



Tabla 10: Ensayo realizada en solución de gelatina al 25% (p/v)

Ensayo	Descripción de la ensayo	Especificación
Apariencia	Observación visual	Solución clara, que forma espuma rápidamente al agitarla
Gravedad específica	USP ^a ensayo <841>	1.07-1.09
Absorbancia	Medición con espectrofotómetro UV-Vis	≤0.444 A a 450 nm
Conductividad	Medición con medidor de conductividad	2500-7930 microhms/cm
Sólidos totales	Evaporación de la muestra y pesado del residuo	228-267 mg/ml
Esterilidad	Procedimiento de control 9110.001 (Cumple con USP <85>) (ver [Sec. 3.2.S.4.2.1-varicela])	Sin crecimiento
Seguridad general	Procedimiento de control 9110.002 (ensayo en ratones y cobayos para contaminantes tóxicos extraños, como se describe en el 21 CFR ^b 610.11 y la Ph. Eur. ^c) (ver [Sec. 3.2.P.5.4.2.1-zóster])	Sin pérdida de peso o muerte
LAL ^d	Procedimiento de control 9110.678 (Cumple con USP <85>)	≤25 EU ^e /ml
Bacteriófagos	Procedimiento de control 9110.220 (ver [Sec. 3.2.S.2.3.2.1.4.5-varicela])	Debe aprobar
Micoplasma	Procedimiento de control 9110.113 (ver [Sec. 3.2.S.4.2.2-varicela])	Debe aprobar
Viscosidad a 25°C	USP <911>	3.0-8.0 centipoises

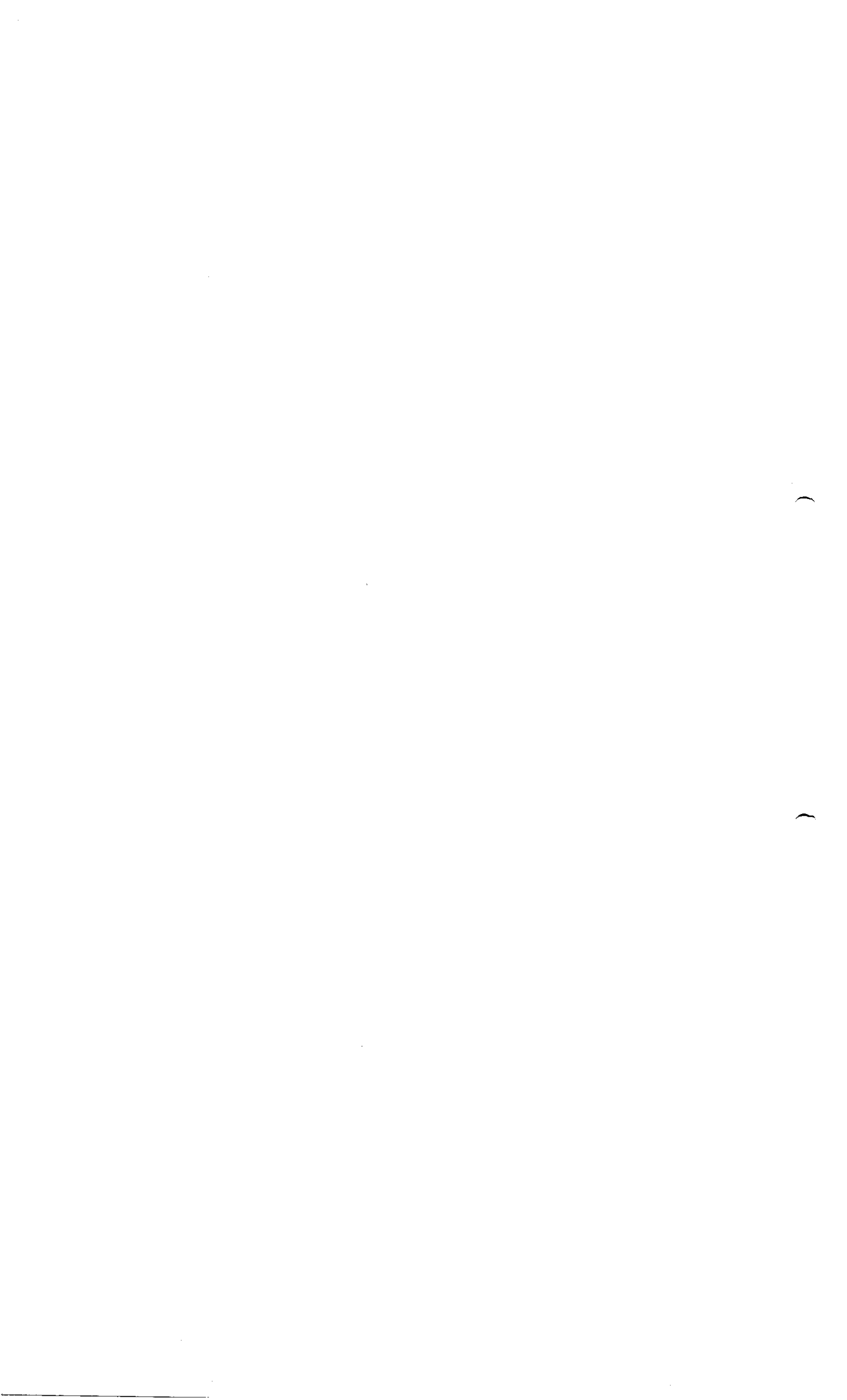
^aUSP: Farmacopea de los Estados Unidos
^bCFR: Código de Regulaciones Federales
^cPh. Eur.: Farmacopea Europea
^dLAL: Lisado de amebocito de Limulus
^eEU: Unidades de endotoxina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.625



3.1.2.2 Validación de los procedimientos analíticos

Los ensayos compendiales se usan sin validación adicional y en consecuencia no se discuten en esta sección. El estado de la validación de los ensayos no provenientes de compendio para la gelatina porcina hidrolizada se proporciona en la Tabla 11.

Tabla 11: Estado de la validación para las ensayos de gelatina (Polvo y solución al 25%)

Ensayo	Comentario
pH	Lectura del instrumento
Identificación (cerca IR)	Muestra calificada en ensayo validado
Cenizas	No validada Ensayo alguna vez requerida por USP ^a Ensayo en uso >20 años
Sulfato	No validada Ensayo en uso >20 años
Cloruro	No validada Método proporcionado por el proveedor en 1982
Límite microbiano	Muestra calificada en ensayo validado
Pérdida en el secado	Basada en USP <731>
Nitrógeno total	Basada en USP <461> Método II y Ph. Eur. ^b Muestra no calificada formalmente
Absorbancia	Lectura del instrumento
Conductividad	Lectura del instrumento
Sólidos totales	Cálculo inverso de "Pérdida en el secado" (residuo porcentual en lugar de pérdida porcentual)
Esterilidad	Muestra calificada en ensayo validado
Seguridad general	Los procedimientos de validación típicos no pueden aplicarse significativamente a ensayos in vivo. Este procedimiento cumple con los requerimientos compendiales para seguridad general/toxicidad anormal.
LAL	Muestra calificada en ensayo apegado a compendio.
Bacteriófagos	Muestra calificada en ensayo validado.
Micoplasma	Muestra calificada en ensayo basado en CFR ^c (21 CFR 610.30, ed. 01-abr-1996)

^aUSP: Farmacopea de los Estados Unidos
^bPh. Eur.: Farmacopea Europea
^cCFR: Código de Regulaciones Federales

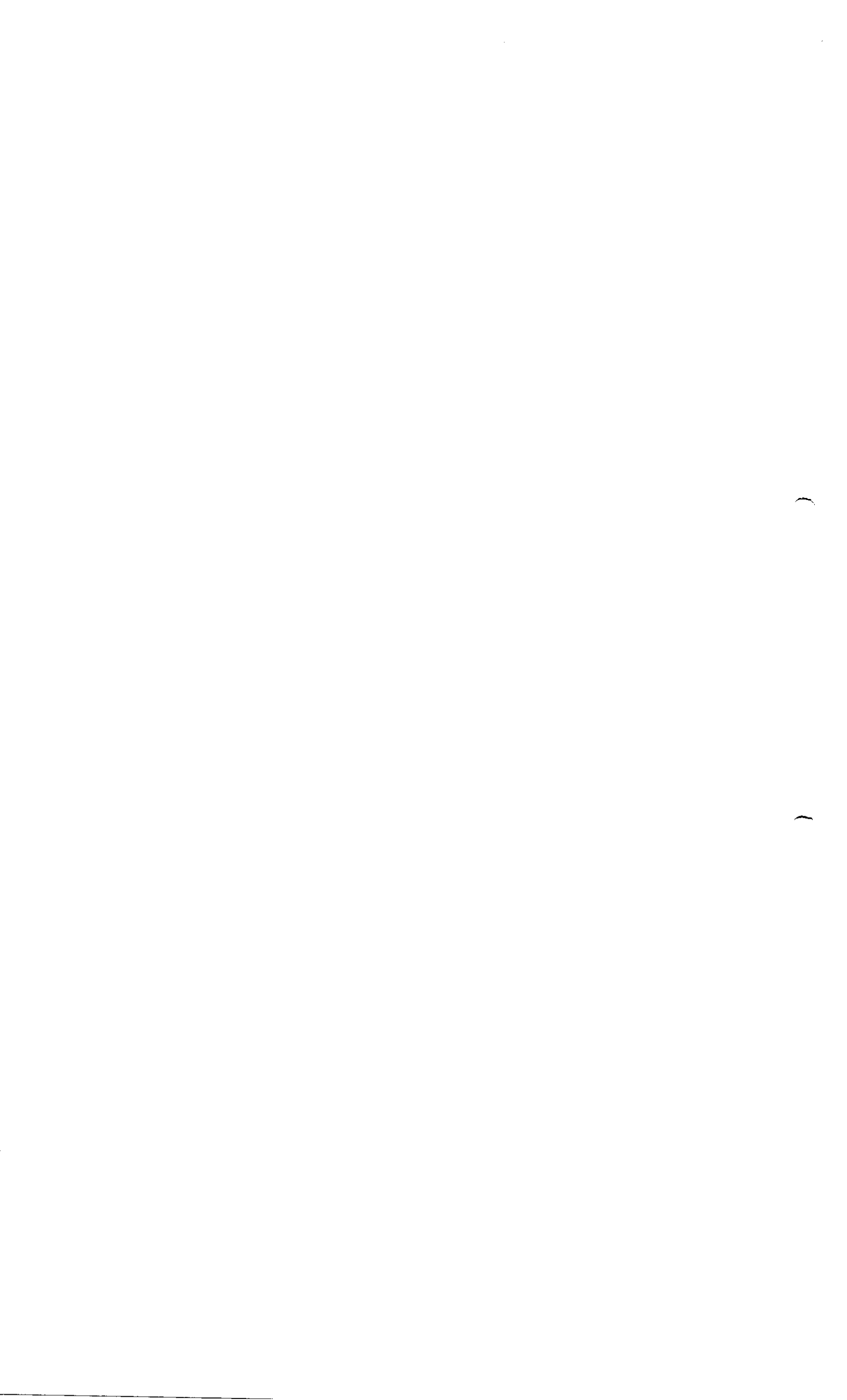
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

20

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



3.1.2.3 Justificación de las especificaciones de los excipientes y certificados analíticos

La mayoría de las especificaciones son de tipo compendial. En el caso de ensayos no compendiales, las especificaciones iniciales generalmente se adoptan del proveedor. En la Figura 2 se proporciona un certificado de análisis típico de proveedor para la sacarosa, para el cloruro de sodio en la Figura 3 para el monohidrato del L-glutamato monosódico en la Figura 4, para el cloruro de potasio en la Figura 5, para el fosfato dibásico de sodio en la Figura 6 y para el fosfato monobásico de potasio en la Figura 7.

Figura 2: Certificado de análisis de Mallinckrodt para sacarosa

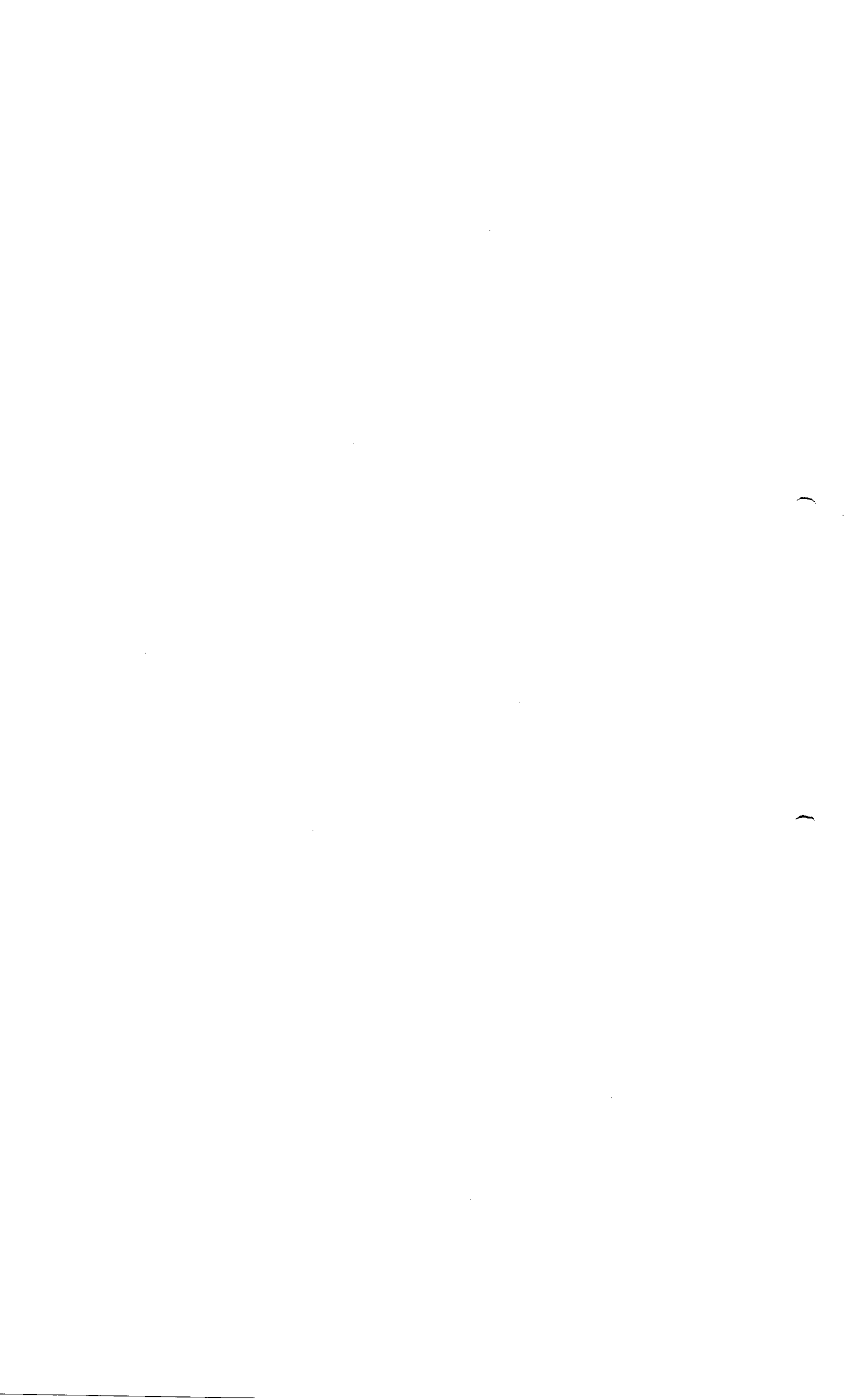
MALLINCKRODT PRODUCT SPECIFICATIONS	
Product No. 7723	
Sucrose	
... GenAR [®]	
Suitable for Use in Biotechnology	
Formula C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	F.W. 342.30
SPECIFICATIONS	
Calcium (Ca).....	Passes Test
Chloride (Cl).....	0.0035 % max.
Endotoxin Concentration (EU/g).....	25 max.
Heavy Metals (as Pb).....	5 ppm max.
Invert Sugar (Cu ₂ O) (mg).....	112 max.
Residue on Ignition.....	0.05 % max.
Specific Rotation [α] _D ²⁵	+65.9 ° min.
Sulfate (SO ₄).....	0.008 % max.
Organic Volatile Impurities.....	Meets USP/NF Req.
Product Information (not specifications):	
Appearance (colorless, transparent crystals)	
Meets BP/Ph.Eur. Chemical Specifications	
Identification A.....	Passes Test
Appearance of Solution.....	Passes Test
Acidity or Alkalinity.....	Passes Test
Conductivity, μS cm ⁻¹	35 max.
Optical Rotation.....	+65.3 - +67.0 °
Glucose and Invert Sugar.....	0.04 % max.
Sulfite (SO ₂).....	15 ppm max.
Lead (Pb).....	0.5 ppm max.
Loss on Drying at 105°C.....	0.1 % max.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.526



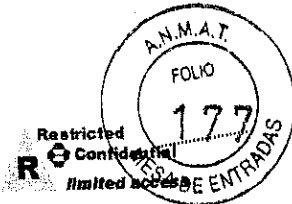


Figura 3: Certificado de análisis de JT Baker para cloruro de sodio

J. T. BAKER
PRODUCT SPECIFICATIONS

Product No. 3627
Sodium Chloride, Granular, U.S.P.
ti-Compendial

Formula NaCl

F.W. 58.44

SPECIFICATIONS

Meets U.S.P. Requirements

Identification.....	Passes Test
Acidity or Alkalinity.....	Passes Test
Appearance of Solution.....	Passes Test
Aluminum (Al).....	0.2 ppm max.
Arsenic (As).....	1 ppm max.
Barium (Ba).....	Passes Test
Bromides (Br).....	0.010 % max.
Ferrocyanide.....	Passes Test
Heavy Metals (as Pb).....	6 ppm max.
Iodides (I).....	Passes Test
Iron (Fe).....	2 ppm max.
Loss on Drying at 105°C.....	0.5 % max.
Magnesium and Alkaline Earth Metals.....	0.01 % max.
Nitrite (NO ₂).....	Passes Test
Phosphate (PO ₄).....	0.0025 % max.
Potassium (K).....	0.05 % max.
Sulfate (SO ₄).....	0.020 % max.
Assay (NaCl) (dried basis).....	99.0 - 100.5 %

Meets BP/Ph.Eur. Chemical Specifications

Identification A.....	Passes Test
Identification B.....	Passes Test
Appearance of Solution.....	Passes Test
Acidity or Alkalinity.....	Passes Test
Bromide (Br).....	50 ppm max.
Ferrocyanide.....	Passes Test
Iodide (I).....	Passes Test
Nitrite (NO ₂).....	Passes Test
Phosphate (PO ₄).....	25 ppm max.
Sulfate (SO ₄).....	200 ppm max.
Arsenic (As).....	1 ppm max.
Barium (Ba).....	Passes Test
Heavy Metals (as Pb).....	5 ppm max.
Iron (Fe).....	2 ppm max.
Magnesium and Alkaline Earth Metals.....	100 ppm max.
Loss on Drying at 105°C.....	0.5 % max.
Potassium (K).....	500 ppm max.

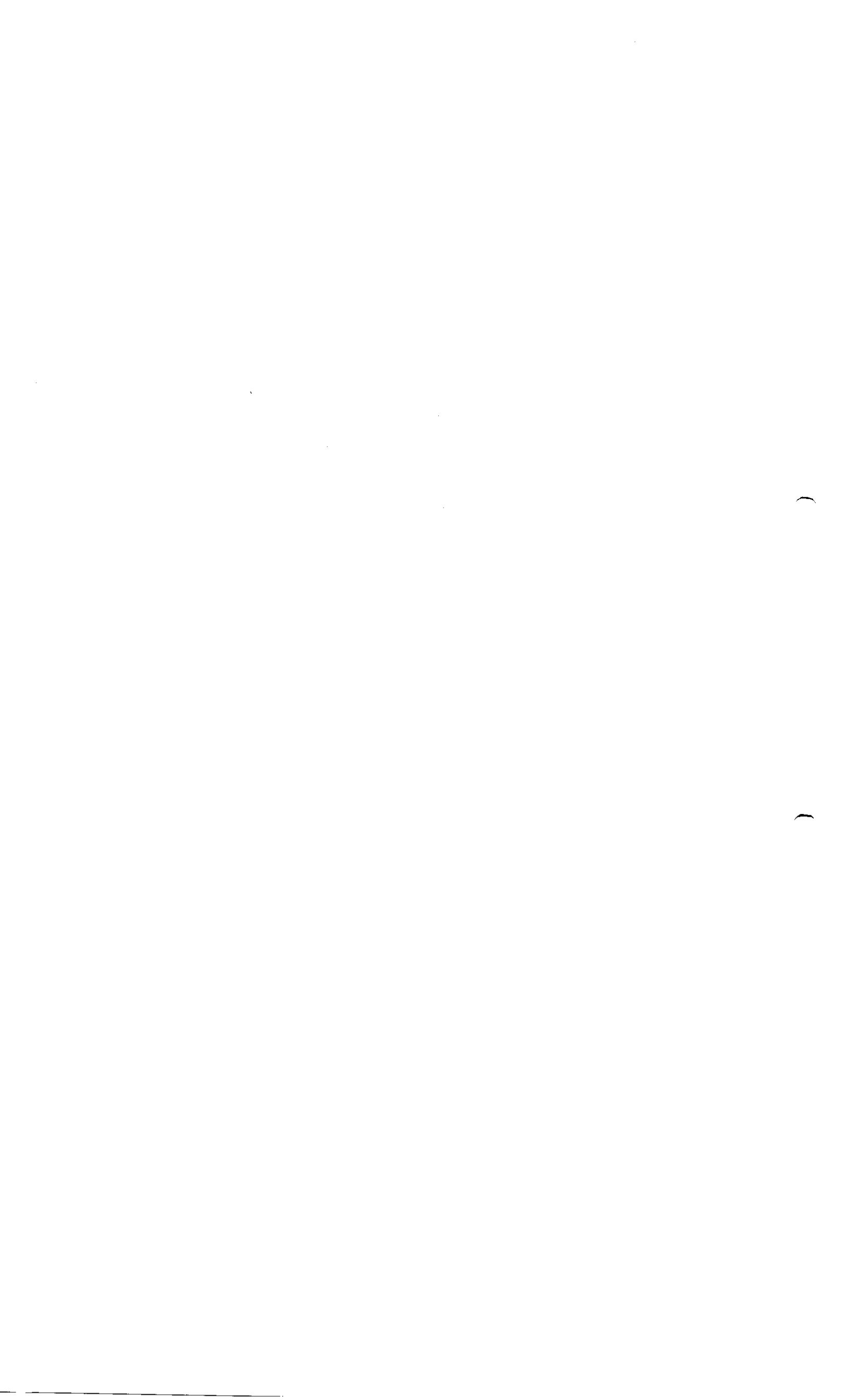
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

22

Fam. MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



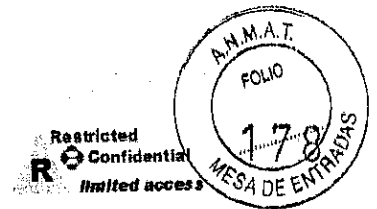


Figura 3 (Cont.) Certificado de análisis de JT Baker para cloruro de sodio

Assay (NaCl) (dried basis).....	99.0 - 100.5 %
Endotoxin Concentration, IU/g.....	5 max.
Meets JP Chemical Specifications	
Assay (NaCl) (dried basis).....	99.5 - 101.0 %
Identification.....	Passes Test
pH (1 in 10).....	4.5 - 7.0
Clarity and Color of Solution.....	Passes Test
Bromide (Br).....	Passes Test
Iodide (I).....	Passes Test
Heavy Metals (as Pb).....	3 ppm max.
Barium (Ba).....	Passes Test
Calcium and Magnesium.....	Passes Test
Arsenic (As).....	2 ppm max.
Loss on Drying.....	0.5 % max.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51525





Figura 4: Certificado de análisis de ICN Biomedicals para Monohidrato del L-Glutamato monosódico



ICN Biomedicals 1263 S. Chillicothe Rd., Aurora OH 44202
 A Member of the American Society For Quality

Certificate of Analysis

Product Description: L-Glutamic Acid Monosodium Salt
 Catalog Number: 101800
 Lot: B295E

Formula: $C_5H_9NO_3 \cdot Na \cdot H_2O$ Formula Weight: 187.13
 CAS #: 142-47-2 Storage: Room Temperature
 Physical Description: White Crystals

Test	Specification	Result
Identity Test	Passes	Passes
Purity	≥99%	99.3%
Optical Retation (c=1, 1 N HCl)	+20° to +36°	+26.0°
Loss On Drying	<0.5%	0.2%
pH (5% aq soln)	6.7 - 7.2	7.02
Solubility (10% aq soln)	Clear and Colorless	Clear and Colorless

Chloride: <0.2%
 Lead: <10ppm
 Heavy Metals: <0.002%

Joseph Dietz Ph.D.
 10/16/2001 - Joseph Dietz, Ph.D.
 ICN Biochemicals
 Technical Director

This is an electronically generated document
 mailto:biotech@icnbiomed.com
 http://www.icnbiomed.com
 Online Ordering and MSDSs now available on our web site
 Technical Service: 1-800-279-5490 (330-562-1956) Customer Service: 1-800-854-0530 (330-562-1500)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

24

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.625

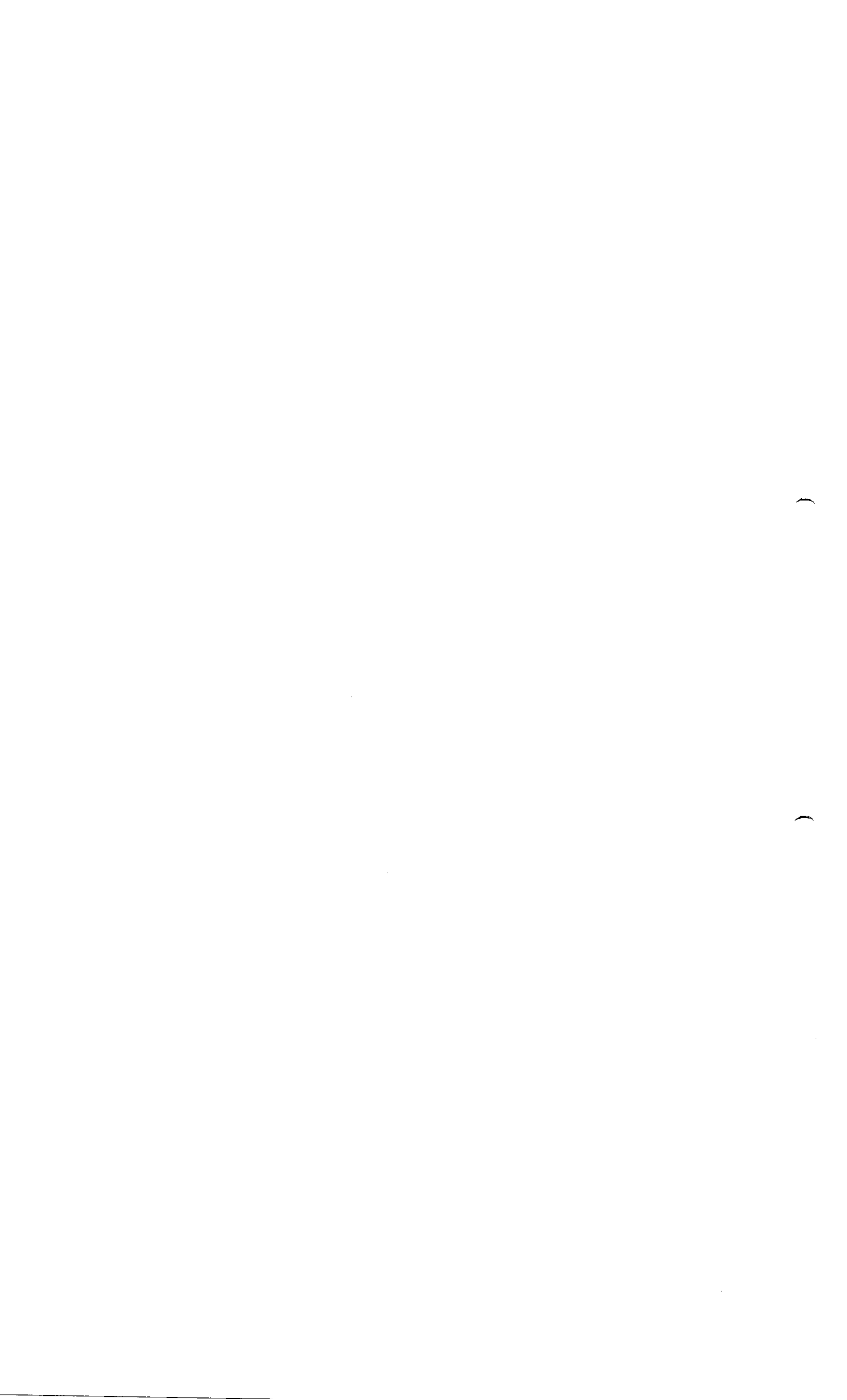


Figura 5: Certificado de análisis de Fisher Scientific para Cloruro de potasio

Specifications & Analytical Methods Sheet

Fisher Scientific Company
 Chemical Manufacturing Division

ITEM CAT. NO. P217	ITEM NAME Potassium Chloride, Certified ACS	
ITEM FORMULA KCl	FORMULA WEIGHT 74.56	BULK PART NO.
REVISION NO. 5.5	EFFECTIVE DATE 1/25/00	SUPERSEDES 1/26/99
ISSUED BY	Kishor Desai	
APPROVED BY	x	Dan Xia Mak

Requirements:

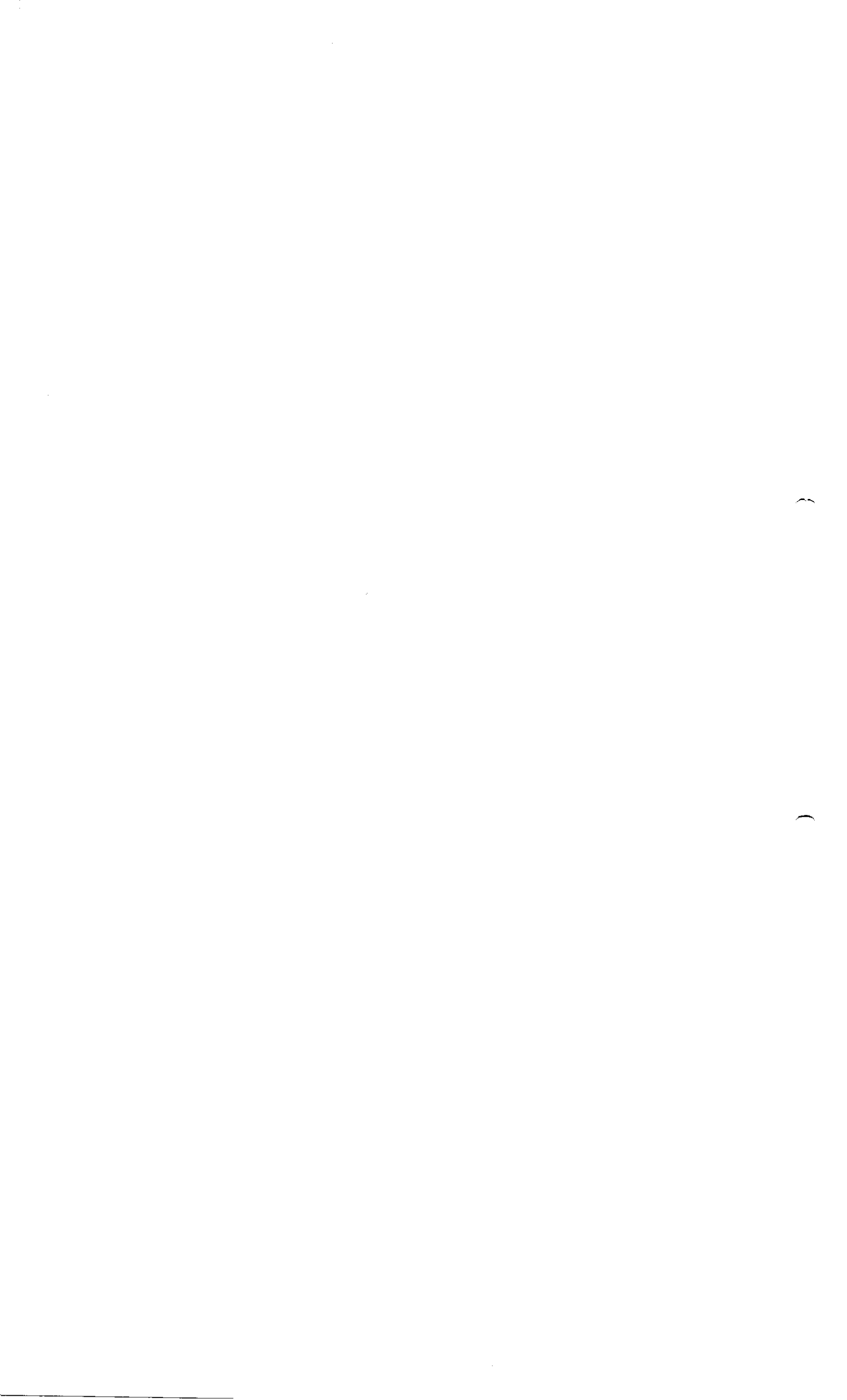
Description	White crystals
Identification	Pass test
Barium (Ba)	Pass test (about 0.001%)
Bromide (Br)	Not more than 0.01%
Calcium (Ca)	Not more than 0.002%
Chlorate & Nitrate (as NO ₃)	Not more than 0.003%
Heavy Metals (as Pb)	Not more than 5 ppm
Insoluble Matter	Not more than 0.005%
Iodide (I)	Not more than 0.002%
Iron (Fe)	Not more than 2 ppm
Magnesium (Mg)	Not more than 0.001%
Nitrogen Compounds (as N)	Not more than 0.001%
pH of a 5% Solution at 25°C	5.4 - 8.6
Phosphate (PO ₄)	Not more than 5 ppm
Sodium (Na)	Not more than 0.005%
Sulfate (SO ₄)	Not more than 0.001%
Assay	99.0 - 100.5% KCl

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA GEOLIA CAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



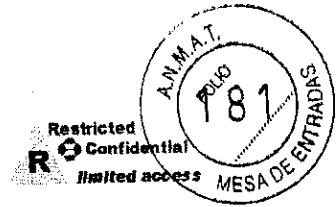


Figura 6: Certificado de análisis de JT Baker para Fosfato dibásico de sodio anhidro

J. T. BAKER
PRODUCT SPECIFICATIONS

Product No. 3804
in Phosphate, Dibasic, Anhydrous, USP
Multi-Compendial

Formula Na_2HPO_4

F.W. 141.96

SPECIFICATIONS

GMP Manufactured Product
Meets U.S.P. Requirements
Assay (Na_2HPO_4)

(dried basis).....	98.0 - 100.5 %
Identification.....	Passes Test
Loss on Drying at 130°C.....	5.0 % max.
Insoluble Substances.....	0.4 % max.
Chloride (Cl).....	0.06 % max.
Sulfate (SO_4).....	0.2 % max.
Arsenic (As).....	16 ppm max.
Heavy Metals (as Pb).....	0.002 % max.
Solution Test.....	Passes Test
Endotoxin Concentration (2.5 EU/g max.)	Passes Test

The following test results are derived from testing Sodium Phosphate, Dibasic Anhydrous, U.S.P. to the JP Chemical specifications for Dibasic Sodium Phosphate, Dodecahydrate.

Identification.....	Passes Test
Assay (Na_2HPO_4)	
(dried basis).....	98.0 - 101.0 %
pH.....	9.0 - 9.4
Clarity and Color of Solution.....	Passes Test
Chloride (Cl).....	0.014 % max.
Sulfate (SO_4).....	0.036 % max.
Carbonate (CO_3).....	Passes Test
Heavy Metals.....	10 ppm max.
Arsenic (As).....	2 ppm max.

Meets BP/Ph. Eur. chemical specifications as Disodium Phosphate, Anhydrous
Assay (Na_2HPO_4)

(dried basis).....	98.0 - 101.0 %
Appearance of Solution.....	Passes Test
Identification A.....	Passes Test
Identification B.....	Passes Test
Identification C.....	Passes Test
Identification D.....	Passes Test
Reducing Substances.....	Passes Test
Arsenic (As).....	2 ppm max.
Chloride (Cl).....	200 ppm max.
Heavy Metals (as Pb).....	10 ppm max.

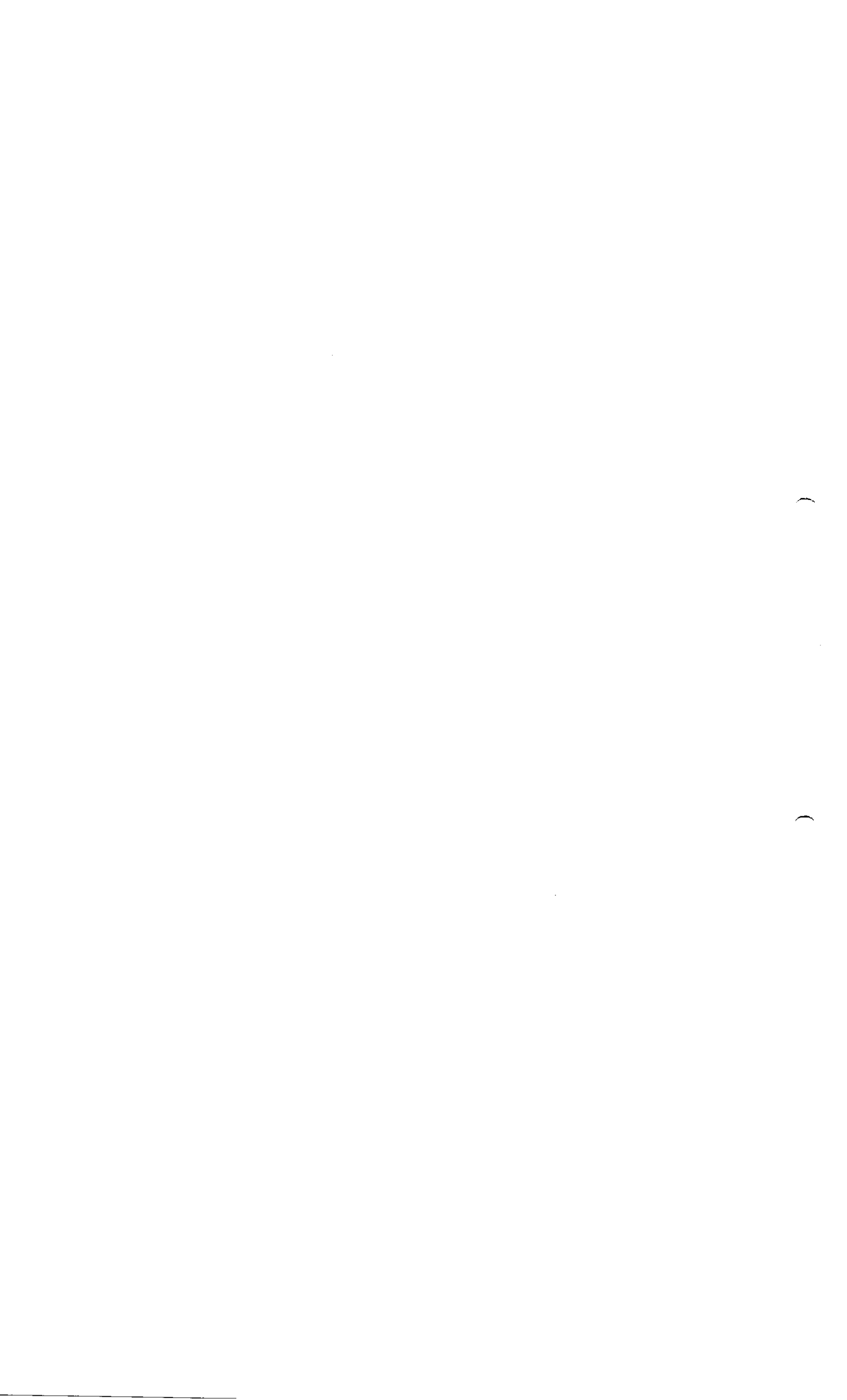
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

26

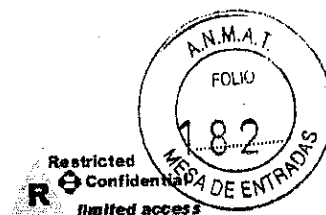
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.25



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.



Iron (Fe).....	20	ppm	max.
Loss on Drying.....	1.0	%	max.
Monosodium Phosphate.....	0.025		max.
Sulfate (SO ₄).....	500	ppm	max.

Bulk Pharmaceutical Chemical

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

27



Figura 7: Certificado de análisis de JT Baker para Fosfato monobásico de potasio

J. T. BAKER
 PRODUCT SPECIFICATIONS

Product No. 3248
 Potassium Phosphate, Monobasic, Crystal, NF
 Multi-Compendial
 Endotoxin Tested

Formula KH_2PO_4

F.W. 138.09

SPECIFICATIONS

GMP Manufactured Product
 Meets M.F. Requirements
 Assay (KH_2PO_4)

(dried basis).....	99.0 - 100.5 %	
Arsenic (As).....	3 ppm max.	
Endotoxin Concentration (2.5 EU/g max.)	Passes Test	
Fluoride (F).....	0.001 % max.	10 ppm
Heavy Metals (as Pb).....	0.002 % max.	20 ppm
Identification.....	Passes Test	
Insoluble Substances.....	0.2 % max.	
Lead (Pb).....	2 ppm max.	
Loss on Drying at 105°C.....	1.0 % max.	
Organic Volatile Impurities (1).....	Conforms to USP/NF	
Solution Test.....	Passes Test	

(1) The manufacturer has assurance, based on knowledge of the manufacturing process and controlled handling, shipping, and storage of the material, that there is no potential for organic volatile impurities to be present as described in the current U.S.P. In this case "unnecessary testing may be avoided".

Meets BP/Ph.Eur. Chemical Specifications
 Assay (KH_2PO_4)

(dried basis).....	99.0 - 100.5 %
Appearance of Solution.....	Passes Test
Arsenic (As).....	2 ppm max.
Chloride (Cl).....	200 ppm max.
Heavy Metals (as Pb).....	10 ppm max.
Identification A.....	Passes Test
Identification B.....	Passes Test
Identification C.....	Passes Test
Iron (Fe).....	10 ppm max.
Loss on Drying at 125 - 130°C.....	2.0 % max.
Reducing Substances.....	Passes Test
pH	4.2 - 4.5
Sulfate (SO_4).....	300 ppm max.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA SAMPOS
 28 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



3.2 Control de producto terminado - Especificaciones

Se llevan a cabo ensayos en el producto farmacéutico para asegurar la esterilidad e inocuidad, para confirmar la identidad y cuantificar la potencia del producto, y para generar una medición de la consistencia del proceso. Las especificaciones para los ensayos de liberación realizadas en el producto terminado se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Especificaciones para los ensayos de liberación en el PT.

Etapa/Ensayo	Especificación	Procedimiento
Granel formulado final		
Esterilidad	Sin crecimiento	CP ^a 9110.001
Contenedor lleno		
Forma	Liofilizado	N/A ^b
Color/Apariencia	Pellet blanco, compacto y cristalino	N/A
Tiempo de reconstitución ^c	≤120 s	CP 9110.696
pH	6.8 - 7.2	PNO ^d 224-388
Humedad ^b	≤2.0%	CP 9110.695
Esterilidad	Sin crecimiento	CP 9110.001
Identidad varicela	Reducción de ≥90% en el título con anticuerpo monoclonal neutralizante, específico para virus de varicela-zóster	CP 9110.551
Titulación infectividad varicela	52,700 - 312,000 UFP ^e /ml	CP 9110.551
Albúmina sérica bovina	≤1 µg/ml ^f	CP 9110.736
Contenedor comercializado		
Identidad del paquete	Información exacta	CP 9110.215

^aCP: Procedimiento de Control

^bN/A: No aplica

^cEl tiempo de reconstitución se basa en el ensayo de restauración.

^dPNO: Procedimiento Normalizado de Operación

^eUFP: Unidades formadoras de placa

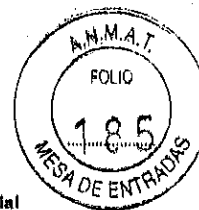
^fLa albúmina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles de BSA medidos en los graneles de vacuna entrantes (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), los factores de dilución de la vacuna a granel para el llenado y el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fanti. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12304

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Restricted
Confidential
Limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

3.3 Procedimientos analíticos

Los ensayos se llevan a cabo en el granel formulado final (FFB), el contenedor lleno y en el contenedor a la venta, a fin de asegurar la seguridad y esterilidad, y para confirmar la identidad y cuantificar la potencia del virus en el producto, así como para proporcionar una medición de la consistencia del proceso. Esta estrategia de ensayo ha sido revisada contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo. Se presenta un resumen del cumplimiento a los lineamientos regulatorios para cada ensayo.

3.3.1 Procedimiento de control 9110.001: Métodos de ensayo de esterilidad

El Procedimiento de Control (CP) 9110.001, ensayo de esterilidad, describe una ensayo de pureza in vitro para la detección de agentes extraños. Este ensayo se usa para asegurar la esterilidad del granel formulado final (FFB) y el contenedor lleno.

Muestras para el ensayo:

Granel formulado final

Contenedor lleno

Referencias y controles:

Controles positivos: Reto para promoción de crecimiento en medios:

Aspergillus niger - Colección de cultivos de tipo americano (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

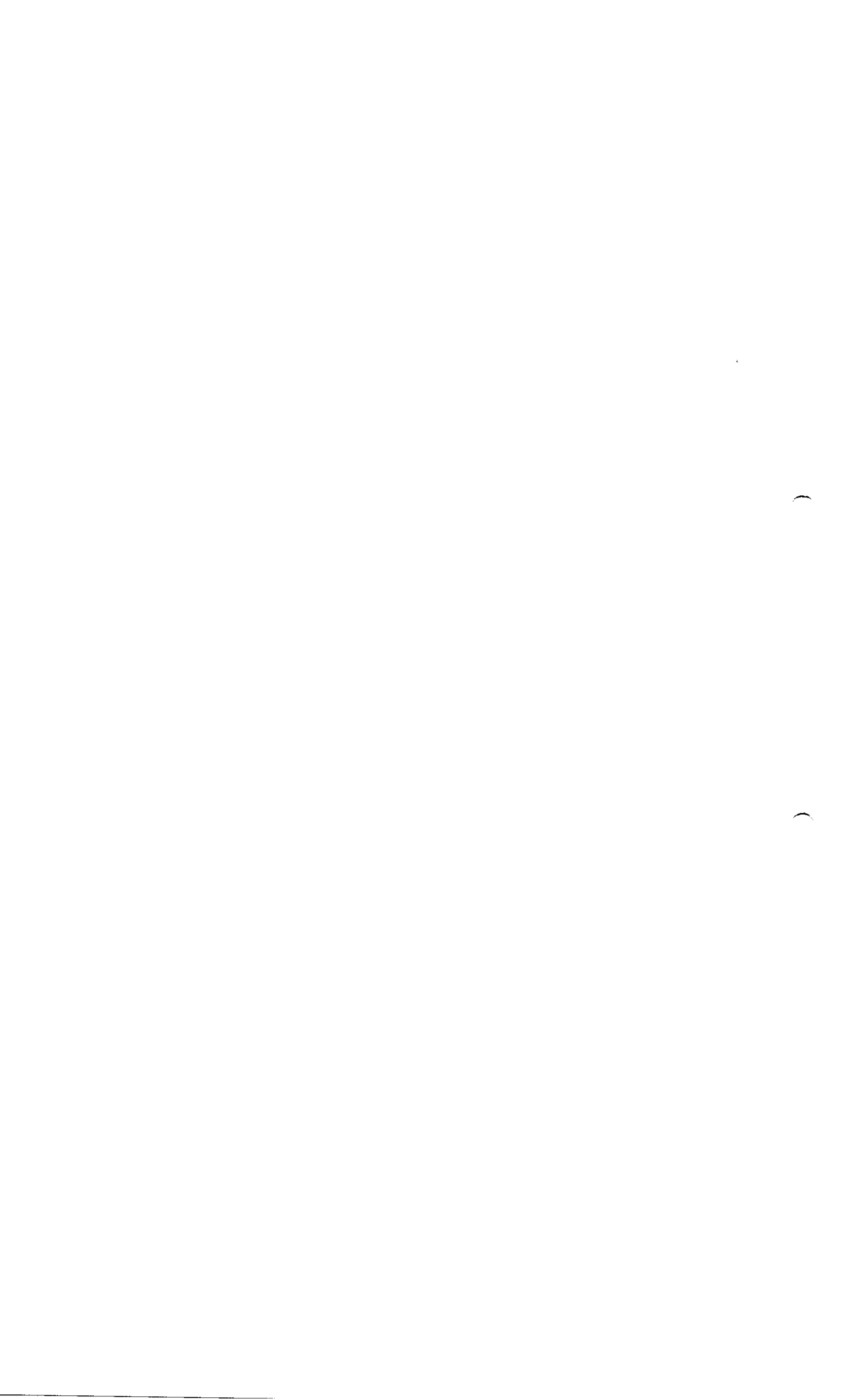
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

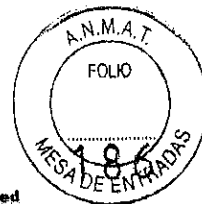
30

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





Restricted
Confidential
limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Procedimiento:

El ensayo de esterilidad para las muestras de vacuna zóster usa un método de ensayo directo. Se transfiere una muestra a 5 o 10 tubos de ensayo (2 ml de muestra/tubo) que contienen 100 ml de medio fluido de tioglicolato y a un número igual de tubos que contienen 100 ml de medio digerido de soya-caseína. Se ensaya un total de 20 ml de muestra de de FFB; y se ensaya el contenido de un total de 40 viales de muestra de reconstituidos. Los tubos que contienen medio fluido de tioglicolato se incuban a 30-35°C, mientras que los tubos que contienen medio digerido de soya-caseína se incuban a 20-25°C. Todos los tubos se observan en busca de turbidez (esto es, crecimiento bacteriano) a los 3-5 días, 7 días y finalmente a los 14 días. Las muestras de los tubos con apariencia turbia, en comparación con los tubos de control negativo, se transfieren a placas de agar para identificar al microorganismo contaminante y se someten a tinción de Gram. Se considera que una muestra de ensayo es satisfactoria para esterilidad si no presenta evidencia de crecimiento microbiano después de una incubación de 14 días.

Para asegurar la capacidad de promoción de crecimiento en el medio de ensayo, el medio fluido de tioglicolato y el medio digerido de soya-caseína se retan con niveles bajos de microorganismos conocidos (≤ 100 unidades formadoras de colonia (u)). Las bacterias se deben recuperar en 3 días; las levaduras y mohos se deben recuperar en 5 días, según se juzgue por las características visibles de crecimiento en los medios de ensayo.

Cumplimiento con regulaciones:

El CP 9110.001 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

CBER PTC: *Puntos a considerar en la caracterización de líneas celulares empleadas para fabricar productos biológicos*, (1993), CBER (Centro para la evaluación e investigación de productos biológicos), FDA: IV.B, Cultivos de producción y ensayos de producto, Manejo de cultivos celulares; V.A, Ensayo de control de calidad, Ensayos para la presencia de bacterias y hongos

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA GECINA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

31





Restricted
Confidential
Limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

CFR: *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 610.12 Esterilidad*

Ph. Eur. *Farmacopea Europea, 2.6.1. Esterilidad*

USP *Farmacopea de los Estados Unidos, <71> Ensayos de esterilidad*

3.3.2 Procedimiento de control 9110.215: Ensayo de identidad del empaque para productos estériles

El Procedimiento de Control (CP) 9110.215, Ensayo de identidad del empaque para productos estériles, describe una ensayo que confirma la exactitud del etiquetado y de la información del empaque para cada lote de contenedores comercializados.

Muestras para el ensayo:

Contenedor comercializado

Procedimiento:

El ensayo de identidad del empaque para productos biológicos consiste en tres fases: verificación de la muestra, formulario de datos del Sistema para Manejo de la Información de Laboratorio (LIMS) y validación de la muestra. Durante la primera fase, se evalúa la exactitud de la información sobre la muestra. La fecha de expiración del lote y la fecha de manufactura para el contenido del vial se verifican, a fin de asegurar que concuerden con la información correspondiente en el Control de Rastreo y Contabilización para Planeación de Manufactura (IMPACT) y con la documentación de ensayo de LIMS. Se verifican los colores y códigos de etiqueta en el extremo del rollo para asegurar que concuerden con las condiciones de almacenamiento señaladas. Durante la segunda fase del procedimiento para ensayo de identidad del empaque, toda la información importante de la etiqueta y la caja se introduce en el sistema LIMS, y después es verificada por un segundo analista. El segundo analista confronta estos datos contra los datos en el sistema IMPACT. Durante la tercera fase, la muestra se valida en el sistema LIMS.

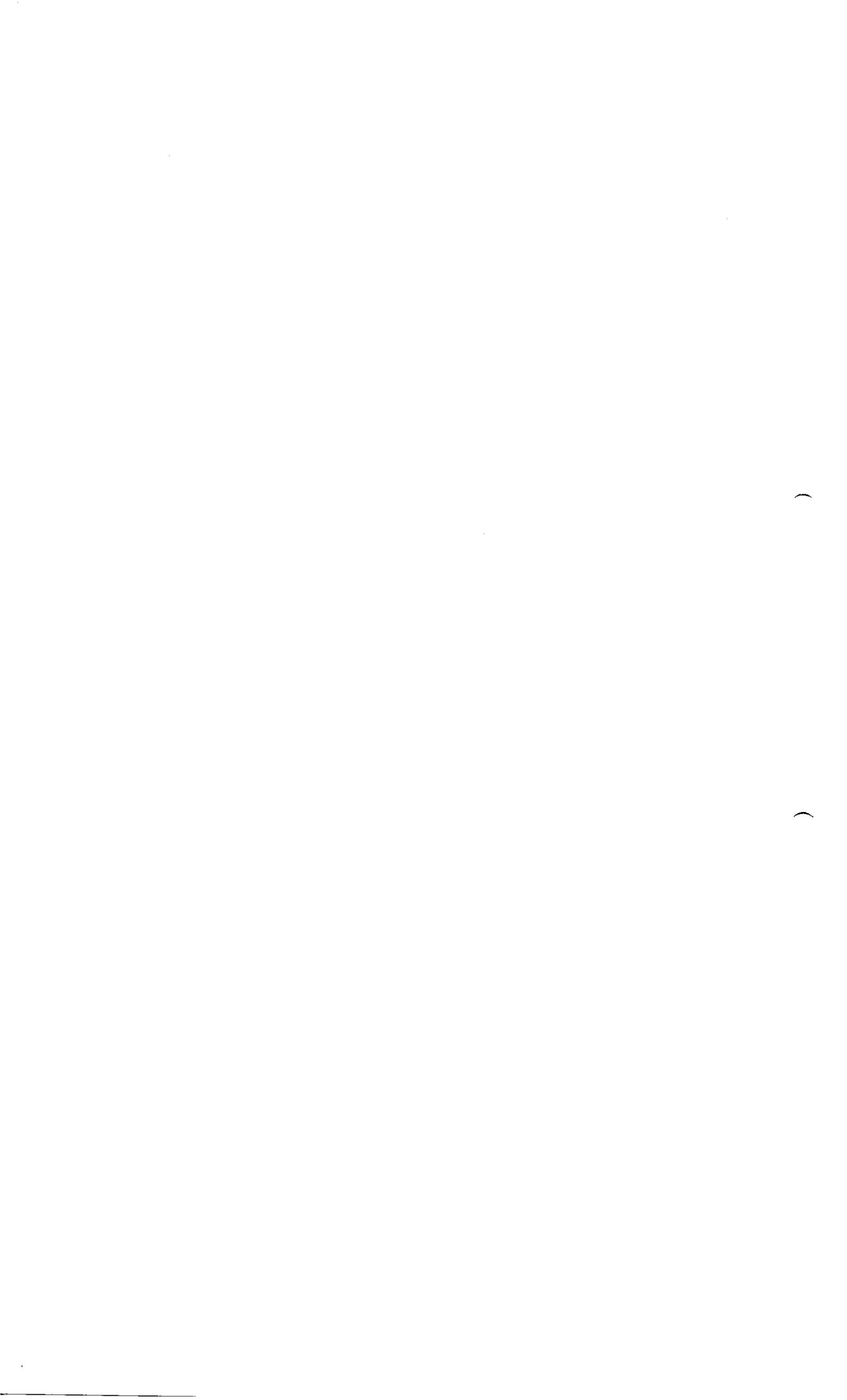
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

32

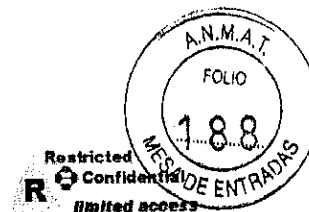
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



Cumplimiento con regulaciones:

El CP 9110.215 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

- CFR *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 610.14*
 Identidad
- Ph. Eur. *Farmacopea Europea, 0153 Vacunas para uso humano*
- USP *Farmacopea de los Estados Unidos, <1041> Productos biológicos*

3.3.3 Procedimiento de control 9110.551: Ensayo de placa para vacuna de varicela en cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control

El Procedimiento de Control (CP) 9110.551, Ensayo de placa para vacuna de varicela en cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control, describe una ensayo para la determinación cuantitativa del ingrediente activo en el contenedor lleno y una ensayo para confirmar la presencia de virus de varicela-zóster vivo (VVZ) en el contenedor lleno.

Muestras para el ensayo:

Contenedor lleno

Referencias y controles:

Referencia: Estándar de referencia, lote 0610246 para todos los lotes de vacuna zóster vertidos a contenedor antes de 2003.

 Estándar de referencia, lote 0500997 para lotes de vacuna zóster vertidos a contenedor a principios de 2003

Control positivo: Dos viales de estándar de referencia, titulados por duplicado, preparados para cada ensayo

Control negativo: Estabilizador PGS (fosfato, gelatina y sacarosa)

Líneas celulares y animales de ensayo:

Línea celular MRC-5 de fibroblastos de pulmón, diploides, macho de ser humano (*Homo sapiens*)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

33



Procedimiento para potencia:

En la ensayo para potencia, las muestras se diluyen e inoculan en platos de cultivo con células MRC-5 establecidas y subconfluentes. Los cultivos infectados se incuban por 7 días, se fijan y tiñen con azul de Coomassie y se examinan microscópicamente para cuantificar el número de placas por plato. Sólo las diluciones de muestra que generan un promedio de 20-80 placas por plato son tomadas en cuenta para el cálculo de la potencia. Los resultados de la ensayo se corrigen para el factor de dilución y el volumen de inóculo, se calibran con respecto al desempeño de un estándar de referencia valorado, y se reportan como unidades formadoras de placa por ml (UFP/ml). Para el ensayo de liberación de cada lote de contenedor lleno, una muestra liofilizada se ensaya de igual manera en 24 ensayos independientes. El título promedio geométrico (GMT) de todos los ensayos réplicas calibradas y válidas se calcula y reporta como la potencia final de la vacuna, expresada como UFP/ml.

Una muestra de contenedor lleno liofilizado (estándar de referencia) se incluye en cada ensayo como control para los cambios en la sensibilidad del sistema de cultivo celular MRC-5 y en la eficiencia de la infección. Dos viales de estándar de referencia se titulan en cada ensayo. El título promedio determinado a partir de ambos viales debe caer dentro de los límites de control predeterminados (por ejemplo, 2 sigmas) para asegurar una sensibilidad aceptable para la infección por VVZ dentro de cada ensayo de potencia. Para cada ensayo, la proporción del valor asignado del estándar de referencia respecto al valor observado del estándar de referencia se usa para calibrar la potencia de la muestra y normalizar las variaciones en la sensibilidad del ensayo entre los ensayos. Cada lote de estándar de referencia preparado para uso en este ensayo se califica usando un ensayo paralelo y se calibra respecto a un estándar de referencia existente, de acuerdo con un procedimiento aprobado.

Un resultado aprobatorio para un ensayo de liberación es un título promedio geométrico (GMT) entre 52,700 y 312,000 U/ml, obtenido de un mínimo de 16 ensayos independientes en cada lote de producto farmacéutico. No debe observarse evidencia de efecto citopático (CPE) en ninguno de los cultivos de control negativo sin infectar.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

34

MARI. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 61.528



Conclusión:

La certificación para esterilidad de las muestras de granel formulado final de vacuna zóster fue satisfactoria. El ensayo satisfizo los criterios para ausencia de propiedades de bacteriostasis y fungistasis en el sistema de ensayo, como se describe en la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*. En consecuencia, las muestras de granel formulado final de vacuna zóster están certificadas y validadas para la ensayo en CP 9110.001. Las muestras de contenedor lleno de vacuna zóster también se consideraron como certificadas y validadas para la ensayo en CP 9110.001, en el entendido de que son químicamente equivalentes a las muestras de granel formulado final.

4.2 Procedimiento de Control 9110.215: Ensayo de Identidad del empaque para productos estériles

El Procedimiento de Control (CP) 9110.215 describe una ensayo para confirmar la exactitud de las etiquetas y de la información en el empaque para cada lote de contenedores comercializados.

Los parámetros típicos de validación y calificación no se pueden aplicar a este ensayo significativamente. En consecuencia, este CP se revisó contra requerimientos y lineamientos de todo el mundo, y se encontró que cumple con el Título 21 del *Código de Regulaciones Federales de EE.UU.*, Parte 610, Sección 14 (21 CFR 610.14); la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*, 0153 Vacunas para uso humano; y la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, <1041> Productos biológicos.

Conclusión:

Se considera que las muestras de contenedor comercializado son muestras aceptables para la evaluación mediante el CP 9110.215. Este CP cumple con los requerimientos regulatorios listados en el *Título 21 del Código de Regulaciones Federales 610.14*.

4.3 Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo en placa para vacuna de varicela, en cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control

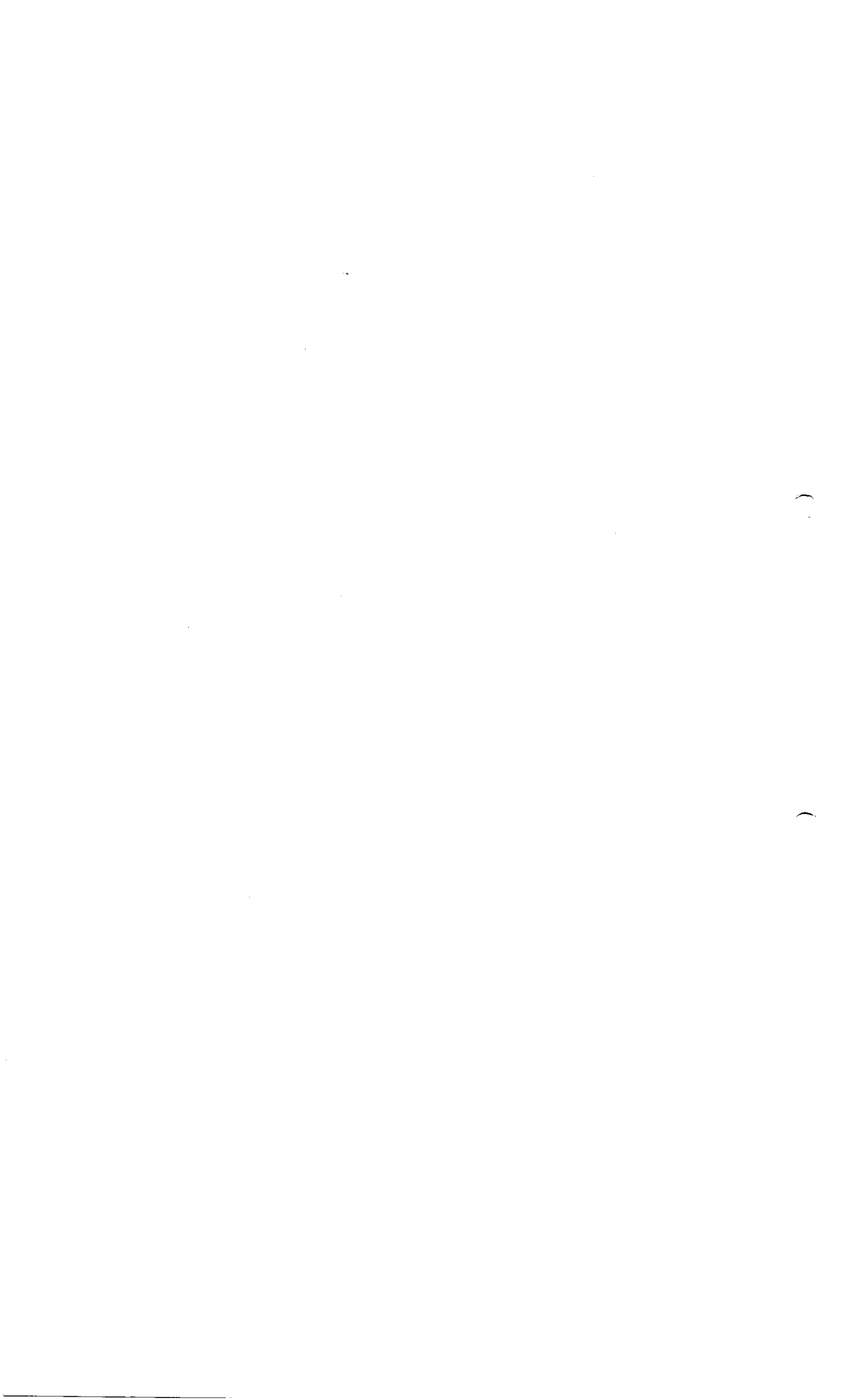
El Procedimiento de Control (CP) 9110.215 describe una ensayo para la identificación y determinación cuantitativa del ingrediente activo. Este ensayo se usa para determinar la potencia y confirmar la identidad del virus de varicela-zóster vivo (VVZ).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FARM. MARIA GEOLIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Procedimiento para la identidad:

La identidad del VVZ en las muestras se establece por incubación durante 55-65 minutos a 20-25°C con un anticuerpo monoclonal neutralizante específico para VVZ, y mediante la posterior aplicación del ensayo de potencia. A fin de aprobar el ensayo para identidad, debe haber una reducción de $\geq 90\%$ en el número de placas observadas en presencia del anticuerpo neutralizante específico para VVZ, en comparación con las muestras de control probadas en ausencia de este anticuerpo. En el caso de la muestra de control sin neutralizar que no contiene anticuerpo específico para el VVZ, debe observarse un número promedio mínimo de 15 placas por plato en la muestra más diluida.

Cumplimiento con regulaciones:

El CP 9110.551 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

CFR	<i>Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 600.3(s)</i>
	Definiciones
	<i>Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 610.10</i>
	Potencia
	<i>Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 610.14</i>
	Identidad

3.3.4 Procedimiento de control 9110.695: Determinación de humedad mediante el método de titulación coulométrica de Karl Fischer

El Procedimiento de Control (CP) 9110.695, Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fischer, describe un ensayo que mide el contenido de humedad en contenedores llenos. Este ensayo emplea el método que se describe en la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, <921>, Determinación de agua, Método Ic (Titulación coulométrica).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FARM. MARTA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Muestras para el ensayo:

Contenedor lleno

Referencias y controles:

Control positivo: Antes de probar las muestras, se ensaya una muestra de adecuabilidad del sistema (2 µl de agua) como control del instrumento.

Procedimiento:

Si se cumplen los criterios para adecuabilidad del sistema, la muestra se añade a una solución para vaso de titulación, y se determina el peso de la muestra. El instrumento determina el peso del agua presente en la muestra. El resultado se expresa como el contenido porcentual de humedad en la muestra. Para aprobar, el valor de humedad promedio de la ensayo de tres muestras de contenedor lleno debe ser $\leq 2.0\%$.

Cumplimiento a los lineamientos:

El CP 9110.695 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

CFR *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Capítulo I, 610.13(a) (1),*
Pureza, Ensayo para humedad residual

Ph. Eur. *Farmacopea Europea, 2.5.12, Agua: Determinación semi-micro*
Farmacopea Europea, 0153 Vacunas para uso humano

USP *Farmacopea de los Estados Unidos, <921> Determinación de agua*

3.3.5 Procedimiento de control 9110.696: Reconstitución de productos biológicos liofilizados

El Procedimiento de Control (CP) 9110.696, Reconstitucion de productos biológicos liofilizados, describe una ensayo que se usa para medir el tiempo de reconstitución del producto farmacéutico en el contenedor lleno. La muestra liofilizada se mide para asegurar que el producto farmacéutico liofilizado

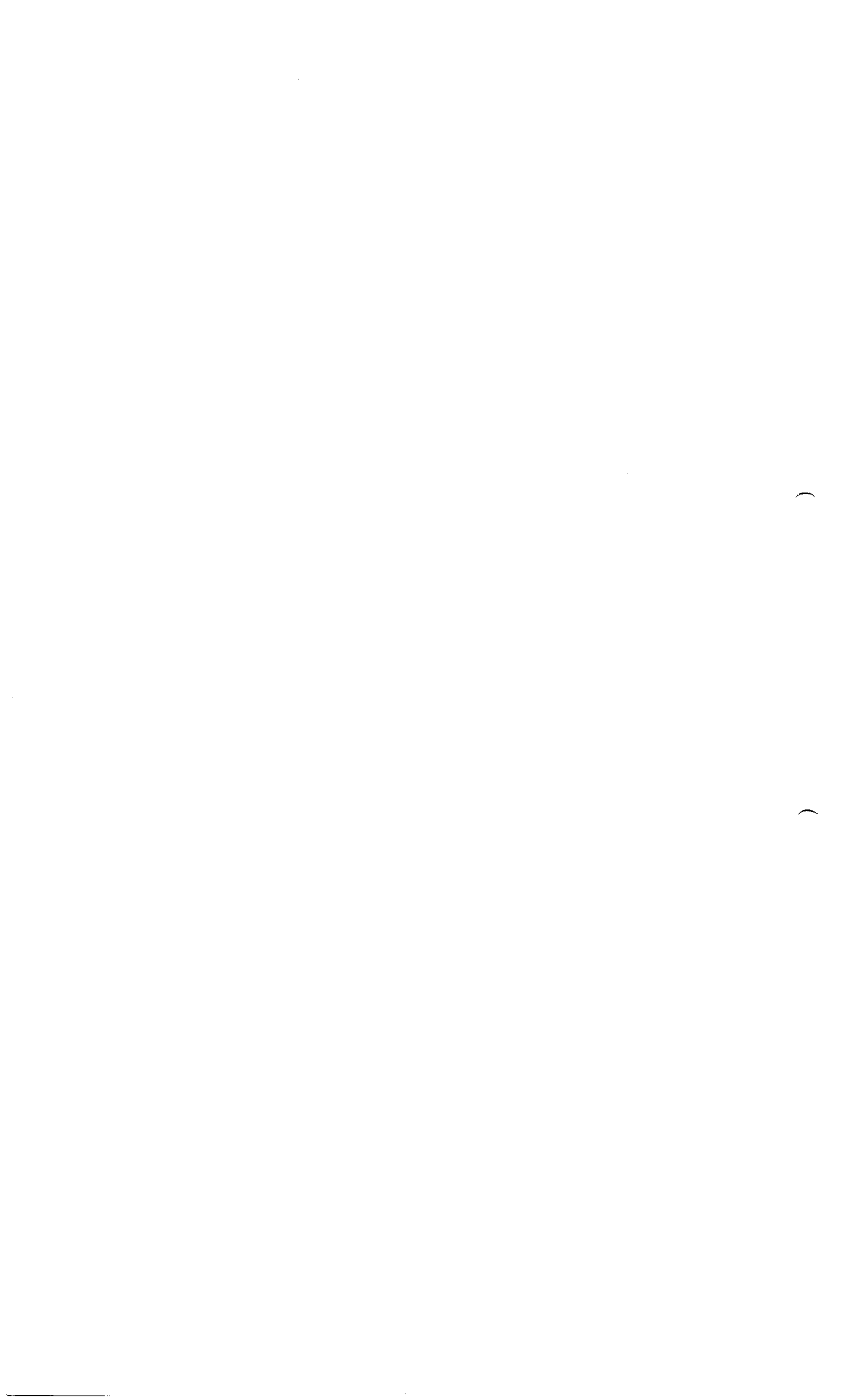
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

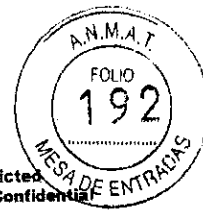
36

Famtl. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





Restricted
Confidential
limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

se disuelva después de la reconstitución con un diluyente estéril. El ensayo de restauración se usa como medida cualitativa de la aceptabilidad del producto.

Muestras para el ensayo:

Contenedor lleno

Procedimiento:

El procedimiento consiste en añadir diluyente estéril al vial de muestra y en agitar el vial a una velocidad de tres o cuatro levantamientos por segundo, con una amplitud de aproximadamente 12 pulgadas, durante 5 segundos. Se observa el vial y la agitación se repite, de ser necesario, hasta que el vial esté exento de material sin disolver y el polvo se haya dispersado uniformemente. La muestra de ensayo se considera satisfactoria cuando el tiempo de reconstitución es ≤ 120 segundos.

Cumplimiento con regulaciones

El CP 9110.696 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

Ph. Eur. *Farmacopea Europea*, 0153 Vacunas para uso humano

USP *Farmacopea de los Estados Unidos*, <1> Inyecciones, Soluciones Reconstituidas

3.3.6 Procedimiento de control 9110.736: Cuantificación de albúmina sérica bovina residual en vacunas a granel de virus vivo por inmunoensayo enzimático

El Procedimiento de Control (CP) 9110.736, Cuantificación de albúmina sérica bovina residual en vacunas a granel de virus vivo por inmunoensayo enzimático, describe una ensayo para impurezas derivadas del proceso. Esta ensayo cuantifica la cantidad de albúmina sérica bovina (BSA) residual en muestras de granel final y confirma la eliminación de residuos de los procesos de cultivo celular. El ensayo y su cumplimiento a los lineamientos se describen en principio activo de esta monografía. Este ensayo se lleva a cabo en granel final. La concentración de albúmina sérica bovina en un lote de contenedores llenos después de la reconstitución se calcula a partir de la concentración y volumen medidos de albúmina sérica bovina de cada uno de los lotes de granel final entrantes y después se

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.523

37



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

ajusta para explicar el volumen adicional contribuido por la vacuna liofilizada al volumen de reconstitución total.

3.3.7 Procedimiento Normalizado de Operación 224-388: Operación del medidor de pH Accumet AB15.

El Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 224-388, Operación del medidor de pH Accumet AB15, describe una ensayo que mide el pH del contenedor lleno .

Muestras para el ensayo:

Contenedor lleno

Referencias y controles:

Referencia: Se usan búfferes estándar de pH conocido para la calibración del instrumento.

Procedimiento:

El medidor de pH usa un electrodo para medir el pH de los materiales de ensayo. La referencia y los electrodos para medición del pH están contenidos dentro de un mismo alojamiento. Después de la preparación de los electrodos y la calibración del medidor de pH, se mide el pH de la muestra de ensayo. El electrodo se coloca dentro de la solución de muestra perfectamente mezclada, y se proporciona agitación moderada. Cuando el medidor detecta que la lectura se ha estabilizado, aparece el icono de "estable" bajo la lectura. El pH de la muestra se registra en ese momento. El pH del contenedor lleno con vacuna zóster se debe situar entre 6.8 y 7.2 para ser aprobado.

Cumplimiento a los lineamientos:

El PNP 224-388 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios de todo el mundo, y es consistente con:

Ph. Eur. *Farmacopea Europea*, 2.2.3, Determinación potenciométrica de pH

USP *Farmacopea de los Estados Unidos*, <791> pH

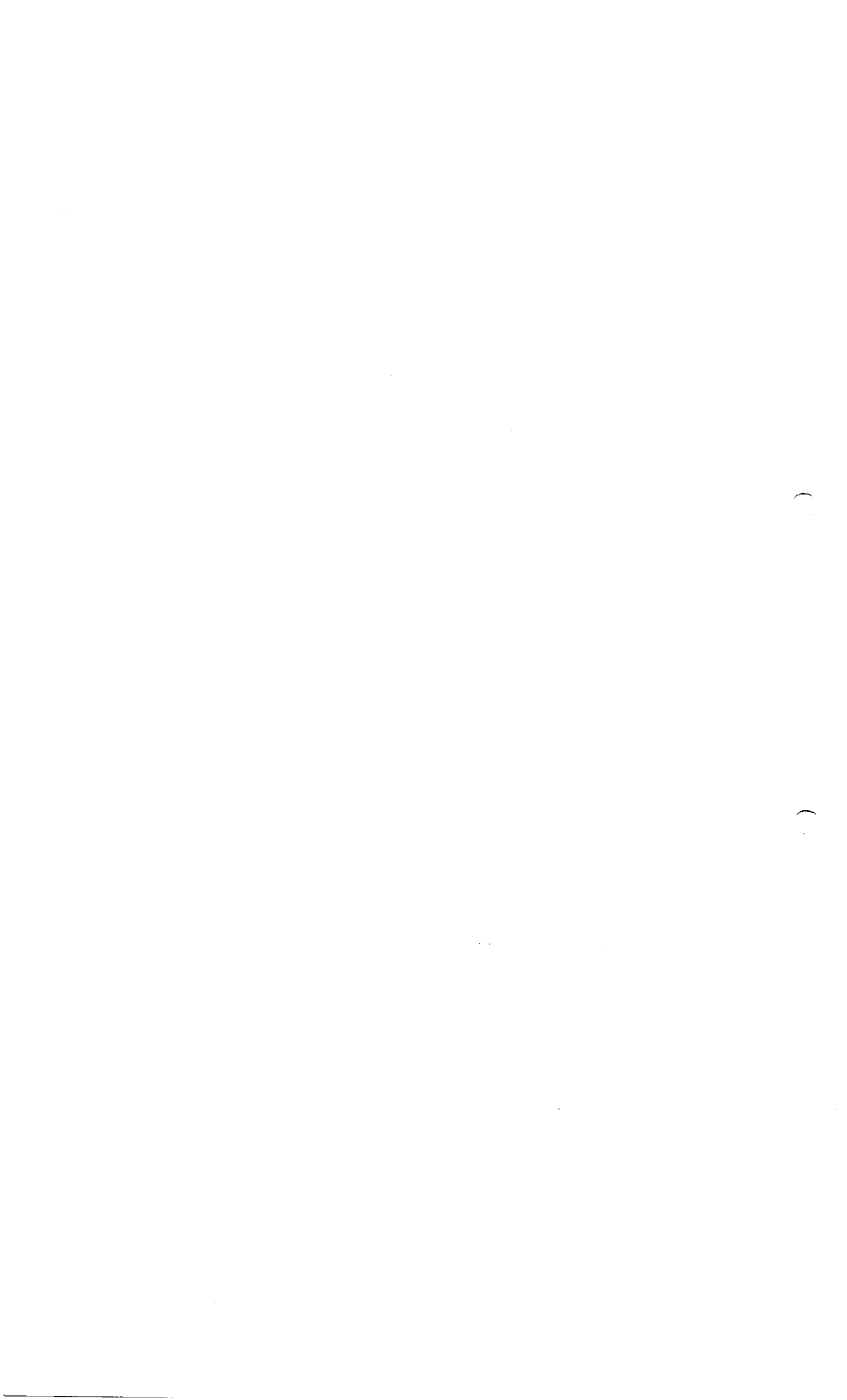
38

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Marta MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

En esta sección se describen los estudios de validación y calificación realizados para los ensayos de rutina que se usan para ensayar el granel formulado final (FFB) de vacuna zóster, el contenedor lleno y los lotes de contenedor comercializados.

4.1 Procedimiento de control 9110.001: Métodos de ensayo de esterilidad

El Procedimiento de Control (CP) 9110.001 describe una ensayo de esterilidad para el granel formulado final (FFB) y el contenedor lleno.

La certificación de las muestras para ensayo en este ensayo consiste en realizar ensayos de bacteriostasis y fungistasis en el sistema de ensayo. Los ensayos de bacteriostasis y fungistasis se llevaron a cabo en granel formulado final, de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) 223-270, Certificación de ensayo de esterilidad.

En la Tabla 13 se proporciona un resumen de los parámetros evaluados, los criterios de aceptación y los resultados.

Tabla 13: Resumen de la Certificación para el Procedimiento de Control 9110.001: Métodos de ensayo de esterilidad

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultados obtenidos
Selectividad y sensibilidad	Crecimiento de retos bacterianos (10-100 u ^a inóculo) en 3 días.	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) - en 3 días <i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 11437) - en 3 días
	Crecimiento de retos fúngicos (10-100 u inóculo) en 5 días.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027) - en 3 días <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538) - en 3 días <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) - en 3 días <i>Aspergillus niger</i> (ATCC 16404) - en 3 días

^au: Unidades formadoras de colonia

Selectividad:

El procedimiento de certificación mide la selectividad al asegurar que un rango amplio de organismos con diferentes requerimientos de crecimiento se pueda recuperar en 3 días para las cuatro especies de bacterias y en 5 días para la levadura y moho. Los organismos de ensayo representan un bacilo grampositivo, formador de esporas, aerobio (*Bacillus subtilis*); un bacilo grampositivo, formador de esporas, anaerobio (*Clostridium sporogenes*); un bacilo gramnegativo aerobio (*Pseudomonas*

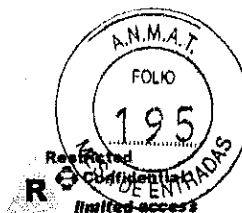
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.545





aeruginosa); un coco grampositivo aerobio (*Staphylococcus aureus*); una levadura (*Candida albicans*); y un mohó (*Aspergillus niger*) Tabla 14.

Sensibilidad:

El ensayo de bacteriostasis y fungistasis midió la capacidad del ensayo para detectar microorganismos conocidos a niveles entre 10 y 100 unidades formadoras de colonia (u) a tiempos de incubación máximos de 3 días para las bacterias y de 5 días para la levadura y mohó. Estos tiempos de incubación son de 9 a 11 días más cortos que en la ensayo de liberación normal de 14 días. Tabla 14.

Tabla 14: Resumen de los criterios y resultados para la ensayo de bacteriostasis y fungistasis: Certificación de la muestra para el Procedimiento de Control 9110.001: Métodos de ensayo de esterilidad

Organismo	Inóculo 10-100 u ^a		Recuperación del crecimiento	
	Fluido tioglicolato	Medio digerido soya-caseína	Requerimiento	Real
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC ^b 6633)	X ^c	X	En 3 días	3 días
<i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC 11437)	X	N/A ^d	En 3 días	3 días
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)	X	N/A	En 3 días	3 días
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538)	X	N/A	En 3 días	3 días
<i>Candida albicans</i> (ATCC 10231)	N/A	X	En 5 días	3 días
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC 16404)	N/A	X	En 5 días	3 días

^au: Unidades formadoras de colonia

^bATCC: Colección de Cultivo de Tipo Americano

^cX: Indica que la ensayo es necesaria para el organismo denotado en el medio de ensayo indicado.

^dN/A: Indica que la ensayo no es necesaria para el organismo denotado en el medio indicado.

Todos los medios de cultivos empleados para realizar la ensayo de bacteriostasis y fungistasis y el ensayo de esterilidad para liberación, se ensayan para promoción del crecimiento con números bajos de organismos (<100 u) antes de usarse. El ensayo de promoción de crecimiento asegura que se usen medios con la sensibilidad para detectar números bajos de organismos en todos los ensayos de liberación.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

40⁰ M⁰. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

(

)



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

La validación de este ensayo se llevó a cabo usando muestras que contenían virus varicela-zóster. En la sección principio activo de la presente monografía se encuentra una descripción de esta validación de ensayo y los resultados.

4.3.1 Equivalencia del contenedor lleno con vacuna zóster y el contenedor lleno con VARIVAX™

El contenedor lleno con vacuna zóster (formulada para congelación) se calificó en este ensayo al demostrar su equivalencia con el contenedor lleno de VARIVAX™ (formulada para congelación). Ambos contenedores se llenan con vacuna a granel que contiene virus de varicela zóster (VVZ), fabricada usando el Proceso de Producción de 1998, que es el proceso para el cual se tiene licencia vigente.

4.3.2 Calificación del contenedor lleno con VARIVAX™ en el Procedimiento de Control 9110.551

En la Tabla 15 se muestra un resumen de los resultados de calificación para el contenedor lleno con VARIVAX™. Los parámetros de ensayo abordados fueron precisión y repetibilidad. La exactitud, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ), linealidad, rango, especificidad, resistencia y robustez no se evaluaron durante esta validación de ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

42 Firm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51525



Tabla 15: Resumen de los parámetros evaluados durante la cuantificación de la muestra de VARIVAX™ para el Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo en placa para vacuna de varicela, en cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control

Parámetro de calificación	Criterio de aceptación	Resultado exacto
Precisión (Variabilidad inter-ensayo)	La DER ^a de las 20 potencias corregidas de estándar de referencia (cada una el promedio de tres viales para dicha corrida del ensayo) debe ser <30%. Este criterio tiene un poder estadístico de 0.80 para detectar un aumento del 40% en la DER global del ensayo para dicho tipo de muestra.	DER = 27.9%
Repetibilidad (Variabilidad intra-ensayo)	La DER del ensayo (vial a vial) y del lote al interior de la fuente debe ser menor al 14%. Este criterio tiene una potencia estadística de 0.80 para detectar un aumento de la DER de vial a vial mayor al 30% para el tipo de lote o de muestra.	DER = 16.4%. Este valor rebasa el criterio de <14% que se definió en el protocolo. Sin embargo, este criterio se basó en nuestra experiencia con el proceso de producción previo a 1998 de material que contenía varicela y puede ser inadecuado, puesto que se han observado diferencias en el comportamiento cuando los dos tipos de muestras se probaron concurrentemente. No obstante, la experiencia continua con material de VARIVAX™, extraída de un estudio de calibración de estándar de referencia, muestra estimados consistentemente aceptables para la precisión y repetibilidad. Con base en todas las experiencias con VARIVAX™ en la ensayo de potencia para varicela, consideramos que este tipo de muestra está calificado para la ensayo en el Procedimiento de Control 9110.551.

^aDER: Desviación estándar relativa

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARI CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

43



4.3.3 Conclusión

El contenedor lleno de vacuna zóster está calificado para la ensayo en el CP 9110.551 debido a su equivalencia con el contenedor lleno de VARIVAX™ al probarse usando los procedimientos descritos en el CP. El contenedor lleno de vacuna zóster y el contenedor lleno con VARIVAX™ son derivados del mismo producto intermedio de la vacuna a granel, ambos productos se vierten y reconstituyen en volúmenes idénticos (0,7 ml) para la ensayo, y ambos se diluyen para alcanzar niveles de potencia similares durante la titulación de infectividad. Así mismo, se observaron efectos de dilución y variaciones de raíz similares en el ensayo usando un amplio rango de potencias para el virus de varicela zóster. Debido a estos factores, se considera que los contenedores llenos con vacuna zóster y llenos con VARIVAX™ tienen una matriz equivalente cuando se ensayan usando los procedimientos descritos en el Procedimiento de Control 9110.551.

4.4 Procedimiento de Control 9110.695: Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fischer

El Procedimiento de Control (CP) 9110.695 describe una ensayo que mide el contenido de humedad en contenedores llenos. La ensayo emplea el método de titulación coulométrica de Karl Fischer que se describe en la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, <921>, Método para determinación de agua (Titulación Coulométrica).

Validación del ensayo:

Este ensayo se validó usando M-M-R™¹ con material de contenedor lleno de albúmina sérica humana (HSA). Los parámetros de ensayo abordados durante la validación fueron selectividad, precisión de la medición, precisión del método, linealidad/recuperación, exactitud, límite de cuantificación (LOQ) y repetibilidad. El límite de detección (LOD), el rango, la especificidad y la robustez no se evaluaron durante esta validación de ensayo. En la Tabla 16 se presenta un resumen con los parámetros de ensayo evaluados, los criterios de aceptación y los resultados de la validación.

¹M-M-R es una marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU. y es una vacuna trivalente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

44

FAMILIA MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Tabla 16: Resumen de los parámetros de ensayo, criterios de aceptación y resultados de la validación del Procedimiento de Control 9110.695: Determinación de humedad por el método de titulación coulométrica de Karl Fischer, usando M-M-R™ II con Albúmina Sérica Humana

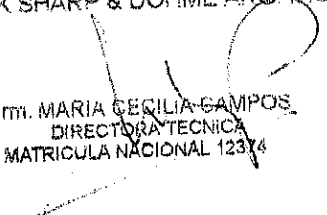
Parámetro de validación	Criterio de aceptación	Resultado de la validación
Selectividad	El tiempo de extracción óptimo determinado como el punto que permite la extracción de la cantidad de agua de la muestra, sin interferencias atmosféricas	A un nivel de 500-µg de agua, el mínimo sugerido en la USP ^a , la humedad recuperada de la atmósfera del vaso no afectó la exactitud del método durante el periodo de extracción evaluado de 0-1.5 min.
Precisión de la medición (Instrumento)	DER ^b ≤ 5%	DER = 4.8%
Precisión del método (Ensayo)	DER ≤ 20%	DER = 17.6%
Linealidad/Recuperación	El coeficiente de correlación (r) y la pendiente en el rango de la masa de muestra empleada para la cuantificación de humedad. Pendiente entre 0.75 y 1.25. El coeficiente de correlación (r) debe ser >0.9	Pendiente = 0.7381 ^c r = 0.95
Exactitud	La recuperación promedio porcentual en todos los niveles debe ser de 100 ± 25%.	Todos los niveles dentro de ±25%
Límite de cuantificación (LOQ)	El nivel más bajo de masa de muestra que da por resultado una DER ≤ 25% y cumple los criterios de aceptación para exactitud.	Tamaño de muestra de 27-mg
Repetibilidad	La diferencia en resultados promedio entre los analistas debe situarse en ±25% del límite de la especificación para el tamaño de muestra del 100% (esto es, diferencia ≤ 0.75% para una especificación de ≤ 3.0%).	La diferencia en los resultados promedio fue de una humedad de 0.04 a 0.14%.

^aUSP: Farmacopea de los Estados Unidos

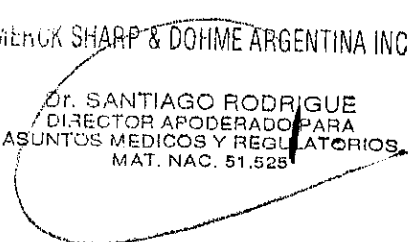
^bDER: Desviación estándar relativa

^cLa menor desviación en la pendiente respecto al criterio (0.74 versus 0.75) fue aceptada después de una investigación.

MERCK SHARP & DOHME ARG-INC


 Fanni MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


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

