

**Tabla 31: Resultados de la ensayo de liberación en lotes para validación de proceso de 2004**

Etapal/Ensayo	Especificación	Procedimiento	Resultados para el lote	
			0650859	0650860
<b>Granel formulado final</b>				
Estерilidad	Sin crecimiento	CP <sup>a</sup> 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
<b>Contenedor lleno</b>				
Forma	Liofilizado	N/A <sup>b</sup>	Liofilizado	Liofilizado
Color/Apariencia	Pellet blanco compacto, cristalino	N/A	Pellet blanco, compacto, cristalino	Pellet blanco, compacto, cristalino
Tiempo de reconstitución <sup>c</sup>	≤120 s	CP 9110.696	5 s	10 s
pH	6.8-7.2	PNO <sup>d</sup> 224-388	6.8	6.7 <sup>e</sup>
Humedad	≤2.0%	CP 9110.695	1.3%	1.1%
Estерilidad	Sin crecimiento	CP 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Identidad varicela	Reducción de ≥90% en el título con fluido de ascitis específico anti-varicela	CP 9110.551	Reducción ≥90% en el título	Reducción ≥90% en el título
Titración de infectividad de varicela	70,900-312,000 UFP/ml <sup>f</sup>	CP 9110.551	155,000 UFP/ml <sup>f</sup>	163,000 UFP/ml <sup>f</sup>

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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

FAM. MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 10374



**Tabla 31 (Cont.): Resultados de la ensayo de liberación en lotes para validación de proceso de 2004**

Etapa/Ensayo	Especificación	Procedimiento	Resultados para el lote		
			0650859	0650860	0650861
<b>Contenedor lleno (Cont.)</b>					
Seguridad general - Cobayo	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	9110.002	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"
Seguridad general - Ratón	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	9110.002	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte o pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"
Albúmina sérica bovina	≤1 µg/ml	Por cálculo <sup>a</sup>	0.7 µg/ml	0.6 µg/ml	0.6 µg/ml

<sup>a</sup>CP: Procedimiento de control

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

<sup>c</sup>Tiempo de reconstrucción basado en el ensayo de restauración

<sup>d</sup>NO: Procedimiento normalizado de operación

<sup>e</sup>Se llevó a cabo una investigación de este resultado, y se identificó que el pH de la vacuna a granel entrante fue la causa definitiva de este resultado fuera de la especificación (OOS). Se determinó que la ensayo de laboratorio no fue la causa del resultado fuera de la especificación. La formulación, llenado y liofilización se llevaron a cabo según lo planeado y se determinó que no fueron las causas de los resultados de pH fuera de la especificación. A este lote para validación del proceso se asignó un estado de aprobado debido a que el proceso de formulación, llenado y la liofilización se llevaron a cabo según lo designado.

<sup>f</sup>UFP: Unidades formadoras de placa

<sup>g</sup>Después de terminar la validación del proceso, la especificación mínima de potencia para liberación se revisó a partir de 70,900 UFP/ml hasta 52,700 UFP/ml. Los datos de potencia de los lotes de validación se evaluaron contra la nueva especificación. La especificación original de potencia para validación se basó en una estrategia cruzada de ensayo de lote. La especificación final de potencia se basa en una estrategia de ensayo de la última charola. La evaluación de los resultados de potencia para validación tomó en cuenta únicamente resultados de ensayo de la última bandeja, a fin de concordar con la metodología de ensayo revisada

<sup>h</sup>La albúmina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel liberada, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

Faith MARIA DE CILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





**Tabla 32: Resultados de la ensayo de liberación en lotes de consistencia clínica ProQuad™**

Etapas/Ensayo	Especificación	Procedimiento	Resultados para el lote	
			0501015	0501016
<b>Granel formulado final</b>				
Esterilidad	Sin crecimiento	CP <sup>b</sup> 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Ensayo de neomicina	<32 µg/ml neomicina	CP 9110.046	<32 µg/ml neomicina	<32 µg/ml neomicina
<b>Contenedor lleno</b>				
Forma	Liofilizado	N/A <sup>c</sup>	Liofilizado	Liofilizado
Color/Apariencia	Porción cristalina, compacta, ligeramente amarilla	N/A	Porción cristalina, compacta, ligeramente amarilla	Porción cristalina, compacta, ligeramente amarilla
Tiempo de reconstitución <sup>d</sup>	≤120 s	CP 9110.696	10 s	30 s
pH	6.8-7.4	PNO <sup>e</sup> 160-I-106 <sup>f</sup>	7.0	7.0
Humedad	≤3.0%	CP 9110.685	1.4%	1.3%
Esterilidad	Sin crecimiento	CP 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Identidad varicela <sup>g</sup>	Reducción de ≥90% en el título con fluido de asclitis específico anti-varicela	CP 9110.551	Reducción de ≥90% en el título	Reducción ≥90% en el título
Titulación de infectividad de varicela <sup>h</sup>	Para información <sup>i</sup>	CP 9110.551	50,000 UFP/ml <sup>k</sup>	107,000 UFP/ml <sup>k</sup>
Seguridad general - cobayos	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	CP 9110.002	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"
Seguridad general - Ratón	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	CP 9110.002	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"	Sin muerte, pérdida de peso o respuesta "no específica para o esperada de un producto"

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



**Tabla 32 (Cont.): Resultados de la ensayo de liberación en lotes<sup>a</sup> de consistencia clínica ProQuad™**

Etapa/Ensayo	Especificación	Procedimiento	Resultados para el lote	
			0501015	0501016
<b>Contenedor lleno (Cont.)</b>				
Albumina sérica bovina	<1 µg/ml <sup>b</sup>	Por cálculo <sup>c</sup>	0.9 µg/ml	0.6 µg/ml

<sup>a</sup>Los resultados de potencia para sarampión, paperas y rubéola se proporcionan en un reporte léonico [Ref. 3.3.12].

<sup>b</sup>CF: Procedimiento de control

<sup>c</sup>NA: No aplica

<sup>d</sup>Tiempo de reconstitución basado en el ensayo de restauración

<sup>e</sup>PNO: Procedimiento no normalizado de operación

<sup>f</sup>Subsecuentemente identificado como Procedimiento normalizado de operación 224-388.

<sup>g</sup>Los resultados para potencia de varicela reflejan la corrección para la combinación anti-sarampión y anti-paperas usada durante la ensayo y la recalibración para explicar las diferencias de sesgo de dilución entre la muestra de ProQuad™ y el estándar empleado para la ensayo; los resultados corrigidos y recalibrados se expresan como dosis log UFP0.5 ml.

<sup>h</sup>La especificación para potencia de varicela se muestra aquí como "sólo para información", debido a que la especificación original se estableció antes de: (a) instituir un factor para corregir las pérdidas de potencia debidas a incubación de suero anti-sarampión, anti-paperas y anti-rubeola durante la ensayo, (b) instituir un procedimiento de recalibración para explicar las diferencias de sesgo de dilución entre la muestra de ProQuad™ y el estándar usado para la ensayo, y (c) iniciar la práctica de expresar los resultados de la potencia en escala logarítmica.

<sup>i</sup>UFP: Unidades formadoras de placa

<sup>j</sup>Los valores de potencia para ProQuad™ se reportan en UFP0.5 ml log. Este número fue una conversión del valor original ProQuad™ de 4.40 UFP0.5 ml log.

<sup>k</sup>Los valores de potencia para ProQuad™ se reportan en UFP0.5 ml log. Este número fue una conversión del valor original ProQuad™ de 4.61 UFP0.5 ml log.

<sup>l</sup>Los valores de potencia para ProQuad™ se reportan en UFP0.5 ml log. Este número fue una conversión del valor original ProQuad™ de 4.73 UFP0.5 ml log.

<sup>m</sup>Refleja la especificación al momento de la manufactura del lote: la especificación se modificó subsecuentemente a ≤1 µg/ml.

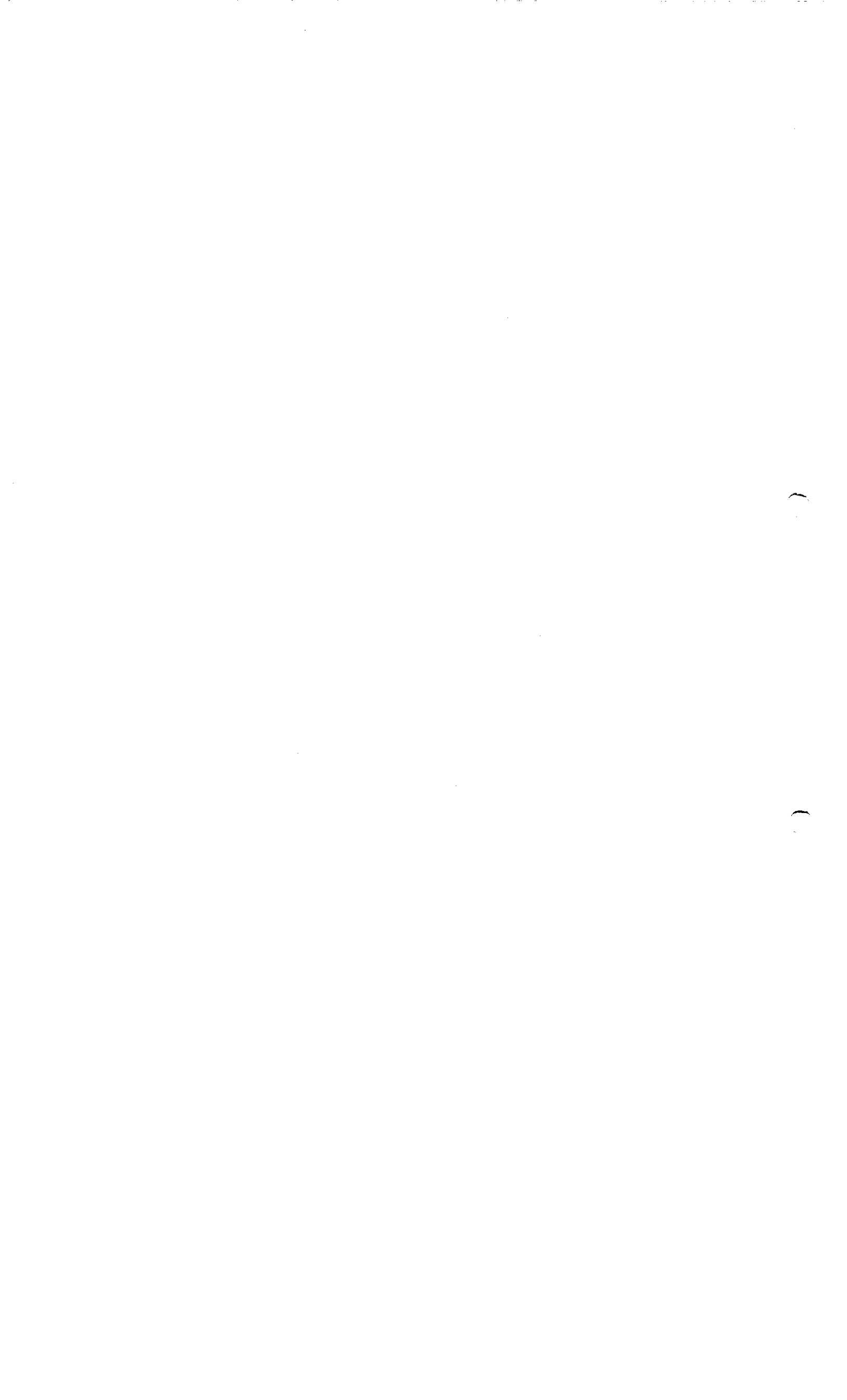
<sup>n</sup>La albumina sérica bovina (BSA) en contenedor lleno se calcula con base en los niveles medidos de BSA en la vacuna a granel entrante (determinados de acuerdo con el CP 9110.736), el factor de dilución de la vacuna a granel para el llenado, el volumen de reconstitución del pellet liofilizado combinado (0.03 ml) y el diluyente estéril (0.7 ml).

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA DEGLIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



## 5.2 Ensayos históricos

### 5.2.1 Procedimiento de control 9110.002: Ensayo de seguridad general

El Procedimiento de Control (CP) 9110.002, Ensayo de seguridad general, describe un ensayo de pureza in-vivo para agentes extraños. Este ensayo se empleó previamente para la liberación de contenedores llenos. Sin embargo, los lotes futuros no se probarán para seguridad general. La eliminación de este ensayo se respalda en los resultados de los ensayos históricos de contenedor lleno, la fabricación continúa usando Buenas Prácticas de Manufactura actuales (cGMP) y el ensayo extenso y en curso para agentes extraños.

#### Muestras para el ensayo:

Contenedor lleno

#### Líneas celulares y animales de ensayo:

Ratones adultos, Instituto para la Investigación del Cáncer (ICR), de cualquier sexo, 17.0-21.9 g

Cobayos, cepa Hartley, de cualquier sexo, 250-350 g

#### Procedimiento:

Este ensayo contempla la inyección intraperitoneal de una muestra de producto en cinco ratones y dos cobayos. A los ratones se les inyecta 1 dosis humana; a los cobayos se les inyectan 10 dosis humanas. Los animales se observan diariamente en busca de síntomas inusuales durante la ensayo de 7 días. Al término de la ensayo, los pesos de los animales se comparan con los pesos antes de la ensayo. La muestra es aprobada si los animales sobreviven al período de ensayo, no muestran pérdida de peso durante el período de ensayo y no exhiben una condición adversa que pueda ser atribuida al producto.

#### Cumplimiento con regulaciones:

El Procedimiento de Control (CP) 9110.002 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios mundiales y es consistente con:

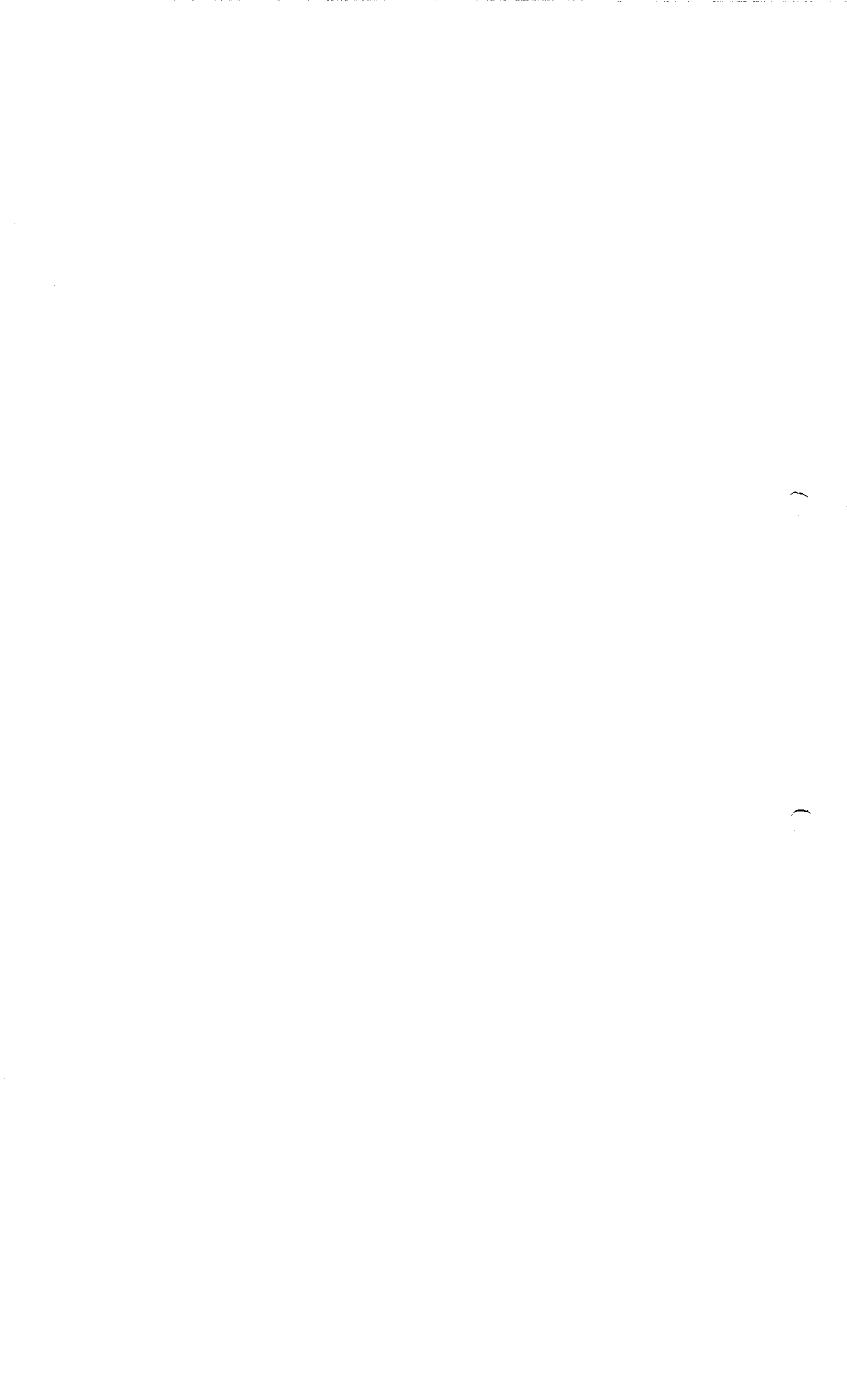
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

70

Farm. MARIA GEORGINA 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



CFR: *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Cap. I, 610.11 Seguridad General*

Ph. Eur. *Farmacopea Europea, 2.6.9. Toxicidad Anormal*

USP *Farmacopea de los Estados Unidos, <88> Ensayo de Reactividad Biológica, In vivo; Ensayos de seguridad-productos biológicos*

### **Validación del Procedimiento de Control 9110.002: Ensayo de seguridad general**

Más de 13 lotes de contenedores llenos con zóster probados hasta la fecha han generado resultados aprobatorios. Este hecho constituye una evidencia sólida de que la matriz de muestra de la vacuna zóster no es inherentemente tóxica, debiéndose detectar contaminantes tóxicos extraños. Por tal motivo, el contenedor lleno con vacuna zóster es considerado como muestra aceptable para la ensayo en el CP 9110.002.

## **6) MATERIALES DE REFERENCIA**

### **6.1 Descripción general del material de referencia empleado en el Procedimiento de Control 9110.551: Ensayo en placa de vacuna de varicela con cultivos celulares MRC-5 para potencia, identidad y examen de fluido de control**

Se han usado dos estándares de referencia (estándares internos) para los ensayos de potencia de este producto. Para los lotes de vacuna zóster manufacturados antes de 2003, el estándar de referencia empleado fue VARIVAX™<sup>1</sup>, lote 0610246. Para los lotes de vacuna zóster manufacturados a principios de 2003, el estándar de referencia usado fue VARIVAX™, lote 0500997.

Los estándares de referencia se usan para verificar la integridad de un ensayo y para servir como herramienta de calibración que mejora la exactitud y disminuye la variabilidad. En cada ensayo de potencia se toman muestras de dos viales de estándar de referencia. Para que el ensayo sea considerado válido, el promedio de los dos valores de potencia debe situarse entre los límites de control

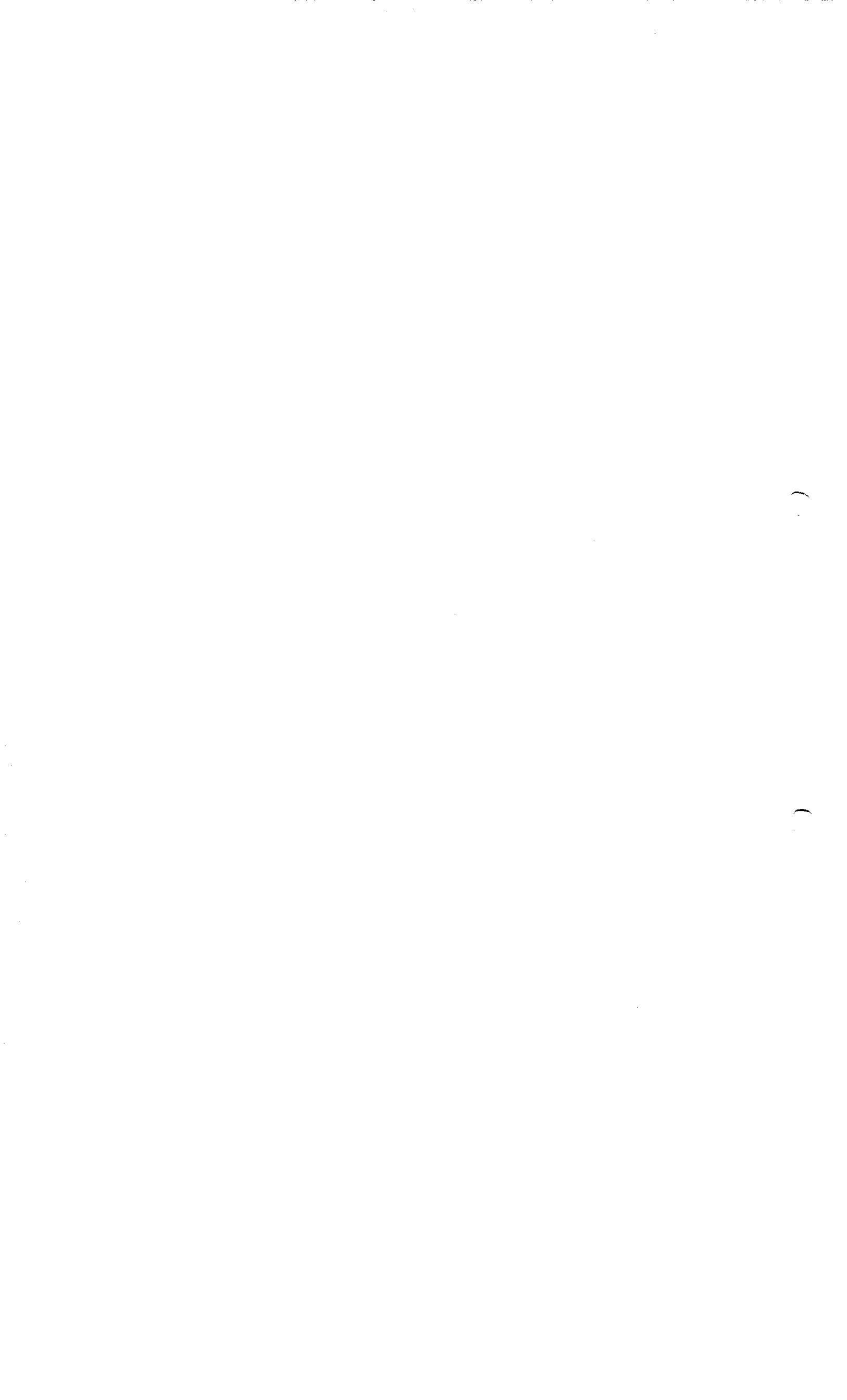
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

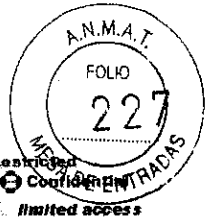
Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

71





**MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

especificados. Así mismo, la potencia promedio del estándar de referencia se usa para calibrar las potencias de la muestra a ensayar en cada ensayo. Específicamente, la potencia relativa de la muestra a ensayar respecto al estándar de referencia (la proporción entre la potencia del ensayo y la potencia del estándar de referencia) se multiplica por la potencia asignada del estándar de referencia. Esta práctica logra una normalización de las potencias del producto con virus varicela-zóster (VVZ) respecto al ensayo histórico y al desempeño clínico de las vacunas que contienen VVZ. El procedimiento para probar la potencia se describió en otra sección.

**6.2 Método de manufactura**

Los estándares de referencia se formulan, se vierten en su contenedor y liofilizan a partir de vacuna a granel liberada que contiene VVZ, manufacturada usando los mismos procesos empleados para fabricar VARIVAX™. Los estándares de referencias designados para usarse en el Procedimiento de Control (CP) 9110.551 se almacenan a  $\leq -60^{\circ}\text{C}$ .

**6.3 Estudios de caracterización**

Antes de la implementación, los lotes de estándar de referencia se evalúan para potencia, identidad y esterilidad, usando los mismos procedimientos descritos para la liberación de lotes de vacuna al mercado. La potencia asignada de un nuevo estándar de referencia se establece firmemente mediante el procedimiento de calificación que se describiera a continuación y mediante la detección de tendencias subsecuentes en el tiempo.

**6.4 Datos de estabilidad**

No hay un protocolo de estabilidad específico para los estándares de referencia. Los valores de potencia del estándar de referencia en cada ensayo se evalúan contra límites de control pre-establecidos, como se describiera a continuación.

**6.5 Información histórica**

Se han empleado dos estándares de referencia para probar los lotes de contenedores llenos con vacuna zóster Tabla 33. Estos estándares de referencia también se han usado para probar la potencia de contenedores llenos con vacuna a granel que contiene VVZ y contenedores con VARIVAX™. Ambos

72 MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR PODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 81.525



estándares de referencia se calibraron contra el estándar de referencia previamente usado para la ensayo de potencia de VARIVAX™.

**Tabla 33: Estándares de referencia empleados para probar la potencia de varicela en vacunas zóster**

Lote del estándar de referencia	Fechas en uso	Potencia asignada (UFP/ml)	Límites de control (UFP/ml)
0610246 <sup>b</sup>	15-mayo-1996 a fecha actual <sup>c</sup>	6579	2020-7660
0500997 <sup>d</sup>	01-diciembre-1999 a fecha actual <sup>e</sup>	45,198	10,352-52,389

<sup>a</sup>UFP: Unidades formadoras de placa

<sup>b</sup>El estándar de referencia, lote 0610246, se usó en los ensayos de potencia de varicela de todas las muestras de lotes de vacuna zóster manufacturados antes de 2003.

<sup>c</sup>El estándar de referencia, lote 0610246, actualmente se está usando para probar material del proceso de producción de 1994-1995 que queda en el inventario para uso en la producción de VARIVAX™.

<sup>d</sup>El estándar de referencia, lote 0500997, se ha usado en ensayos de potencia de varicela de todas las muestras de lotes de vacuna zóster fabricados a principios del 2003.

<sup>e</sup>El estándar de referencia, lote 0500997, también se usa en la ensayo de contenedores llenos con VARIVAX™ derivados de vacunas a granel manufacturadas usando el proceso de producción de 1998.

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

73



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted  
**R** Confidential  
 limited access

### Calificación de estándares nuevos

Un estudio de calibración para un nuevo estándar de referencia propuesto se diseña (1) para definir los límites de control para la potencia sin ajustar de un nuevo estándar y (2) para asignar una potencia al nuevo estándar de referencia por comparación con la potencia asignada de un estándar de referencia previamente calibrado. Un estándar de referencia calibrado existente y el nuevo estándar de referencia propuesto se ensayan en paralelo, cada uno en 60 corridas del ensayo de potencia, usando uno o dos viales por lote para la valoración. Después de concluir el ensayo, se compilan los datos de potencia obtenidos a partir de las valoraciones que cumplen los criterios de aceptación.

Los límites de control para el nuevo estándar de referencia se calculan como los límites 2-sigma en la potencia promedio, obtenidos de los 60 ensayos de calibración. Estos límites se revisan después de que el nuevo estándar ha sido incluido en las 150 corridas de ensayo para potencia adicionales. En ese momento, los límites de control se vuelven a definir.

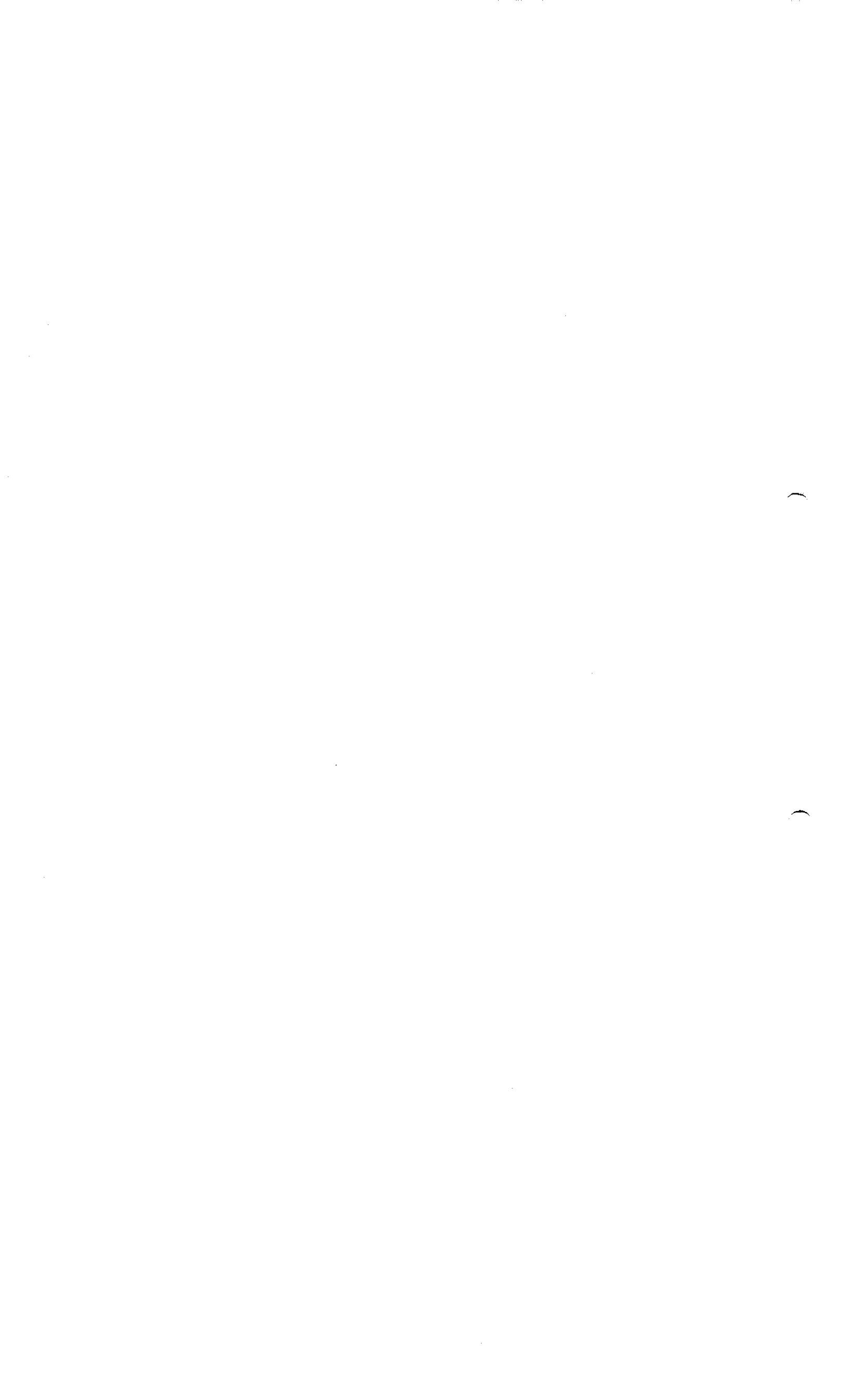
Al nuevo estándar de referencia se asigna un valor de potencia para uso en los ajustes de la potencia de la muestra, basado en la proporción de su potencia respecto a la potencia del estándar de referencia existente, contra el cual ha sido calibrado. El valor asignado al nuevo estándar de referencia se calcula de manera similar a la potencia de una muestra para ensayo. La potencia relativa del nuevo estándar de referencia respecto al estándar de referencia existente (la proporción de la potencia promedio geométrica del nuevo estándar de referencia respecto a la potencia promedio geométrica del estándar de referencia existente) se multiplica por la potencia asignada del estándar de referencia existente. Los dos lotes de estándar de referencia que han sido aplicados en la ensayo de lotes de contenedores llenos con vacuna zóster Tabla 33 fueron calibrados de esta manera.

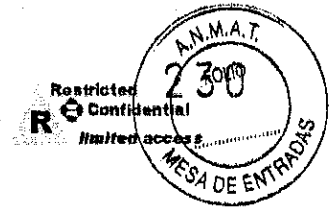
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 74

FARM. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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





**7 Sistema de cierre del contenedor**

La vacuna se dispensa en viales de vidrio cerrados con tapones de goma y con sellos de aluminio y tapas de plástico Tabla 34. Los diagramas ilustran las dimensiones del vial, el tapón y la tapa, Figura 8, Figura 9 y la Figura 10, respectivamente. Pueden emplearse proveedores alternativos.

**Tabla 34: Contenedor y cierre de la vacuna**

Componente	Descripción	Cumplimiento compendial
Vial	De 3 ml, vidrio borosilicato USP/Ph. Eur. tipo I	Ph. Eur./USP <sup>a</sup>
Tapón	De 13 mm, V-50, West #1816, butilo gris	Ph. Eur./USP <sup>b</sup>
Tapa	13-mm, 1 pieza, sello de aluminio desprendible con tapa de plástico gris translúcida y casco de hoja de aluminio azul verdosa, impresa con la leyenda "ALMACENAR EN CONGELACIÓN"	N/A <sup>c</sup>

<sup>a</sup>El vidrio cumple con la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*, monografía 3.2.1 y la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)*, monografía <861>

<sup>b</sup>El tapón cumple con los requerimientos de ensayo química para los cierres de Tipo I, como se describe en la *Farmacopea Europea*, monografía 3.2.9. También cumple con los requerimientos de ensayo fisicoquímica que se listan en la *USP*, Sección <381>. Las muestras extraídas del tapón se analizaron mediante los ensayos de irritación intracutánea de la *USP*, y de Citotoxicidad de elución de la *USP*, además de la ensayo para toxicidad sistémica.

<sup>c</sup>N/A: No aplica

La compatibilidad del sistema de contenedor y cierre con el producto farmacéutico se determina mediante estudios de estabilidad a largo plazo que están diseñados para probar el producto a lo largo de su vida útil. La vida útil es el período de almacenamiento máximo permisible a -15°C en el contenedor final etiquetado.

Para crear la imagen mercadotécnica, los viales llenos y sellados se etiquetan e insertan en cajas de cartón con prospectos, usando equipos para empacado automatizado. El número de lote y la fecha de expiración se aplican a las etiquetas y cajas al mismo tiempo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

FARR. 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

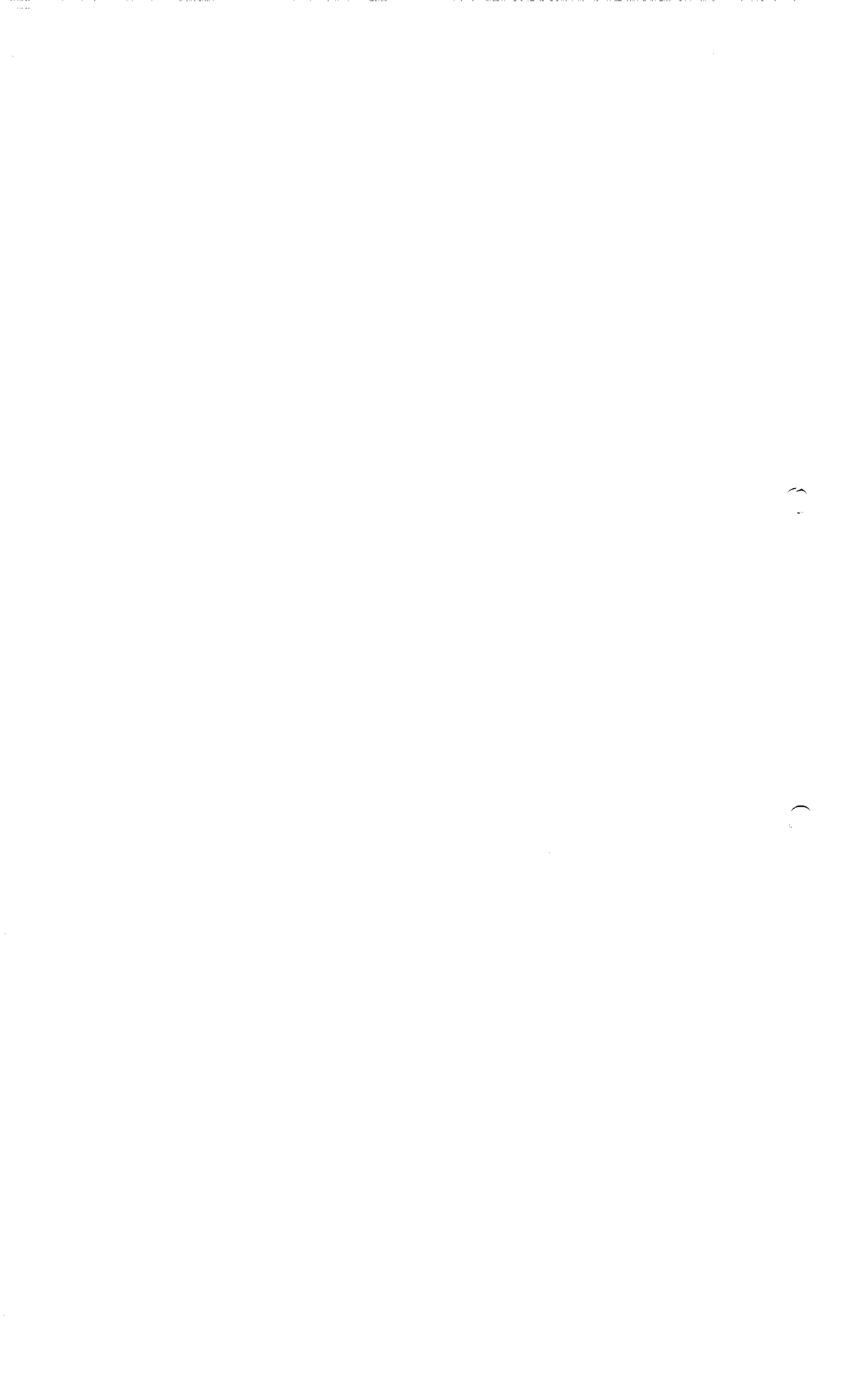
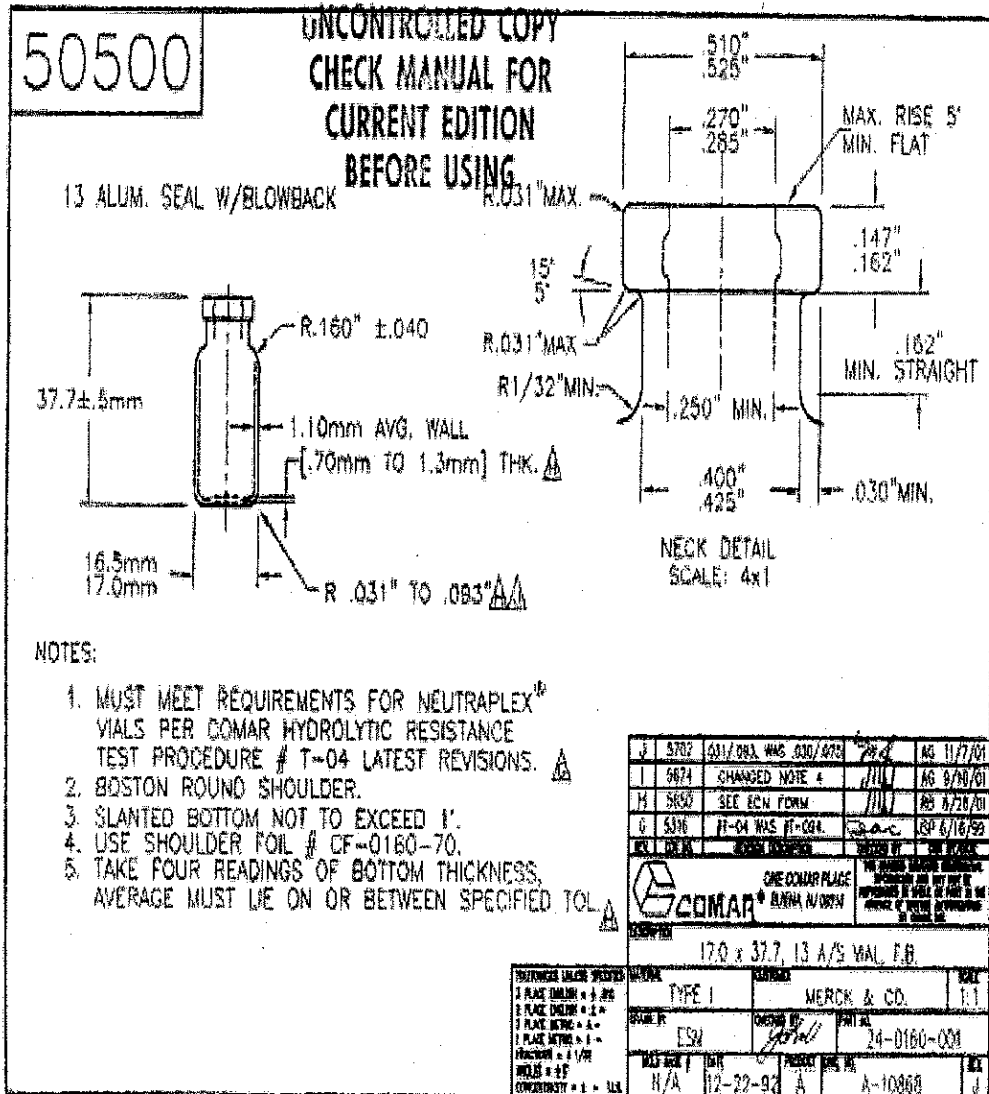


Figura 8: Diagrama del vial



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

76

Firma: 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. 51.525

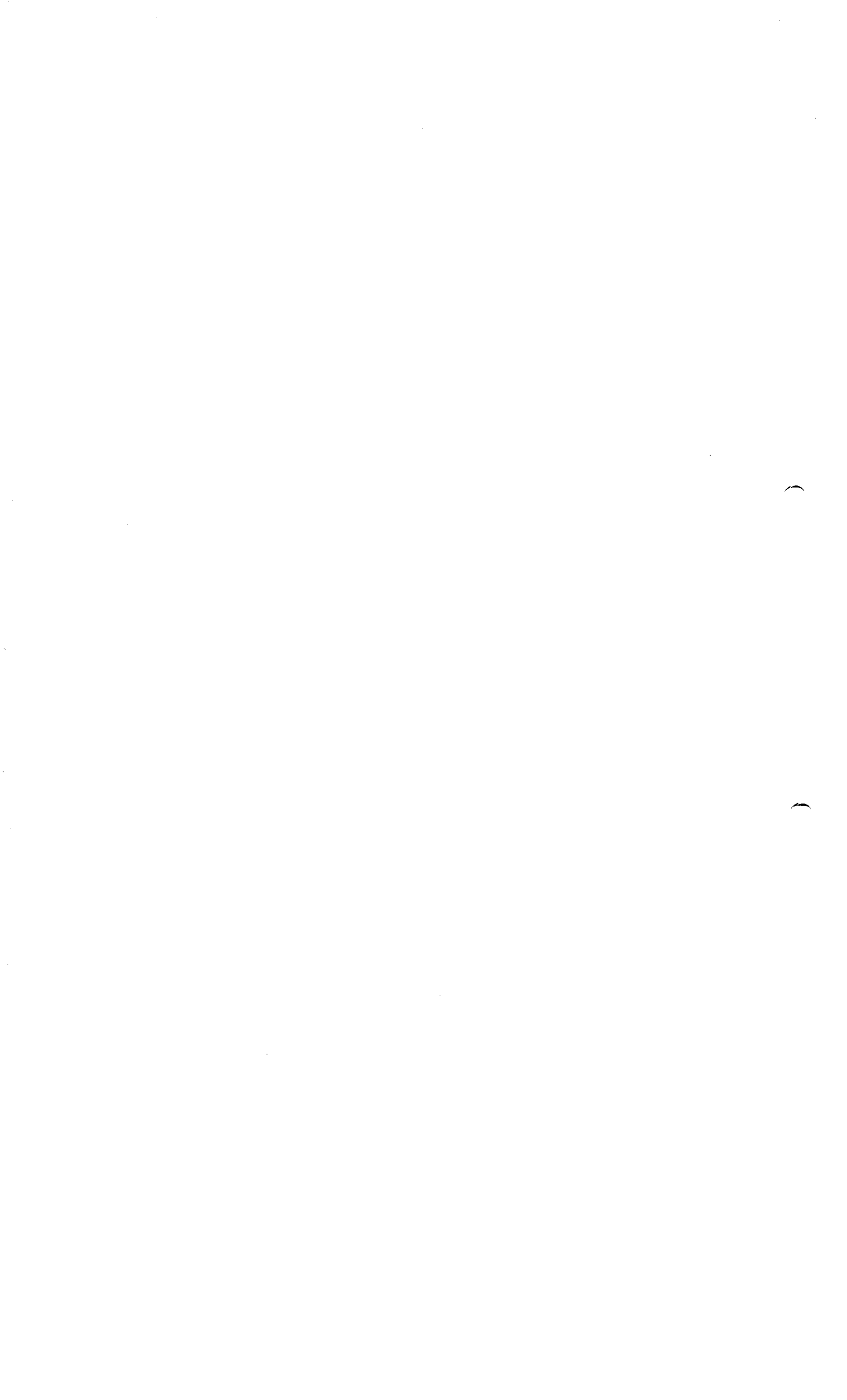
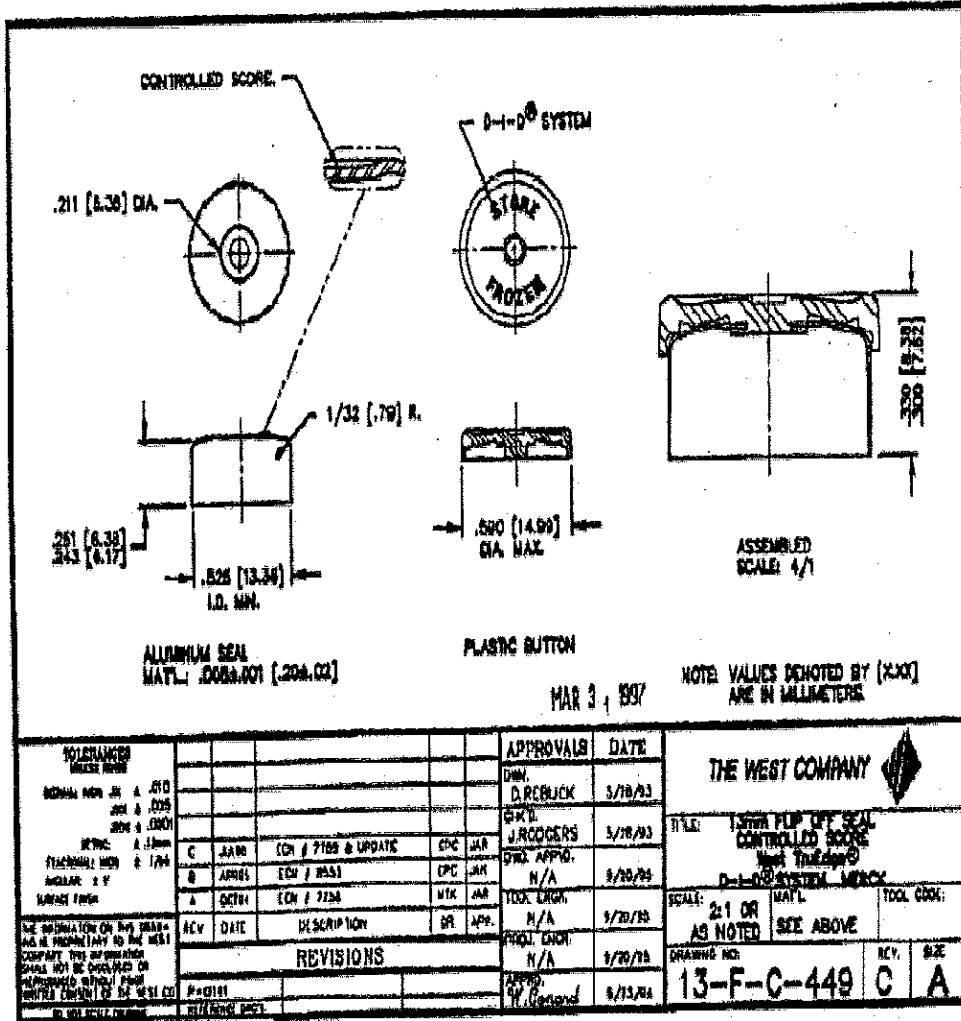






Figura 10: Diagrama de la tapa



MERCK SHARP & DOHME ARG INC  
78

Fam. 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. 51.528





 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted  
Confidential  
limited access

### 7.1 Validación de la integridad del cierre

El objetivo para validar la integridad del cierre de un contenedor fue demostrar la capacidad del sello formado entre el tapón de goma y el vial de vidrio para resistir la coloración y el ingreso de microbios hacia el contenedor bajo condiciones extremas. Con la finalidad de mostrar que se mantenía una frontera estéril, se llevaron a cabo un reto físico (ensayo de ingreso de coloración) y un reto microbiano.


Para el reto físico, se sumergieron 300 viales sin sellar que contenían agua en una solución de tinción azul y se colocaron bajo vacío. El contenido de los viales se analizó usando un espectrofotómetro de luz ultravioleta (UV) para evaluar si el color azul estaba presente. El criterio de aceptación para los viales de ensayo fue que no hubiera evidencia de teñido por arriba del límite de detección en los viales de ensayo (0,5 mg de tinción/litro de agua). Los resultados estuvieron por debajo del límite de detección.

Para el reto microbiano, se sumergieron 300 viales sellados que contenían medio digerido de soya-caseína estéril en una suspensión de *Pseudomonas aeruginosa* por  $\geq 24$  horas. Los viales se incubaron posteriormente por 14 días a 35-39°C y se observaron en busca de turbidez que indicara crecimiento bacteriano. Ninguno de los 300 viales mostró crecimiento. Adicionalmente, 400 viales sin sellar que contenían medio digerido de soya-caseína estéril se expusieron a un reto de *Bacillus atropheus* en aerosol. El ensayo inicial de 300 viales fue seguido por una ensayo de 100 viales. Los 100 viales se invirtieron después de la exposición. Después de la exposición a *Bacillus atropheus*, los 400 viales se incubaron por 7 días a 30-35°C y se observaron para turbidez que indicara crecimiento microbiano. Ninguno de los 400 viales de ensayo mostró crecimiento.

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. 51.628

