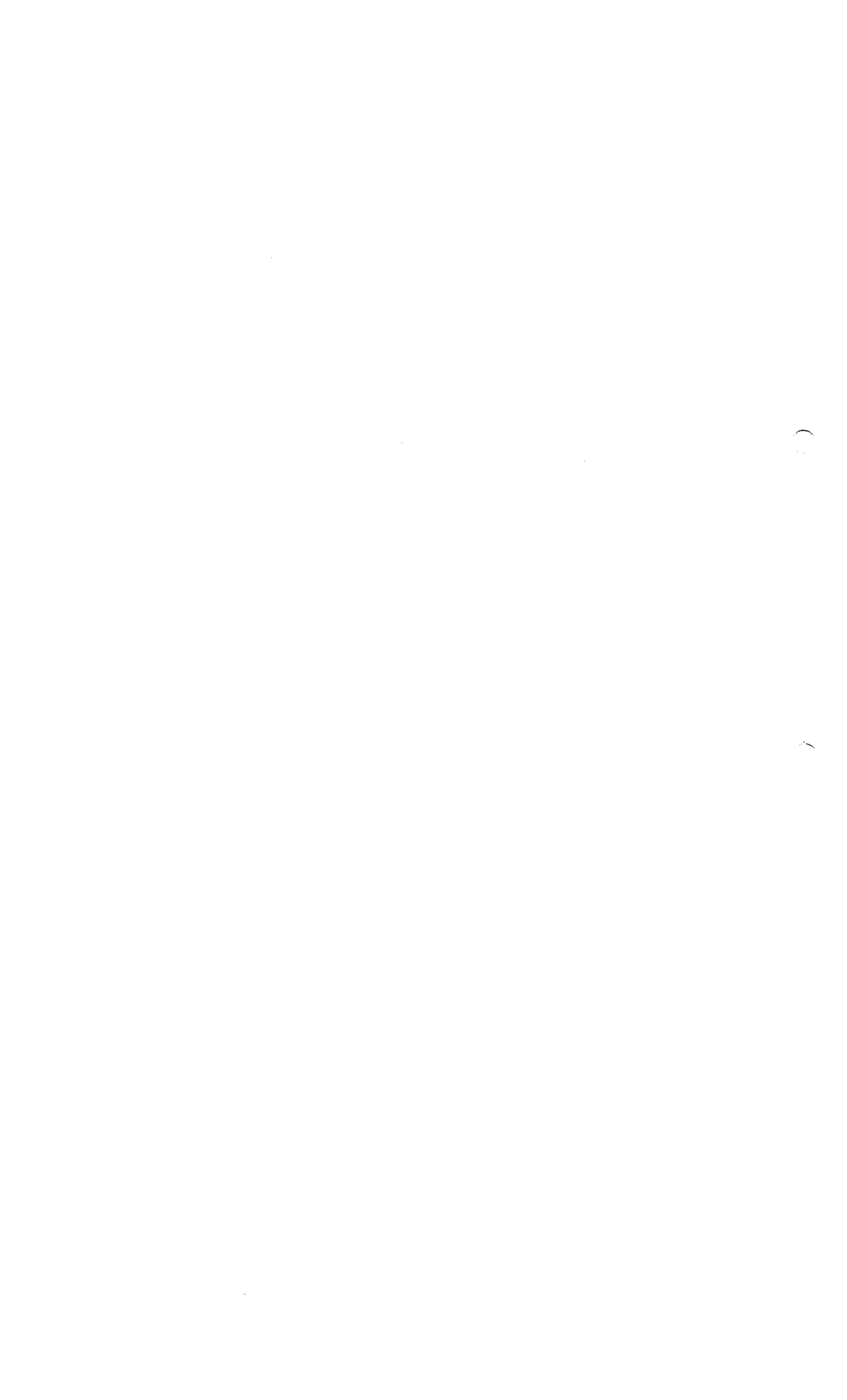




Sección 2.3.P.7 Sistema de cierre del envase

Índice

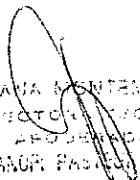
Lista de tablas	2
1 Componentes del acondicionamiento primario: Producto final a granel	3
2 Componentes del acondicionamiento primario: Producto llenado	3
2.1 Identidad de los materiales de construcción	3
2.2 Especificaciones	3
2.2.1 Tapón-émbolo	4
2.2.2 Capuchón	4





Lista de tablas

Tabla 1: Sistema de cierre del envase para la QIV.....	3
Tabla 2: Especificaciones de la jeringa con aguja acoplada y de la jeringa sin aguja	4
Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo.....	4
Tabla 4: Especificaciones del capuchón.....	5


ROXANA MONTMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
REGISTRADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad Introducción.

1 Componentes del acondicionamiento primario: Producto final a granel

El sistema de cierre del envase utilizado en la vacuna antigripal tetravalente (QIV) para el almacenamiento del producto final a granel (PFAG) a $+ 5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ es un tanque de acero inoxidable.

2 Componentes del acondicionamiento primario: Producto llenado

2.1 Identidad de los materiales de construcción

En la Tabla 1 se presenta una breve descripción del sistema de cierre del envase para la QIV.

Tabla 1: Sistema de cierre del envase para la QIV

Identidad de los materiales y capacidad	
Envase	Cierre
Jeringa de vidrio tipo I con aguja acoplada de 25G 5/8 de acero inoxidable, protegida con un protector de aguja fabricado de poliisopreno sintético y un protector rígido de seguridad de polipropileno traslúcido	Tapón-émbolo fabricado de elastómero de clorobutilo o bromobutilo
Jeringa de vidrio de tipo I, sin aguja	- Tapón-émbolo fabricado de elastómero de clorobutilo o bromobutilo - Capuchón fabricado de isopreno-bromobutilo sintético

2.2 Especificaciones

Las especificaciones de las jeringas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Especificaciones de la jeringa con aguja acoplada y de la jeringa sin aguja

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Resistencia hidrolítica	Ph. Eur. 3.2.1, edición vigente	≤1,8 mL HCl 0,01 M
Óxido de etileno residual	ISO 10993-7	Óxido de etileno: ≤1 µg/mL (volumen del envase). Clorhidrina etilénica: ≤50 µg/mL (volumen del envase).
Inspección visual	Método interno	Cumple
Revisiones de las dimensiones*	Método interno	Diámetro interno del cuerpo de la jeringa: cumple con los diagramas de Sanofi Pasteur.
Revisiones funcionales	Método interno	Cumple
Esterilidad bacteriana y fúngica	Ph. Eur. 2.6.1, edición vigente	Ausencia de crecimiento microbiano.
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, edición vigente	≤1 UE/unidad
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

* Dimensiones críticas según los requisitos del aviso a solicitantes (NTA), volumen 2B, módulo 3 del DTC.

2.2.1 Tapón-émbolo

Las especificaciones del tapón-émbolo se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Especificaciones del tapón-émbolo

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Fisicoquímicas	Ph. Eur. 3.2.9, edición vigente	Ph. Eur. 3.2.9, edición vigente
Inspección visual	Método interno	Cumple
Revisiones de las dimensiones*	Método interno	Diámetro exterior: Cumple con los diagramas de Sanofi Pasteur.
Contenido de endotoxinas bacterianas	Ph. Eur. 2.6.14, edición vigente	máximo 1 UE/tapón
Dosis de radiación	Revisión de la documentación.	Al menos la dosis determinada para garantizar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10 ⁻⁶ .
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

* Dimensiones críticas según los requisitos del aviso a solicitantes (NTA), volumen 2B, módulo 3 del DTC.

2.2.2 Capuchón

Las especificaciones del capuchón se presentan en la Tabla 4.

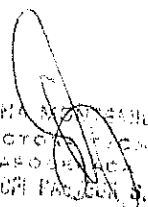


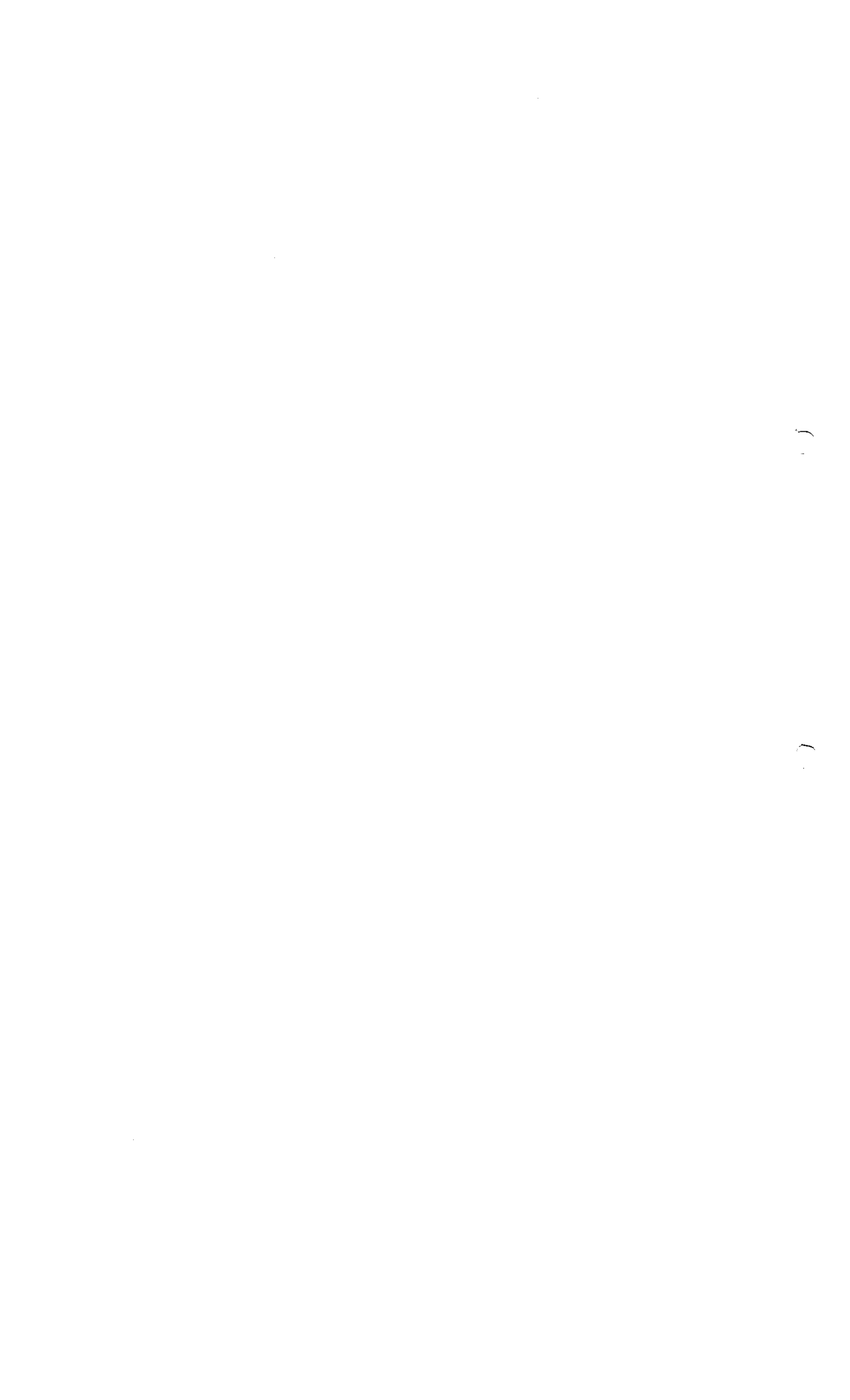


Tabla 4: Especificaciones del capuchón

Prueba	Referencia al método	Criterio de aceptación
Fisicoquímicas	Ph. Eur. 3.2.9, edición vigente	Ph. Eur. 3.2.9, edición vigente
Inspección visual	Método interno	Cumple
Certificados del proveedor	Cumplimiento de los certificados del proveedor	Cumple

Se pueden encontrar especificaciones detalladas y evaluaciones de la idoneidad de los componentes de acondicionamiento primario en las secciones 3.2.P.7 Sistema de cierre del envase y 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase.


ROXANA MONTALBANO
DIRECTORA TÉCNICA
ABOLUCIÓN
SANOFI PASTEUR S.A.





RODRIGO MONTESBLONS
DIRECTOR TÉCNICO
REG. SANITARIA
SANOFI PASTEUR S.A.





Sección 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase

Índice

Lista de tablas	3
1 Introducción.....	4
2 Componentes del sistema de cierre del envase en contacto directo con el producto farmacéutico	4
2.1 Jeringa con o sin aguja acoplada.....	4
2.2 Tapones-émbolo de elastómero y capuchón	4
3 Componentes del sistema de cierre del envase que no están en contacto directo con el producto farmacéutico	5
3.1 Protector de la aguja.....	5
3.2 Protector rígido de la aguja	5
4 Compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase que están en contacto directo con el producto farmacéutico.....	5
4.1 Jeringa con o sin aguja acoplada.....	5
4.2 Tapón-émbolo	5
4.2.1 Tapón-émbolo de clorobutilo	5
4.2.1.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea.....	6
4.2.1.2 Estudios sobre compuestos extraíbles	7
4.2.1.3 Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de clorobutilo	9
4.2.1.4 Resultados de estabilidad	9
4.2.2 Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor I.....	9
4.2.2.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea.....	11
4.2.2.2 Estudios sobre compuestos extraíbles	12
4.2.2.3 Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor I.....	13
4.2.2.4 Resultados de estabilidad	15
4.2.3 Tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor II.....	15
4.2.3.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea.....	15





4.2.3.2	Estudios sobre compuestos extraíbles	17
4.2.3.3	Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor II	17
4.2.3.4	Resultados de estabilidad	19
4.2.4	Conclusión	19
4.3	Capuchón	19
4.3.1	Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea	20
4.3.2	Estudio de compuestos extraíbles	22
4.3.2.1	Análisis de los datos	22
4.3.2.2	Evaluación toxicológica y conclusión	24
4.3.3	Conclusión	24





Lista de tablas

Tabla 1: Resultados de las pruebas realizadas con el tapón-émbolo de clorobutilo	6
Tabla 2: Concentraciones calculadas para los compuestos extraíbles orgánicos/oligoméricos	7
Tabla 3: Concentraciones calculadas para las sustancias extraíbles iónicas	8
Tabla 4: Resultados de las pruebas realizadas con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I)	11
Tabla 5: Concentración calculada para los compuestos extraíbles orgánicos	12
Tabla 6: Concentración calculada para los elementos extraíbles	13
Tabla 7: Concentración calculada para los aniones extraíbles	13
Tabla 8: Descripción de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor I	14
Tabla 9: Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor I	14
Tabla 10: Resultados de las pruebas realizadas con el tapón-émbolo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor II)	16
Tabla 11: Sustancias extraíbles identificadas por encima de 1,5 µg/dosis	17
Tabla 12: Descripción de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor II	17
Tabla 13: Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de bromobutilo suministrado por el proveedor II	18
Tabla 14: Resultados de las pruebas realizadas con el capuchón	20
Tabla 15: Concentración calculada de compuestos extraíbles orgánicos identificados	22
Tabla 16: Concentración calculada de los elementos extraíbles identificados	23
Tabla 17: Concentración calculada de compuestos extraíbles identificados, elementos silicio y cinc	24



Lista de abreviaturas: vea la sección 2.3 Resumen general de calidad, Introducción.

1 Introducción

El sistema de cierre del envase utilizado para llenar 0,5 mL de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) en jeringas consiste en:

- una jeringa de vidrio monodosis con aguja acoplada protegida por un protector de aguja y cerrada con un tapón-émbolo;
- o una jeringa de vidrio monodosis sin aguja cerrada con un tapón-émbolo y un capuchón.

Estos sistemas de cierre del envase, estériles y listos para usar, son los mismos que se utilizan para la vacuna antigripal trivalente estacional para uso intramuscular (TIV) de Sanofi Pasteur, Francia, (el nuevo tapón-émbolo alternativo de bromobutilo, suministrado por el proveedor II, está en proceso de validación para la TIV).

La compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase con el producto se examina en la sección 4.

2 Componentes del sistema de cierre del envase en contacto directo con el producto farmacéutico

2.1 Jeringa con o sin aguja acoplada

La jeringa de vidrio tipo I con aguja acoplada de acero inoxidable de 25G 5/8 cumple con el método 3.2.1 "Envases de vidrio para uso farmacéutico" de la Ph. Eur., edición actual, con la norma ISO 10993 "*Biological evaluation of medical devices*" [evaluación biológica de productos sanitarios] para residuos de la esterilización con óxido de etileno, y con la "*Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products*" [nota guía sobre las limitaciones del uso de óxido de etileno en la elaboración de productos medicinales] CPMP/QWP/159/01.

Asimismo, el vidrio de tipo I se acepta generalmente como el material más adecuado para estar en contacto con preparados para uso parenteral.

2.2 Tapones-émbolo de elastómero y capuchón

Los tapones-émbolo de elastómero y el capuchón no contienen látex. La especificación del elastómero cumple con el método n.º 3.2.9 "Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas para uso parenteral, a polvos y a polvos liofilizados" de la Ph. Eur., edición actual, que define las especificaciones para los cierres de goma que se utilizarán en envases de preparaciones acuosas para uso parenteral.





3 Componentes del sistema de cierre del envase que no están en contacto directo con el producto farmacéutico

3.1 Protector de la aguja

El protector de aguja utilizado no contiene látex. Está compuesto por un elastómero (poliisopreno sintético). La especificación cumple con el método n.º 3.2.9 (cierres de tipo II) "Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas para uso parenteral, a polvos y a polvos liofilizados" de la Ph. Eur., edición actual, y con la USP para el estudio de citotoxicidad *in vitro*.

3.2 Protector rígido de la aguja

El protector de la aguja está resguardado por un capuchón de seguridad rígido de polipropileno traslúcido para reducir la posibilidad de pincharse al utilizar las jeringas.

4 Compatibilidad de los componentes del sistema de cierre del envase que están en contacto directo con el producto farmacéutico

La compatibilidad de los diferentes componentes del cierre que están en contacto con el producto farmacéutico (DP) se analiza a continuación.

4.1 Jeringa con o sin aguja acoplada

Las jeringas están fabricadas de vidrio de tipo I, que es el material de uso común para los envases de las vacunas de Sanofi Pasteur.

4.2 Tapón-émbolo

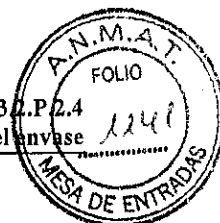
Sanofi Pasteur propone suministrar las jeringas con y sin aguja acoplada y con tapones-émbolo. Están fabricados de clorobutilo o de bromobutilo, los suministran dos diferentes proveedores (proveedor I y proveedor II). Los tapones-émbolo no contienen látex y son compatibles con la esterilización por radiación.

4.2.1 Tapón-émbolo de clorobutilo

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el tapón-émbolo de clorobutilo:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Estas pruebas y sus resultados se presentan en la sección 4.2.1.1.





- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de este elastómero. Luego se realizó una evaluación de toxicología de los compuestos extraíbles identificados. Los resultados se describen en la sección 4.2.1.2.
- Los resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-émbolo de clorobutilo se presentan en la sección 4.2.1.3.
- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad. Vea la sección 4.2.1.4 para obtener más detalles.

4.2.1.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea

- Ph. Eur.: estudio de calidad

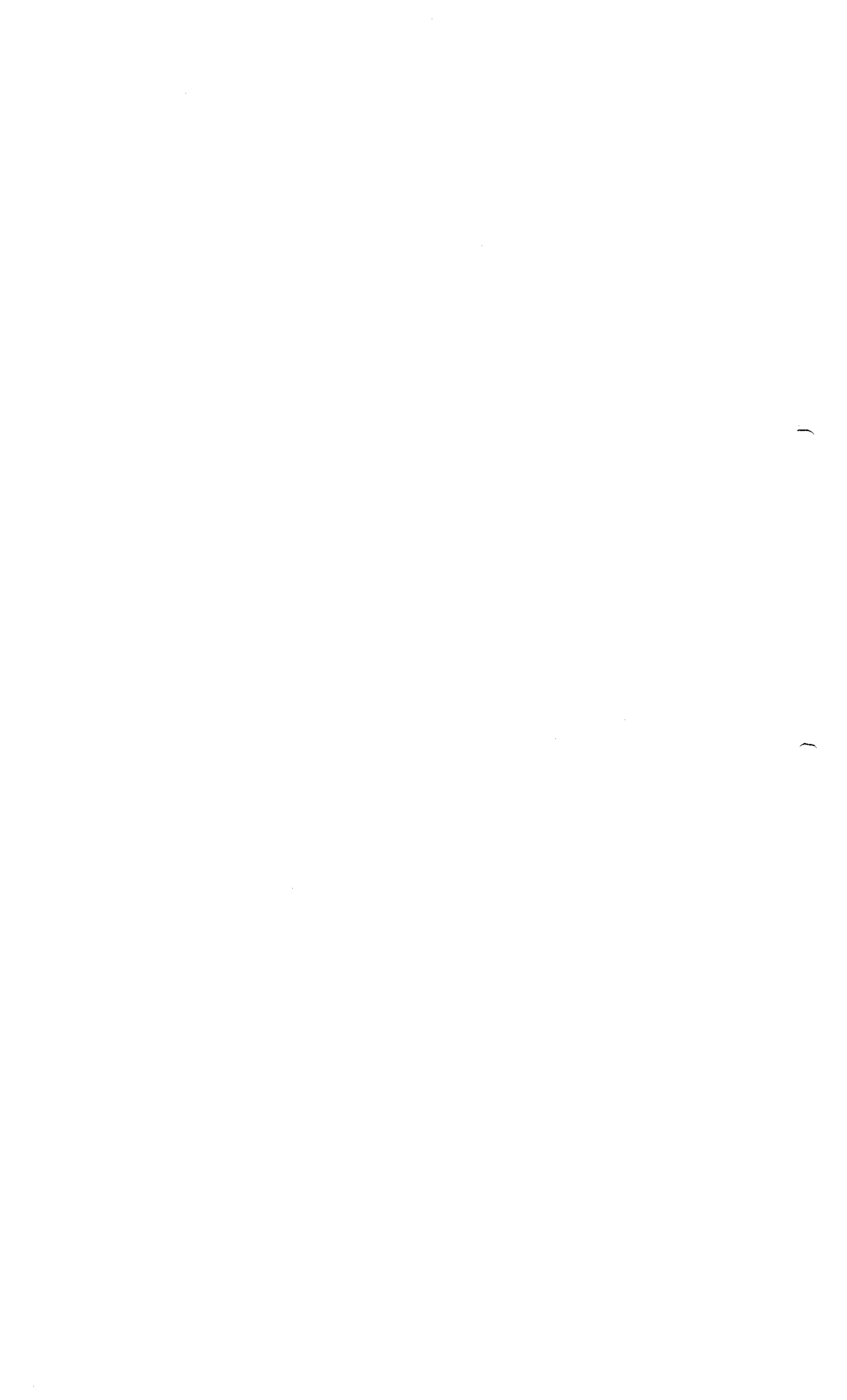
Las pruebas fisicoquímicas realizadas según las recomendaciones farmacopeicas, método n.º 3.2.9 “Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas para uso parenteral, a polvos y a polvos liofilizados” de la Ph. Eur., edición actual, se diseñaron para evaluar las propiedades físicas y químicas de los cierres elastoméricos.

Los resultados obtenidos en estas pruebas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados de las pruebas realizadas con el tapón-émbolo de clorobutilo

Prueba	Criterio de aceptación	Resultados para el tapón-émbolo de clorobutilo
Espectro infrarrojo	Cumple	Cumple
Cenizas totales (%)	-	40,8
Aspecto de la solución [unidades nefelométricas de turbidez (UNT)]	≤II (6)	I (0,5)
Coloración (solución de referencia)	≤JV ₅ o ≤CS	≤JV ₅
Acidez o alcalinidad (mL/20 mL)	≤0,8 (HCl)	0,04 (HCl)
Absorbancia [densidad óptica (DO) máxima]	≤0,2	≤0,2
Sustancias reductoras (mL/20 mL)	≤3,0	0,15
Amonio (ppm)	≤2	<2
Cinc extraíble (µg/mL)	≤5	0,27
Metales pesados extraíbles (ppm)	≤2	<2
Residuo por evaporación (mg/50 mL)	≤2,0	<1
Sulfuros volátiles (mg/20 cm ²)	≤0,154	<0,154

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.





- USP: estudio de citotoxicidad

Se han realizado pruebas biológicas *in vitro* de acuerdo con el procedimiento establecido en la USP <87> “Biological Reactivity Tests, *In Vitro*” [pruebas de reactividad biológica, *in vitro*].

El objetivo de estas pruebas es determinar la reactividad biológica de los cultivos de células de mamíferos tras el contacto con los plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos que estarán en contacto directo o indirecto con el paciente o de extractos específicos preparados a partir de los materiales analizados.

El tapón-émbolo de clorobutilo cumplió los requisitos de las pruebas *in vitro*.

4.2.1.2 Estudios sobre compuestos extraíbles

4.2.1.2.1 Análisis de los datos

Se llevó a cabo un estudio de compuestos extraíbles del tapón-émbolo de clorobutilo utilizando agua.

Los compuestos extraíbles identificados junto con su concentración calculada en una dosis determinada de la vacuna (0,5 mL) se presentan en la Tabla 2 para los compuestos extraíbles orgánicos/oligoméricos y en la Tabla 3 para las sustancias iónicas.

Tabla 2: Concentraciones calculadas para los compuestos extraíbles orgánicos/oligoméricos

Elemento	Cantidad (ng/dosis)
Dimetilpropilfenol	<552,49
Clorodimetilpropilfenol	<552,49
Oligómero	<552,49



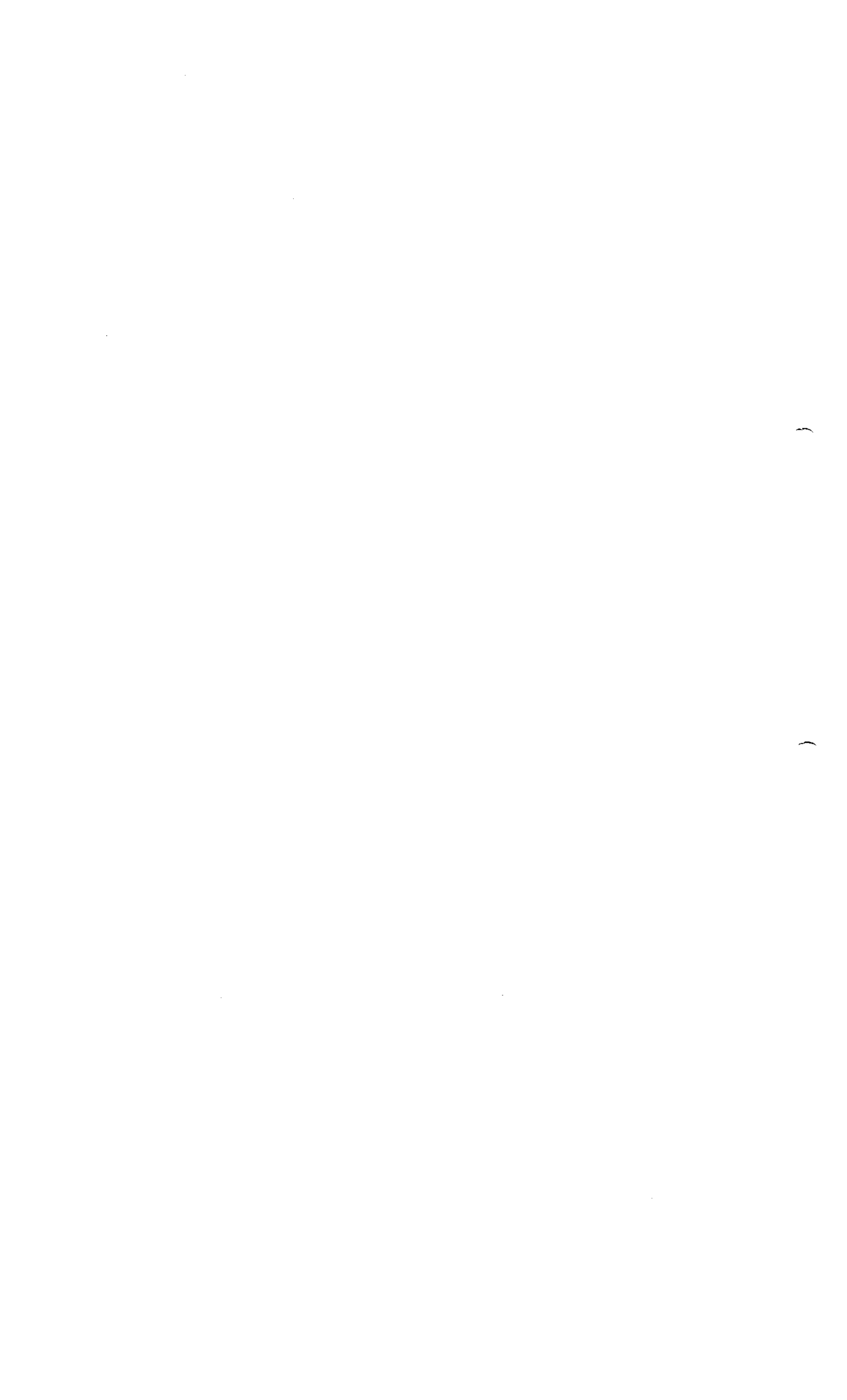
Tabla 3: Concentraciones calculadas para las sustancias extraíbles iónicas

Elemento	Cantidad (ng/dosis)
Plomo	<18,10
Cadmio	<2,72
Níquel	<9,05
Silicio	1248,90
Hierro	101,36
Cromo	144,80
Magnesio	<45,25
Calcio	<90,50
Aluminio	<18,10
Arsénico	<5,43
Mercurio	<1,81
Potasio	<181
Sodio	<362
Cloruro	724
Bromuro	<905
Nitrato	<543
Nitrito	<724
Sulfato	<724

4.2.1.2.2 Evaluación toxicológica y conclusión

En la evaluación de toxicología realizada con todos los compuestos extraíbles identificados para el tapón-émbolo de clorobutilo se tuvieron en cuenta las pautas regulatorias, los datos disponibles de toxicidad y los principios del umbral de preocupación toxicológica (TTC^a) (cuando no se dispone de datos limitados, incluyendo la genotoxicidad). Se demuestra que es poco probable que los niveles de dosis de compuestos extraíbles identificados supongan un riesgo para la seguridad humana.

Existen datos de toxicología limitados con relación al negro de carbón después de la administración por vía parenteral. En cuanto a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), que son sustancias conocidas que generan preocupación para la seguridad humana, se ha demostrado que el riesgo potencial de lixiviación de PAH del tapón es insignificante. Por lo tanto, se considera improbable que el negro de carbono presente en el tapón-émbolo de clorobutilo, incluidos los posibles PAH asociados, pudiera suponer un riesgo para la seguridad humana.





^a El TTC es un instrumento pragmático para la evaluación de riesgos desarrollado por la industria farmacéutica para establecer un umbral para el criterio de aceptación de impurezas genotóxicas en los medicamentos considerando una exposición a lo largo de toda la vida.

4.2.1.3 Resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-ébolo de clorobutilo

Los resultados del control de calidad de los tres lotes, S4456, S4457 y S4458, elaborados con el tapón-ébolo de clorobutilo se presentan en la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes.

4.2.1.4 Resultados de estabilidad

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad (presentado en la sección 3.2.P.8.1 Resumen y conclusiones de estabilidad) con tres lotes de vacuna en jeringas prellenadas (PFS) con aguja acoplada, utilizando un tapón-ébolo de clorobutilo. Este estudio se llevó a cabo para asegurar que:

- Los componentes del preparado en contacto con el cierre no se adsorben a la superficie del cierre y no emigran al cierre ni a través del mismo en cantidad suficiente para afectar adversamente al preparado.
- Los cierres son compatibles con el preparado para el que se utilizan durante toda su vida útil.

Este estudio se realizó con tres lotes, S4456, S4457 y S4458, en condiciones de almacenamiento de tiempo real/temperatura real (es decir, a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ durante 12 meses) y en condiciones aceleradas de almacenamiento (es decir, a $+25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ durante 30 días). Los datos de estabilidad se presentan en la sección 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad.

Los parámetros fisicoquímicos y biológicos estudiados después de 12 meses de almacenamiento a $+5\text{ °C} \pm 3\text{ °C}$ y 30 días de almacenamiento a $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, cumplen con los criterios de aceptación y los límites de acción definidos.

4.2.2 Tapón-ébolo alternativo de bromobutilo, proporcionado por el proveedor I

El tapón-ébolo alternativo fabricado de bromobutilo, suministrado por el proveedor I, contiene menos cinc que el tapón-ébolo fabricado de clorobutilo.

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre la suspensión vacunal y el tapón-ébolo alternativo de bromobutilo suministrado por el proveedor I:

- Se realizaron pruebas fisicoquímicas siguiendo las recomendaciones de la farmacopea, diseñadas para determinar las características de calidad de los cierres elastoméricos. Estas pruebas y sus resultados se presentan en la sección 4.2.2.1.
- Además de estas pruebas fisicoquímicas y biológicas, se realizaron estudios con un disolvente representativo (agua) para determinar los compuestos extraíbles de este elastómero. Luego se realizó una evaluación toxicológica de los elementos identificados. Los resultados se describen en la sección 4.2.2.2.
- Los resultados del control de calidad de los lotes elaborados con el tapón-ébolo de bromobutilo del proveedor I se presentan en la sección 4.2.2.3.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



- Se llevaron a cabo estudios de estabilidad. Vea la sección 4.2.2.4 para obtener más detalles.



4.2.2.1 Evaluación de la calidad según los requisitos de la farmacopea

- Ph. Eur.: estudio de calidad

Las pruebas fisicoquímicas realizadas según las recomendaciones farmacopeicas, método n.º 3.2.9 “Cierres de goma para envases destinados a preparaciones acuosas para uso parenteral, a polvos y a polvos liofilizados” de la Ph. Eur., edición actual, se diseñaron para evaluar las propiedades físicas y químicas de los cierres elastoméricos.

En la Tabla 4 se presenta un ejemplo de los resultados obtenido en estas pruebas.

Tabla 4: Resultados de las pruebas realizadas con el tapón-ébulo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I)

Prueba	Criterio de aceptación	Resultado para el tapón-ébulo alternativo de bromobutilo (suministrado por el proveedor I)
Espectro infrarrojo	Cumple	Cumple
Cenizas totales (%)	-	43,0
Aspecto de la solución (UNT)	\leq II (6,0)	0,2
Coloración (solución de referencia)	Cumple	Cumple
Acidez o alcalinidad (mL/20 mL)	\leq 0,8 (HCl) \leq 0,3 (NaOH)	0,07
Absorbancia (DO máx.)	\leq 0,2	0,02
Sustancias reductoras (mL/20 mL)	\leq 3,0	0,2
Amonio (ppm)	\leq 2	<2
Cinc extraíble (ppm)	\leq 5,0	0,01
Metales pesados extraíbles (ppm)	\leq 2	<2
Residuo por evaporación (mg/50 mL)	\leq 2,0	0,5
Sulfuros volátiles (mg/20 cm ²)	\leq 0,154	<0,02

Todos los resultados cumplen con los criterios de aceptación.

- USP: estudio de citotoxicidad

Se han realizado pruebas biológicas *in vitro* de acuerdo con el procedimiento establecido en la USP <87> “Biological Reactivity Tests, *In Vitro*” [pruebas de reactividad biológica, *in vitro*].

