

## 2.6 Validación y/o de Evaluación del proceso

### 2.6.1 Equipo de Validación

En las siguientes secciones se describe el equipo del proceso de validación usado para lavar y esterilizar los componentes principales del empaque de los viales con diluyente. El equipo de limpieza y esterilización se recalifica anualmente de acuerdo con los procedimientos documentados. Toda la instrumentación utilizada en la fabricación de los viales con diluyente es calibrada bajo un programa a 6 meses.

#### 2.6.1.1 Lavado de viales

Los viales son lavados ya sea en lavadoras de viales o sobre las líneas de lavado de viales. La validación de los procesos de lavado de viales fue completada exitosamente.

##### 2.6.1.1.1 Edificio 29

Los viales son lavados ya sea utilizando lavadoras de viales individuales bajo campanas de flujo laminar o lavadoras de vial en línea y túneles de esterilización. La validación de los procesos de lavado de viales fue exitosamente completada.

El análisis de partículas de 50 micrones consiste en procesar a los viales utilizando los procedimientos de lavado de viales. Los viales fueron evaluados con respecto a partículas de 50  $\mu\text{m}$  o de mayor tamaño, tanto antes como después del lavado, utilizando examen microscópico. Durante cada estudio, 14 viales lavados y 14 viales sin lavar fueron sometidos para análisis. Un ensayo aceptable se presentó cuando la carga de 50  $\mu\text{m}$  y de partículas mayores no se incrementó como resultado del lavado. Se completaron los ensayos y los resultados fueron satisfactorios.

Los ensayos de eliminación de riboflavina colocada consistieron de viales a los que se les colocó riboflavina utilizando los procedimientos de lavado de viales. Se evaluaron los viales respecto a la presencia visual de riboflavina después del lavado utilizando una fuente de luz ultravioleta (UV) de longitud de onda larga. Durante cada estudio, 14 viales lavados inoculados con riboflavina y 2 controles positivos se sometieron a análisis. Se presentó un ensayo aceptable cuando todos los viales lavados

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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. N.C. 51.525



mostraron una ausencia completa de riboflavina detectable mediante la exposición a una fuente de luz ultravioleta (UV) de longitud de onda larga. Se completó el ensayo y los resultados fueron satisfactorios.

El ensayo de eliminación de cloruro de sodio inoculado consistió en limpiar los viales que habían sido inoculados con solución de cloruro de sodio utilizando los procedimientos de lavado de viales. Se evaluaron los viales con respecto a la presencia de cloruro de sodio después del lavado. Durante cada estudio, 14 viales lavados inoculados con cloruro de sodio y 2 controles positivos fueron sometidos a análisis. Se presentó un ensayo aceptable cuando todos los viales lavados mostraron una ausencia completa de cloruro de sodio. Se completó el ensayo y los resultados fueron satisfactorios.

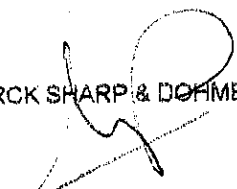
#### 2.6.1.1.2 Edificio 38

La lavadora de viales localizada en el Edificio 38 utiliza vapor limpio, agua recirculada y agua para inyección (WFI) para enjuagar a los viales antes de la despirogenización. El objetivo del estudio de validación de la lavadora de viales fue para demostrar que la lavadora de viales es capaz de lavar viales de vidrio nuevos y sin lavar de manera efectiva sin incrementar el número promedio de partículas encontradas en los viales antes del lavado. Esto se logró al conducir el ensayo de cloruro de sodio y el análisis de partículas en los Viales.

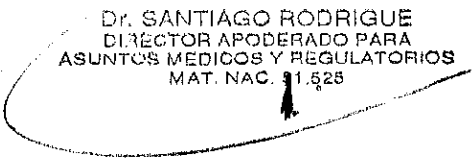
El propósito de la ensayo de cloruro de sodio fue para demostrar una reducción de 3 log reproducible en la cantidad de sodio sobre la superficie de los viales lavados. Diez viales de control positivos y tres fila consecutivas de viales impregnados con sodio fueron corridos en la lavadora de viales. Los controles positivos tenían niveles promedio de sodio de 449 partes por millón (ppm). Los niveles de cloruro de sodio de los viales impregnados con sodio se redujeron por 3 log después de completar el ciclo de lavado. Todos los resultados cumplieron el criterio de aceptación.

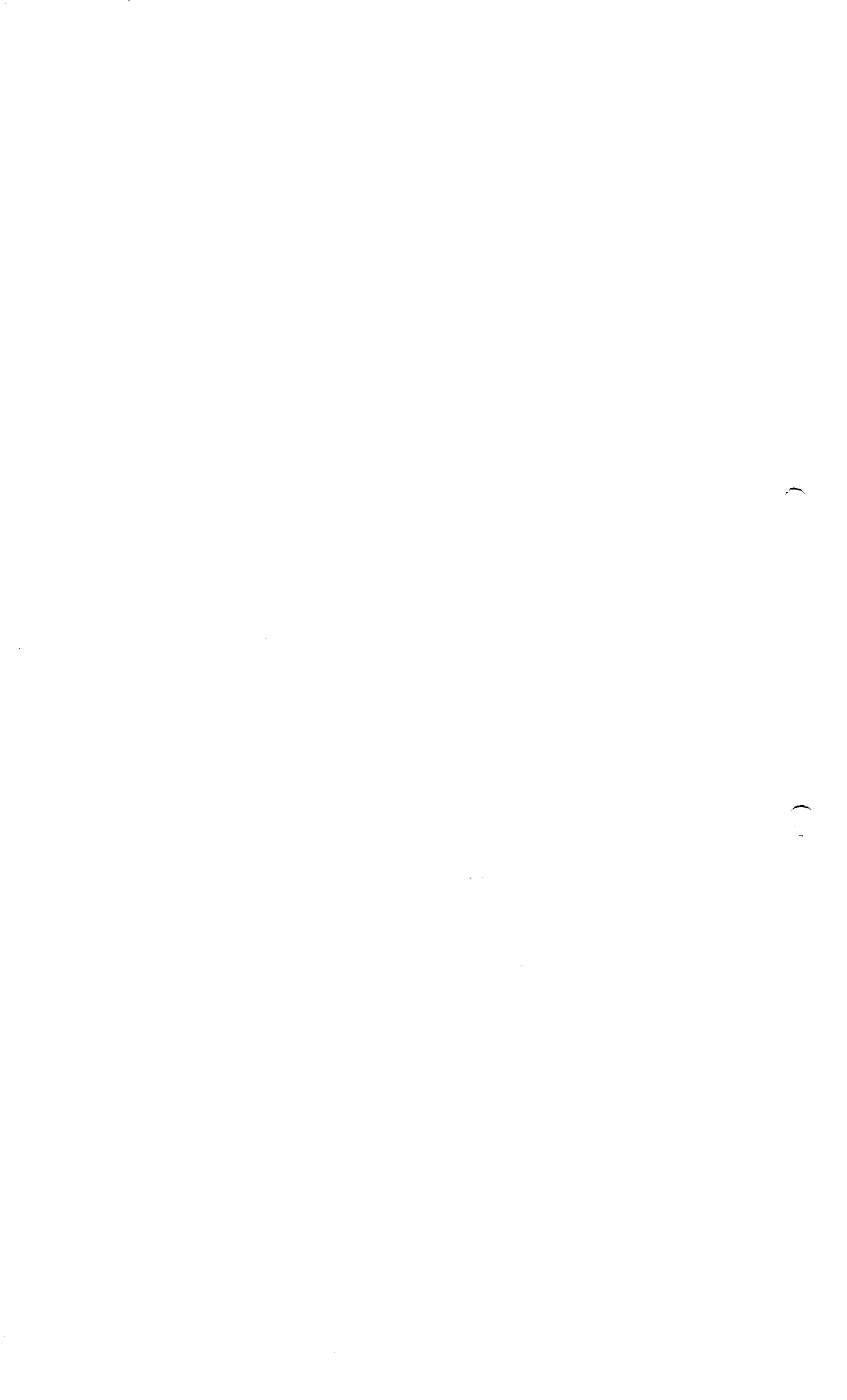
El propósito del análisis de partículas fue de mostrar que la lavadora de viales no incrementa la carga de partículas de los aún sin lavar viales nuevos. Tres filas consecutivas de viales impregnados con sodio se corrieron en todas las líneas de la lavadora de viales. Se mostró un desempeño de equivalencia a través de la comparación de línea a línea y las poblaciones de viales lavados y sin lavar

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. 11.525



no mostraron diferencia significativa en el número promedio de partículas encontradas en los viales. Todos los resultados cumplieron el criterio de aceptación.

Se realizó una ensayo de el peor caso de carga de partículas para demostrar que un exceso en partículas creada en el primer tanque de recirculación no podría tener efecto sobre el funcionamiento de la lavadora. Se colocaron partículas con 50 µm en diámetro en el tanque de recirculación y se procesaron los viales durante más de 1 hora. El número promedio de partículas que se encontraron en los viales controles fue equivalente estadísticamente al número de partículas encontradas en los viales de ensayo. Todos los resultados cumplieron el criterio de aceptación.

### 2.6.1.2 Esterilización y Despirogenización de los Viales

Los Viales son esterilizados y despirogenizados en hornos de calor seco o en túneles de calor seco. La validación del proceso de esterilización y despirogenización de los Viales se completó exitosamente.

#### 2.6.1.2.1 Edificio 29

En el edificio 29, los viales pueden ser esterilizados y despirogenizados en hornos de calor seco o en túneles de calor seco. La validación del proceso de esterilización y despirogenización de viales se completó exitosamente.

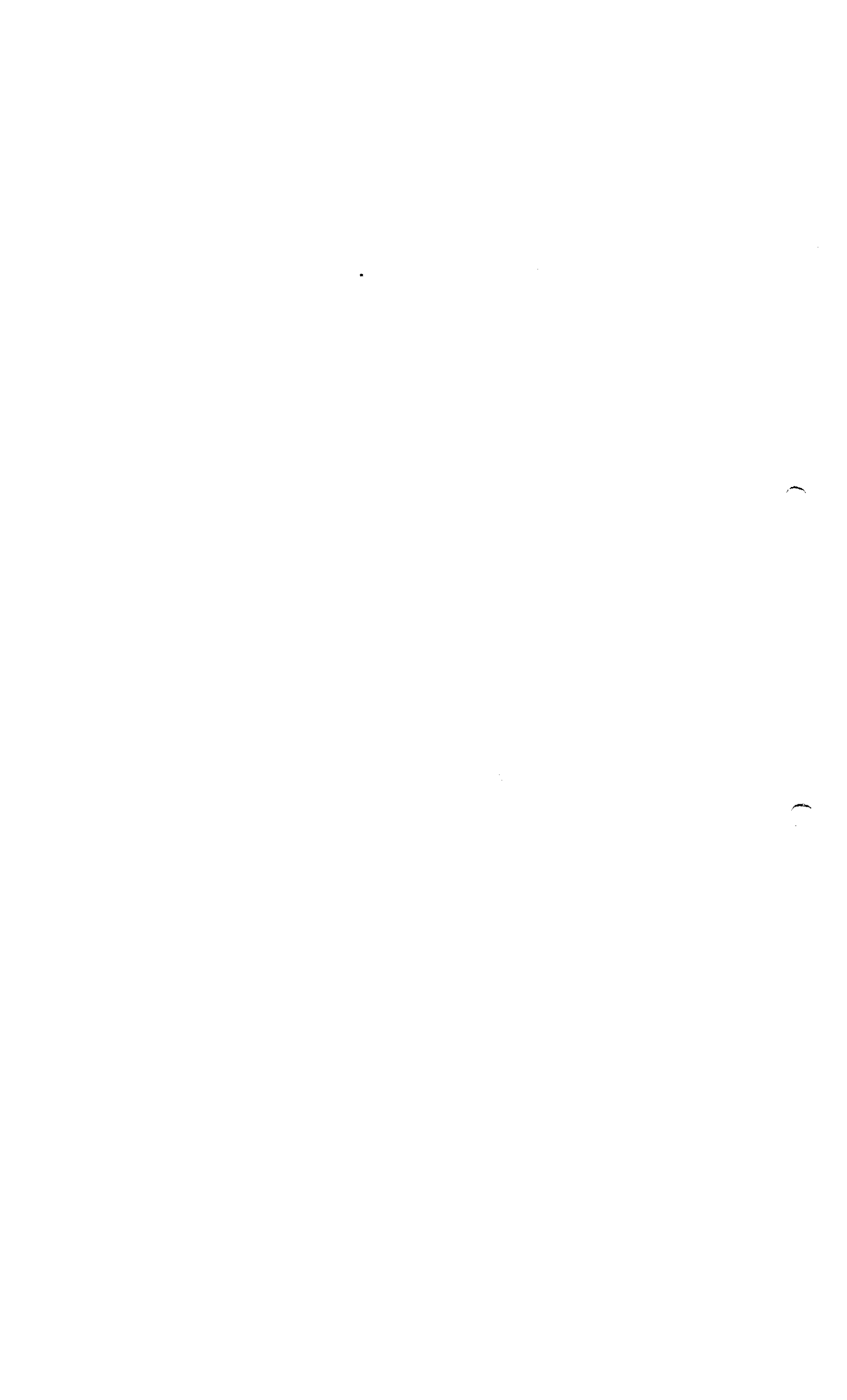
El objetivo de la validación del horno de calor seco y del esterilizador de túnel de calor seco fue para demostrar que los procesos de esterilización y despirogenización proporcionan una probabilidad teórica de 10-12 de supervivencia microbiana y una reducción real de endotoxina mínima de 3 log. Un acercamiento de validación en demasía se utilizó para demostrar la inactivación de la endotoxina lipopolisacárida (LPS) de *Escherichia coli*. Esto resultó en un ciclo de producción de esterilización y despirogenización capaz de inactivar al menos a 18 logs de esporas de *Bacillus subtilis* resistentes al calor seco (teóricamente) y de al menos 3 logs de endotoxina (estudio real). Para cada arreglo del patrón de carga, tres ciclos fraccionados capaces de inactivar 3 logs de endotoxina se realizaron inicialmente para demostrar la reproductibilidad. Basados en los resultados, los parámetros de los ciclos completos de producción fueron establecidos proporcionando un margen de seguridad operacional importante.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FIRM. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Las termocuplas son usados y calibrados antes de los ensayos. Una verificación de las termocuplas posensayo fue realizada después de un ensayo o de una serie de ensayos para confirmar la calibración satisfactoria de los termocuplas.

Durante la validación del horno de calor seco, se condujeron ensayos de distribución de temperatura en la cámara para determinar la uniformidad de la temperatura de la cámara. Se realizaron ensayos de penetración de la temperatura en la carga en los puntos que se consideraron los más difíciles para esterilizar y despirogenizar. La letalidad mínima del proceso (Fp) para los estudios de ciclos fraccionados debe ser equivalente a o mayor a la letalidad resultante de una duración de 7,5 minutos de temperatura de vidrio a 250 °C (Fp = 7.5). Dicha exposición se determinó que es adecuada para proporcionar al menos una reducción de endotoxina LPS de *Escherichia coli* de 3 log.

El ensayo de endotoxina consistió en inocular viales con endotoxina LPS de *Escherichia coli* (> 10,000 unidades de endotoxina por vial) y colocarlos adyacentes a las termocuplas de penetración de temperatura en carga. El criterio de aceptación fue de al menos una reducción de 3 log de endotoxina para cada uno de los viales inoculados procesados a través del esterilizador de calor seco.

Los esterilizadores de calor seco se revalidan sobre una base anual. Después de la validación para los hornos de calor seco se realizó un patrón de carga de "el peor caso". En conclusión, la validación de los procesos de esterilización y despirogenización de los viales en horno de calor seco y en túnel de calor seco en el Edificio 29 se completó exitosamente.

#### 2.6.1.2.2 Edificio 38

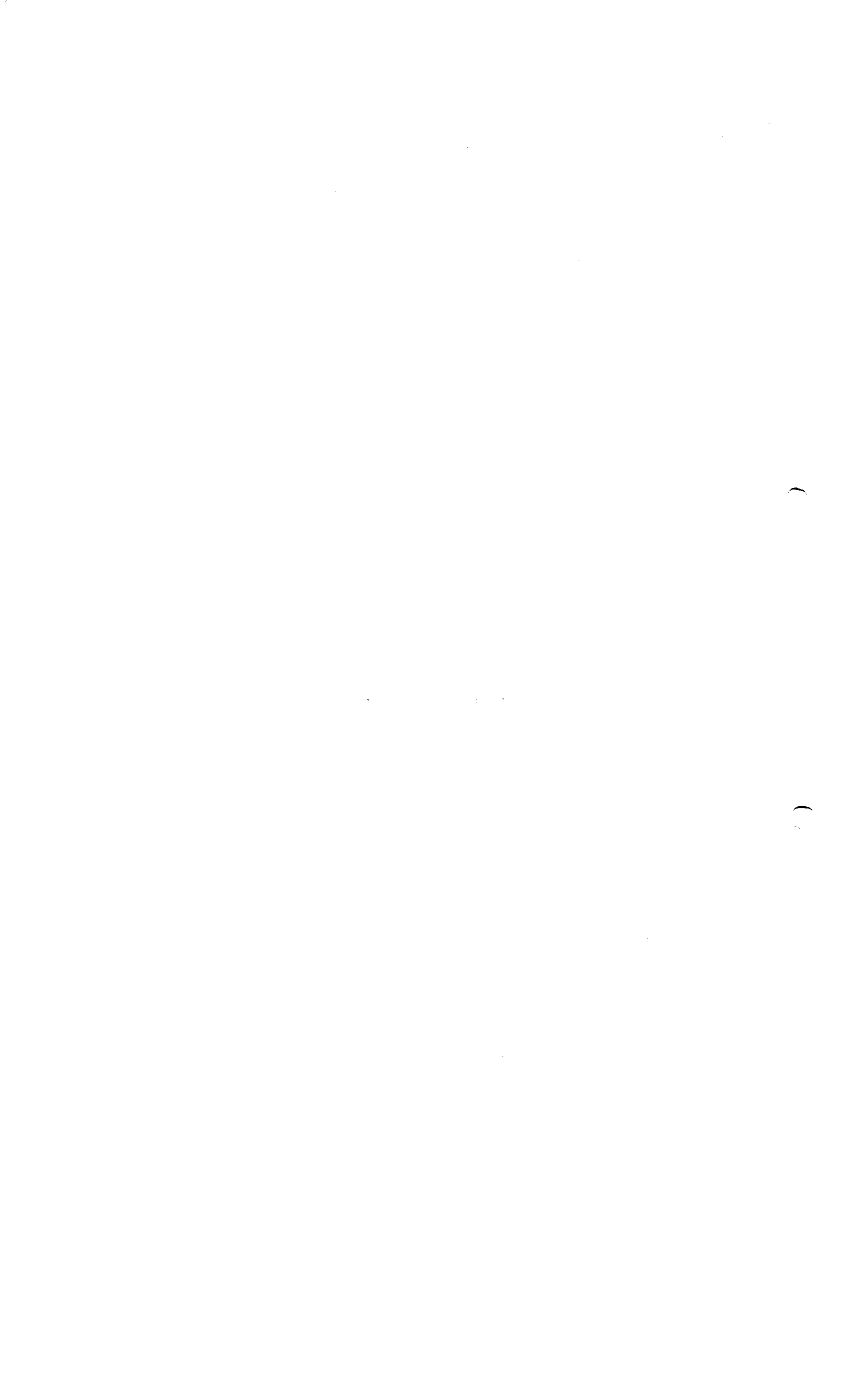
El túnel de calor seco en el Edificio 38 fue validado exitosamente para proporcionar envases de vidrio estéril y despirogenizado a la línea de llenado. El objetivo de la validación del túnel de calor seco fue demostrar que los procesos de esterilización y despirogenización proporcionan un nivel de confianza de

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. NAQ. 51.525



esterilidad de al menos  $10^{-6}$  de probabilidad de supervivencia microbiana y de al menos una reducción de endotoxina de 3 log en la superficie del Vial de cristal.

Se realizó exitosamente el ensayo de despirogenización de vial en una carga de viales "en el peor caso". Se realizaron estudios de despirogenización de viales en tres ciclos fraccionados y uno en un ciclo completo. Para los estudios de despirogenización de viales de ciclos fraccionados, se utilizaron desafíos de pirógenos y termocuplas. Los puntos de temperatura de zona caliente y de zona fría fueron  $315\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. Se realizaron exitosamente tres estudios consecutivos de ciclos fraccionados. La Fp mínima para estos ensayos fue de 11,5, 11,0 y 11,4 minutos. Basados en estos resultados, se realizó un estudio de ciclo completo con los puntos de temperatura de zona caliente y zona fría de  $320\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. El criterio de aceptación del ciclo completo fue de  $F_p \geq 15$  minutos. El estudio de penetración en vial en ciclo completo fue realizado exitosamente.

Ensayos de uniformidad de temperatura en la cámara también se ejecutaron exitosamente. Cada uno de estos ensayos utilizó termocuplas distribuidos uniformemente en todo lo ancho de la cinta transportadora. Se completaron tres ensayos consecutivos en un túnel vacío utilizando los parámetros de ciclo completo enlistados anteriormente.

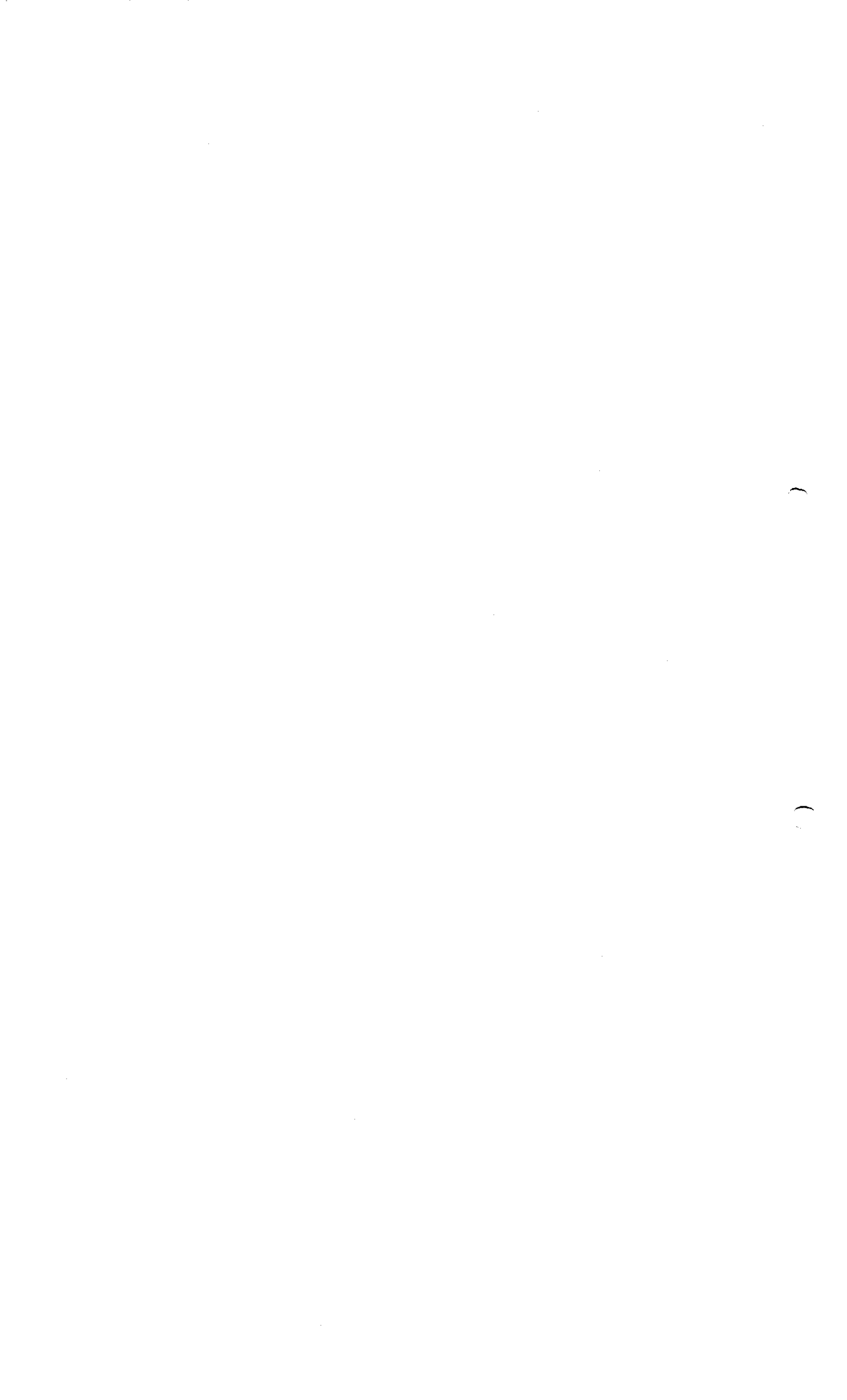
También se realizó el ensayo de esterilización inicial de túnel. Cada estudio de ciclo fraccionado de esterilización inicial utilizó termocuplas y microorganismos. Los desafíos de microorganismos consistieron en cupones de acero inoxidable inoculados con  $10^6$  esporas de *Bacillus subtilis*. Una termocupla y microorganismos se colocaron en cada uno de las 12 locaciones predeterminadas como difíciles de esterilizar. Las temperaturas de punto de zona caliente y zona fría fueron de  $330\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $230\text{ }^{\circ}\text{C}$ , respectivamente. El tiempo de esterilización se corrió hasta que se alcanzó un mínimo de  $F_x \geq 60$  minutos. Se ejecutaron exitosamente tres estudios consecutivos de ciclo fraccionado. El tiempo de vida fraccionado fue de 52 minutos. Un estudio del ciclo de esterilización inicial de ciclo completo también fue exitosamente validado utilizando una  $F_x \geq 120$  minutos como mínimo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



### 2.6.1.3 Preparación de los Tapones

En los Edificios 29 y 38, se reciben los tapones limpios y secos del vendedor en bolsas listas para esterilización. Los procedimientos de procesamiento de los tapones del vendedor están validados. Los tapones son lavados en agua purificada de acuerdo a la *Farmacopea de los Estados Unidos (USP)* y el enjuague final utiliza WFI. Los tapones están fabricados utilizando una cubierta basada en silicón-entrecruzado.

### 2.6.1.4 Esterilización de los Tapones

Los tapones utilizados para la manufactura de los viales con diluyente tanto en el Edificio 29 como en el Edificio 38 se reciben en bolsas de tapones preparadas por el vendedor listas para esterilización a vapor. Las bolsas de tapones consisten de una bolsa interna de Tyvek y una bolsa externa de polietileno. Las bolsas ensambladas son llenadas con tapones secos, limpios, siliconizados y la bolsa de Tyvek interna es termosellada por el vendedor. El vendedor entonces embarca el ensamble de bolsas lleno con tapones a Merck & Co., Inc. (Merck) listo para esterilizarse. El ensamble de bolsas esterilizado con vapor es preparado en ambiente Clase 100 donde la bolsa externa es termosellada. La bolsa externa sirve como una barrera secundaria contra la contaminación. La validación del proceso de esterilización con vapor de la bolsa de tapones fue completado exitosamente.

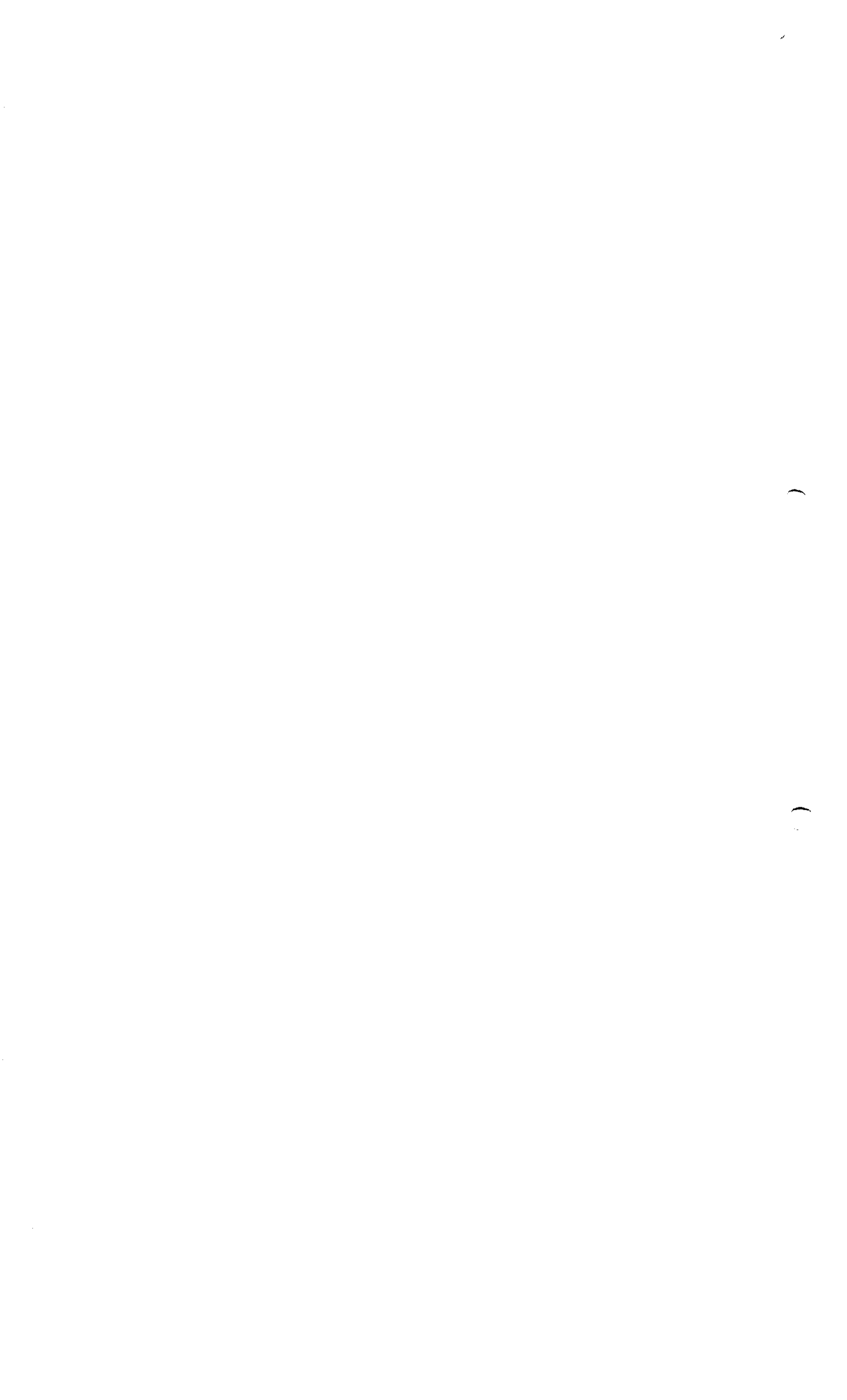
El objetivo de la validación fue demostrar que el proceso de esterilización proporciona un nivel de confianza de esterilización de al menos  $10^{-6}$  en el ensamble de bolsas de tapones. Se evaluaron patrones de carga máxima y mínima en autoclave. Se realizaron estudios de ciclo fraccionado de tres cargas completas y de una carga mínima. La carga completa se consideró como el peor de los casos. También, se evaluó un ciclo de producción completo para demostrar que los parámetros determinados por el patrón de carga podían ser alcanzados satisfactoriamente. Cada ciclo fraccionado fue realizado para un objetivo de valor de  $F_0$  de 36 minutos. Las 12 locaciones más difíciles de esterilizar se determinaron a partir de un estudio de mapeo de carga y fueron monitoreadas en cada ciclo fraccionado utilizando termocuplas e inóculos. Los tapones inoculados fueron sellados en bolsas y colocados, junto con los termocuplas, en las 12 locaciones más difíciles de esterilizar en la carga de bolsa de tapones. Se utilizaron las temperaturas mínimas de vida requeridas de 122 °C y 123 °C para el ciclo fraccionado

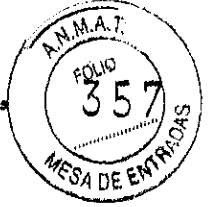
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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. 51.525





y de producción, respectivamente. Todos los resultados de los ensayos cumplieron satisfactoriamente el criterio de aceptación.

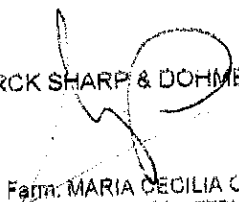
## 2.6.2 Ensayo del Medio

El proceso de llenado aséptico utilizado para manufacturar los viales con diluyente es re-evaluado dos veces al año mediante ensayos del medio. Los ensayos del medio son realizados sobre las Líneas de Llenado 131, 137 y 138 localizadas en el Edificio 29 y en el sistema de barrera de ambiente controlado localmente (LCE) ubicado en el Edificio 38.

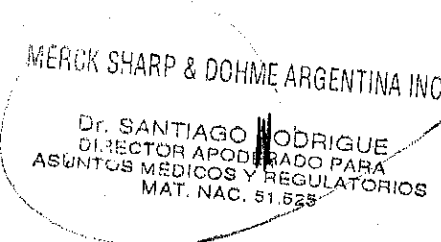
En el Edificio 29, una validación periódica del proceso de llenado se logra al completar un triple ensayo. Un ensayo triple de llenado de medio consiste del establecimiento de una línea de llenado seguida de tres medio de llenado por separado que requieren el llenado de un mínimo de 5000 unidades en cada uno de los tres turnos de operación consecutivos y por separado. El tercer ensayo debe realizarse a través del tiempo máximo de llenado para una línea. Cada una de los tres ensayos debe usar una botella a granel por separado. Las ensayos de medio conducidas en el Edificio 38 son logradas utilizando una ensayo después del establecimiento de la línea y CIP/SIP y una ensayo inmediatamente después de 7 días del llenado del vial con diluyente (ensayo continuo). El ensayo de llenado de medio consiste del llenado de mínimo 5000 unidades en cada ensayo (total de 10,000 unidades).

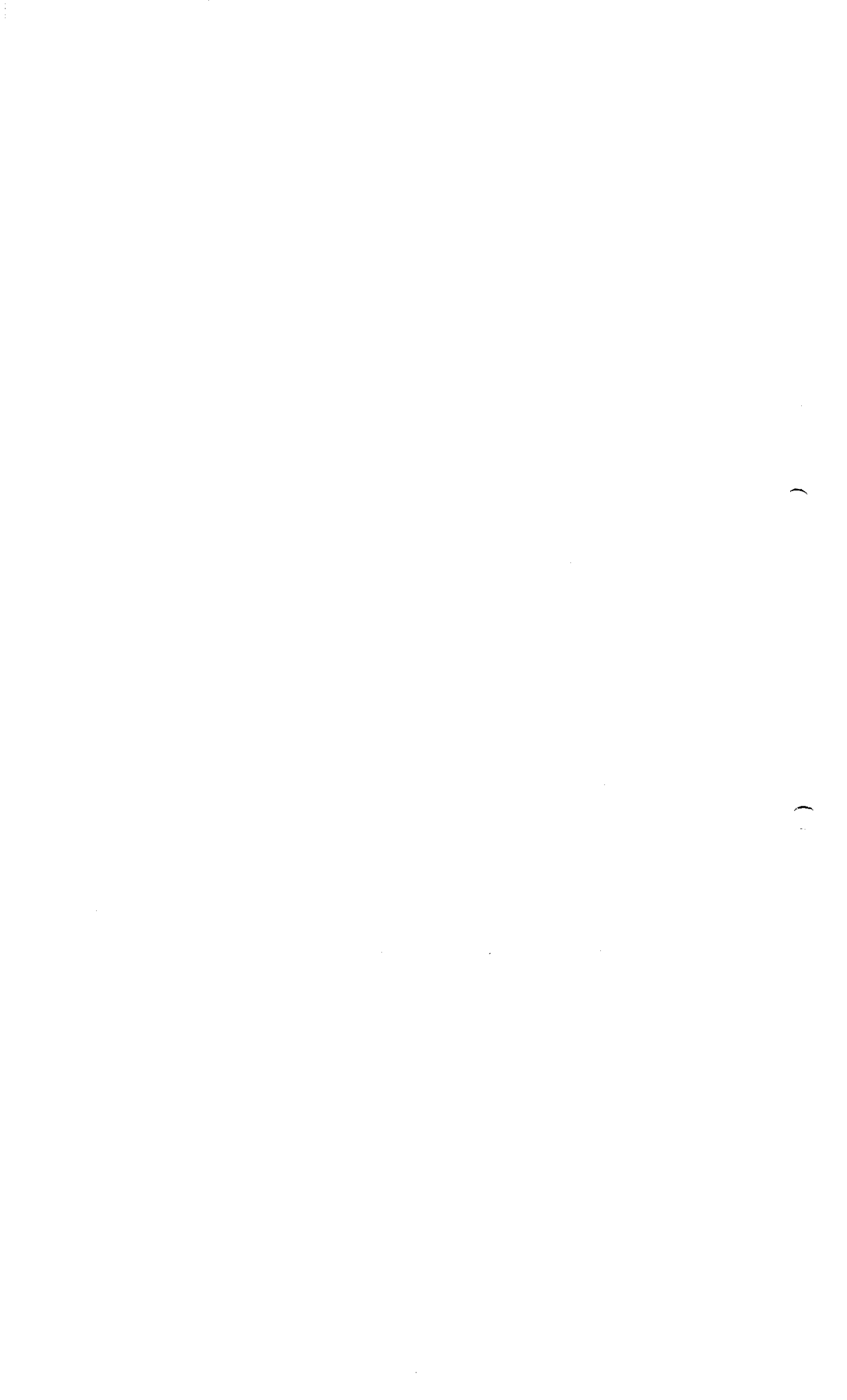
Una vez que se ha realizado el ensayo de llenado, se incuban los viales llenos con diluyente durante 14 días. Después de que los viales con diluyente son incubados, son evaluados con respecto a la presencia de turbidez. Si se observa crecimiento en cualquiera de los contenedores, se aísla al microorganismo y se identifica. El número requerido de contenedores seleccionados aleatoriamente es sometido al laboratorio para ensayos de promoción de crecimiento. El monitoreo ambiental es realizado durante la ensayo del medio para asistir en el análisis de una ensayo fallida en el caso de que pudiera presentarse una. Si así fuera, los resultados del monitoreo ambiental durante una ensayo del medio no impactarán el resultado de la misma. Cualquier organismo en una placa de ensayo microbiana se identificará a nivel de especie. Cualquier alerta recurrente o resultado a nivel de acción será investigado. Un ensayo del medio es considerado exitoso cuando no existen contenedores

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
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



contaminados (cero positivos) en un solo ensayo o cuando el número de contenedores contaminados cumple el criterio de aceptación. La presencia de cualquier contenedor contaminado en un ensayo debe ser investigada.

**2.6.2.1 Ensayo del Medio, Edificio 29, Línea de Llenado 131**

La re-evaluación de la Línea de Llenado 131 se completó exitosamente. No se presentaron desviaciones, violaciones asépticas u observaciones durante el ensayo del medio de llenado aséptico de la Línea 131. Las ensayos de monitoreo ambiental requeridas para la ensayo del medio fueron realizadas en las locaciones especificadas y fueron completadas satisfactoriamente. Los resultados para la ensayo del medio de llenado aséptico se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4: Resumen de la Ensayo del Medio de Llenado Aséptico para la Línea 13**

Nombre del Proceso de Llenado	Número de Llenado	Fecha de la Ensayo	Resultados para Turbidez	Promoción de Crecimiento
Ensayo del Medio de Llenado Línea 131	0647769	16-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 131	0647770	16-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 131	0647771	16-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)

Basados sobre los resultados satisfactorios de turbidez y de la ensayo de promoción de crecimiento, las ensayos de llenado del medio aséptico para la Línea de Llenado 131 fueron completadas y satisfactorias y los procesos de ensayo cumplieron el criterio de aceptación para la re-evaluación semi-anual.

**2.6.2.1 Ensayo del Medio, Edificio 29, Línea de Llenado 137**

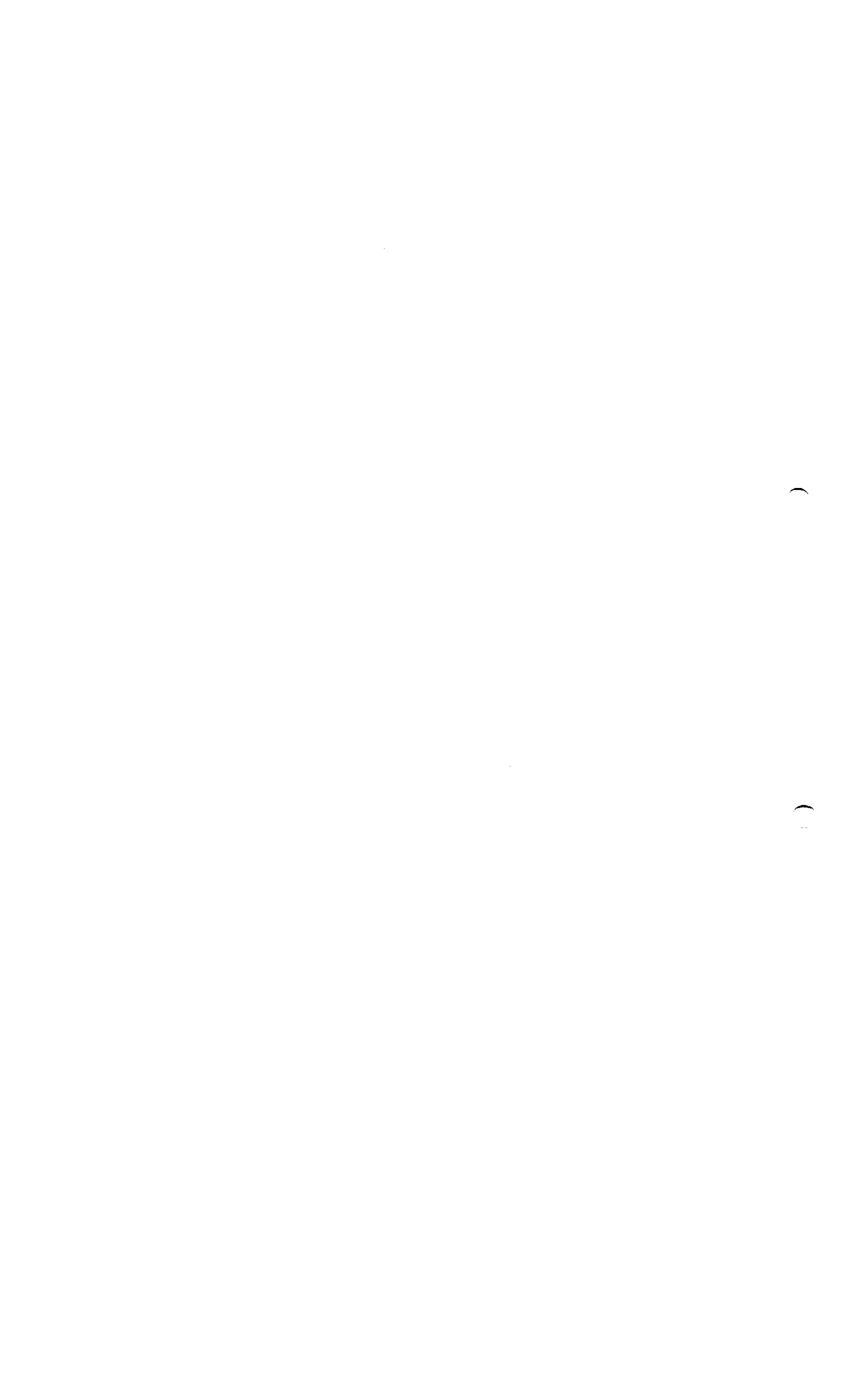
La re-evaluación de la Línea de Llenado 137 se completó exitosamente. No se presentaron desviaciones, violaciones asépticas u observaciones durante la ensayo del medio de llenado aséptico de la Línea 137. Las ensayos de monitoreo ambiental requeridas para la ensayo del medio fueron realizadas en las locaciones especificadas y fueron completadas satisfactoriamente. Los resultados para la ensayo del medio de llenado aséptico se resumen en la Tabla 5.

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. 51528



**Tabla 5: Resumen de la Ensayo del Medio de Llenado Aséptico para la Línea 137**

Nombre del Proceso de Llenado	Número de Llenado	Fecha de la Ensayo	Resultados para Turbidez	Promoción de Crecimiento
Ensayo del Medio de Llenado Línea 137	0647544	18-Jun-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 137	0647545	18-Jun-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 137	0647546	18-Jun-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)

Basados sobre los resultados satisfactorios de turbidez y de la ensayo de promoción de crecimiento, las ensayos de llenado del medio aséptico para la Línea de Llenado 137 fueron completadas y satisfactorias y los procesos de ensayo cumplieron el criterio de aceptación para la re-evaluación semi-anual.

**2.6.2.3 Ensayo del Medio, Edificio 29, Línea de Llenado 138**

La re-evaluación de la Línea de Llenado 138 se completó exitosamente. No se presentaron desviaciones, violaciones asépticas u observaciones durante la ensayo del medio de llenado aséptico de la Línea 138. Las ensayos de monitoreo ambiental requeridas para la ensayo del medio fueron realizadas en las locaciones especificadas y fueron completadas satisfactoriamente. Los resultados para el ensayo del medio de llenado aséptico se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6: Resumen de la Ensayo del Medio de Llenado Aséptico para la Línea 138**

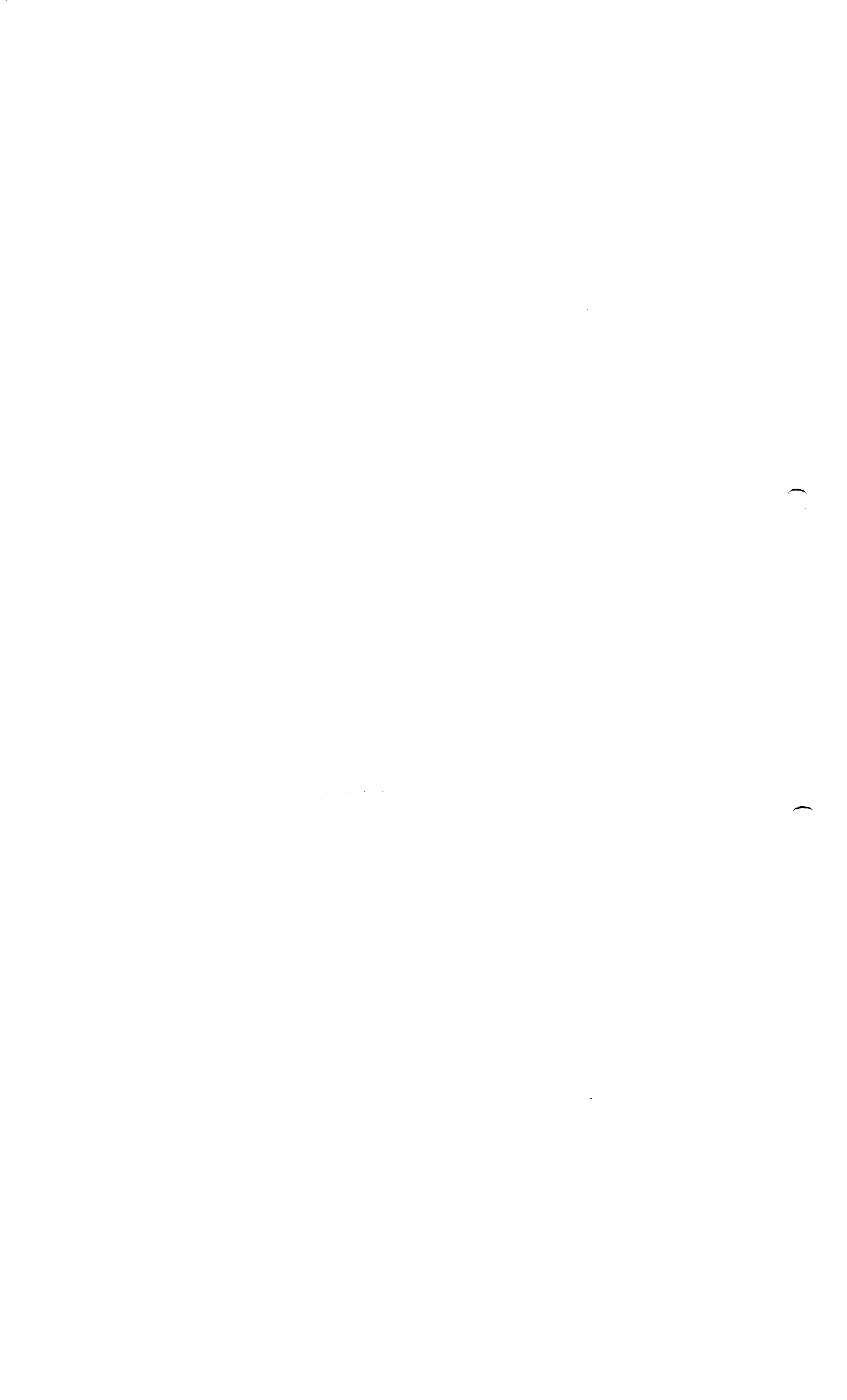
Nombre del Proceso de Llenado	Número de Llenado	Fecha de la Ensayo	Resultados para Turbidez	Promoción de Crecimiento
Ensayo del Medio de Llenado Línea 138	0647772	14-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 138	0647773	14-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo del Medio de Llenado Línea 138	0647774	15-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FAMILIA 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. 51.528



Basados sobre los resultados satisfactorios de turbidez y de la ensayo de promoción de crecimiento, las ensayos de llenado del medio aséptico para la Línea de Llenado 138 fueron completadas y satisfactorias y los procesos de ensayo cumplieron el criterio de aceptación para la re-evaluación semi-anual.

**2.6.2.4 Ensayo del Medio, Edificio 38, Sistema de Barrera de Ambiente Controlado Localmente**

La re-evaluación del sistema de barrera LCE fue completada exitosamente. No se presentaron violaciones asépticas u observaciones durante la ensayo del medio de llenado aséptico del sistema de barrera LCE. Las ensayos requeridas de monitoreo ambiental para la ensayo del medio fueron realizadas en las locaciones especificadas y fueron completadas satisfactoriamente. Los resultados para la ensayo del medio de llenado aséptico se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7: Resumen de la Ensayo del Medio de Llenado Aséptico para el Ambiente Controlado Localmente**

Nombre del Proceso de Llenado	Número de Llenado	Fecha de la Ensayo	Resultados para Turbidez	Promoción de Crecimiento
Ensayo de Ajuste	0647653	30-Jun-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)
Ensayo Contigua	0647760	09-Jul-2003	Satisfactorio (Sin Crecimiento)	Satisfactorio (Crecimiento)

Basados en la falta de turbidez y en los resultados satisfactorios de la ensayo de promoción de crecimiento, las ensayos de llenado del medio aséptico para LCE fueron completadas y satisfactorias y los procesos de ensayo cumplieron el criterio de aceptación para la re-evaluación semi-anual.

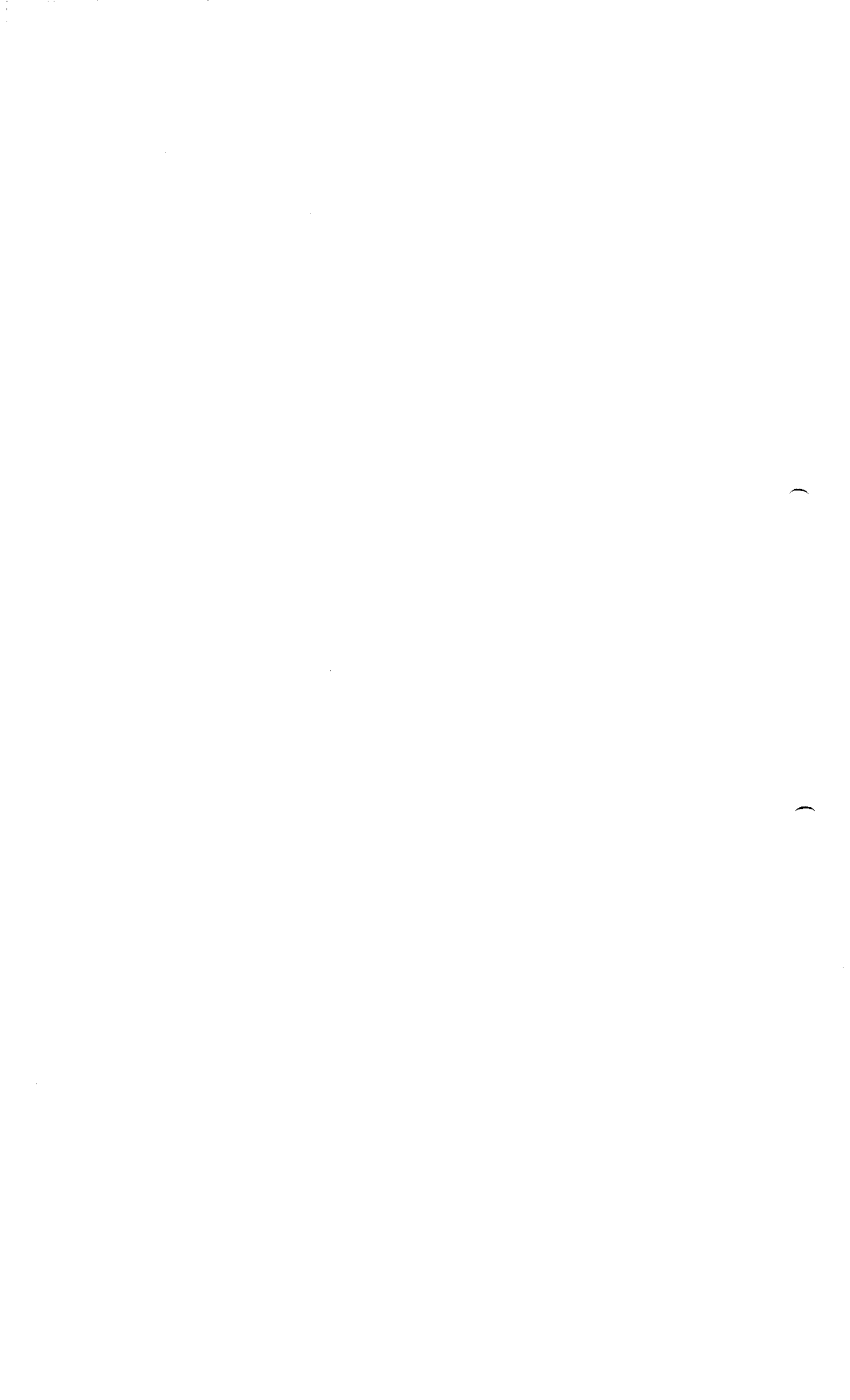
Fuente de aire filtrado –alta eficiencia en partículas de aire (HEPA). Se utilizan los filtros HEPA con eficiencia requerida. Todos los filtros HEPA para los sistemas de manejo de aire son certificados anualmente conforme los procedimientos de operación estándar (SOPs).

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. 51.525



### 2.6.3. Monitoreo Ambiental

Se realiza el monitoreo ambiental de rutina en todas las áreas clasificadas utilizadas para la manufactura de viales con diluyente. Un programa de monitoreo ambiental de rutina asegura que las áreas clasificadas y los sistemas de utilidad asociados están operando a un nivel de control aceptable. Todo el monitoreo de rutina se realiza de acuerdo a los SOPs de Merck & Co., Inc. (Merck) para monitoreo de habitaciones clasificadas. En el Edificio 29, el muestreo microbiano y de partículas de aire es realizado en todas las habitaciones Clase 100, Clase 10,000 y Clase 100,000. El muestreo microbiano de superficie es realizado en todas las áreas Clase 100 y Clase 10,000 y en algunas áreas Clase 100,000. El muestreo de partículas de aire, muestreo microbiano del aire y muestreo de superficie en todas las áreas clasificadas son realizados al menos una vez a la semana.

En el sistema de aislamiento de barrera del Edificio 38, las muestras microbianas del aire son tomadas en el aislador de Clase-100 una vez al inicio de la campaña de llenado y una vez al final de la misma. Las muestras de partículas del aire son tomadas en el aislador Clase 100 cada hora durante toda la duración de la etapa de llenado. El muestreo microbiano de superficie es realizado en el aislador de Clase 100 al final de cada etapa de llenado. Las partículas y contenido microbiano del aire es monitoreado semanalmente en el área de barrera Clase 10,000 y en las habitaciones aledañas Clase 100,000. En estas áreas no se realiza muestreo de superficie.

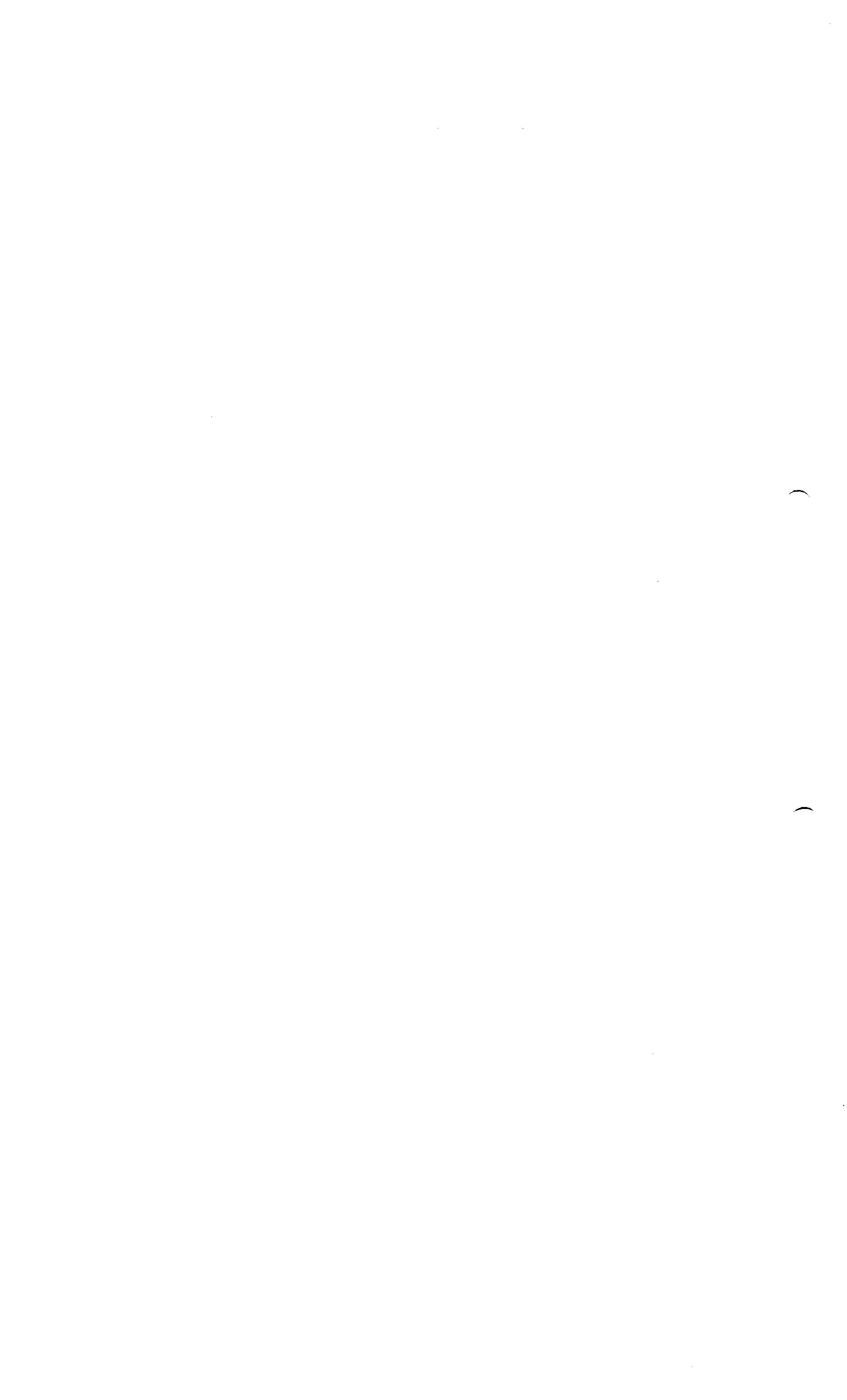
El monitoreo ambiental de rutina también es realizado en el sistema WFI. Todo monitoreo de rutina es realizado conforme los SOPs de Merck para monitorear sistemas WFI. Las ensayos de rutina del sistema WFI consisten de ensayos semanales químicas/físicas, microbiana, endotoxina y color y apariencia de la *Farmacopea de Estados Unidos (USP)/Farmacopea Europea (Ph. Eur.)*.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS / REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.826

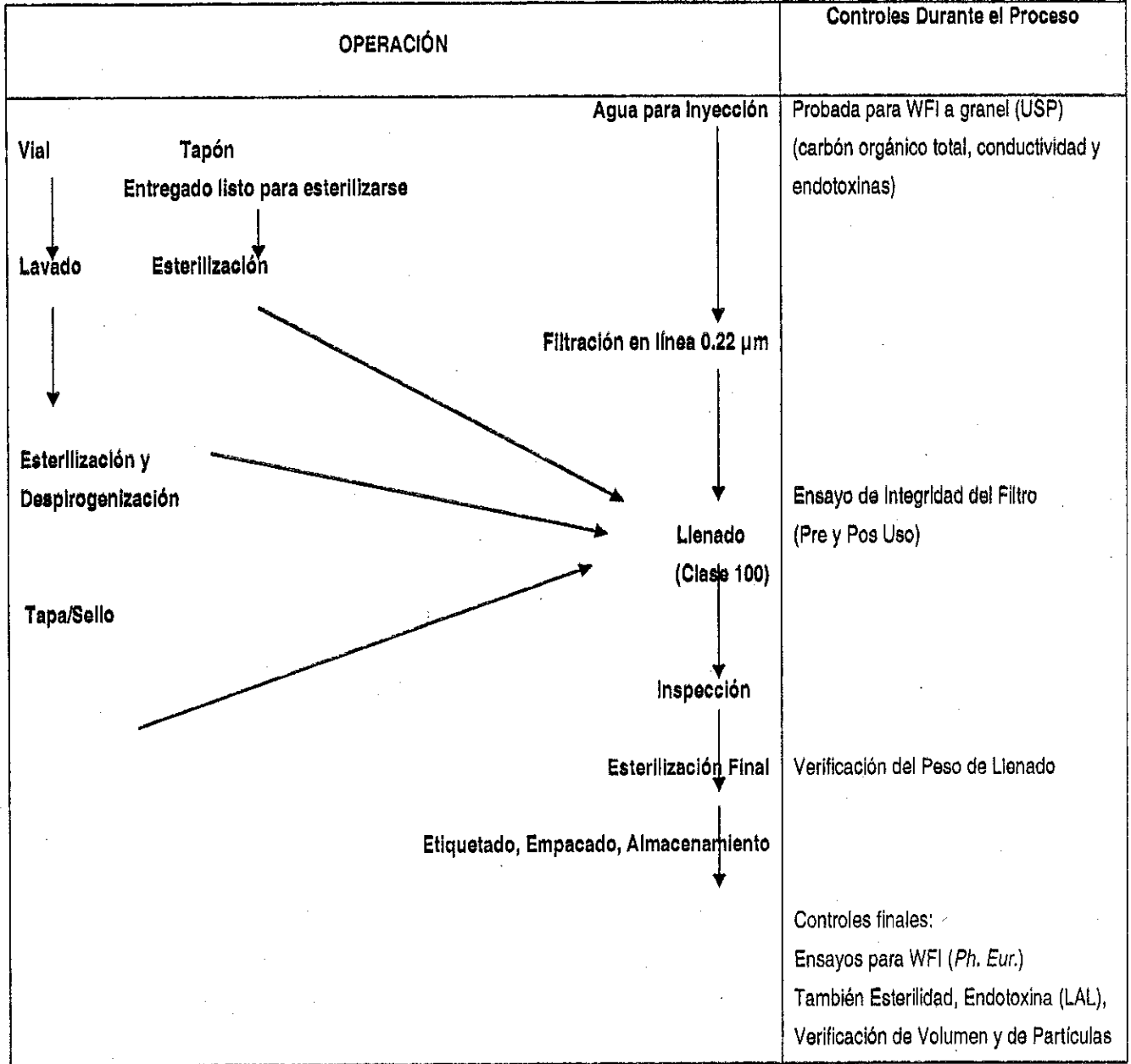


2.6.4 Descripción del Proceso de Manufactura

2.6.4.1 Diagrama de Flujo del Proceso de Manufactura

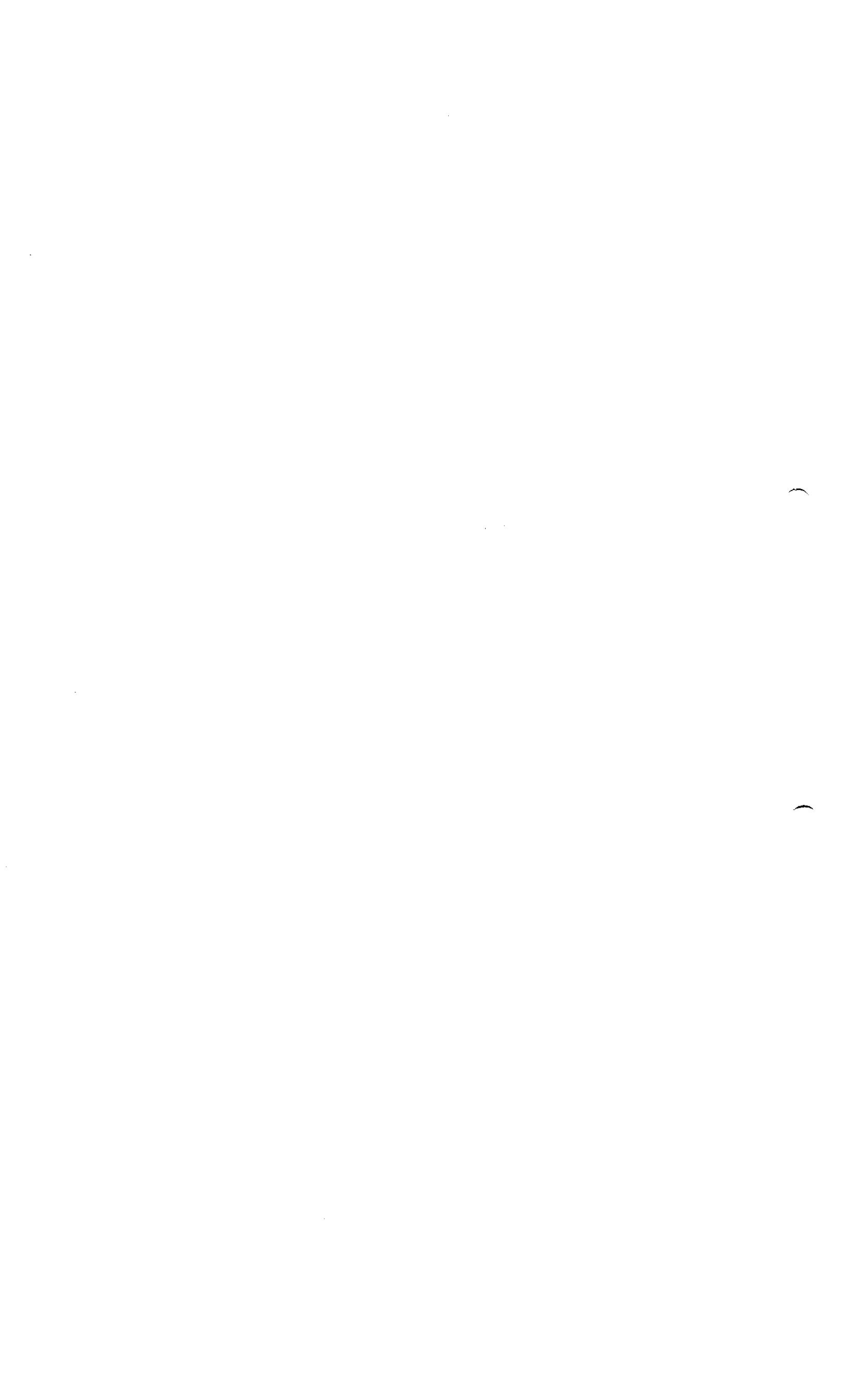
En la [Figura 1] se presenta un diagrama de flujo de las etapas de manufacturación y de los controles durante el proceso para los viales con diluyente.

Figura 1: Diagrama de Flujo del Proceso de Manufacturación



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. 51.825



**2.6.4.2 Descripción del Proceso de Manufacturación**

**2.6.4.2.1 Preparación de los materiales**

Los tanques portátiles usados durante la elaboración del diluyente estéril son limpiados utilizando un ciclo validado, automatizado de limpieza-en-el-lugar (CIP).

Los equipos y materiales, tales como filtros y tubería con ajustes, son esterilizados con vapor en las autoclaves. Los tanques portátiles son esterilizados con vapor utilizando un ciclo validado, controlado por computadora, de esterilización en-el-lugar (SIP).

Los tapones de goma son recibidos pre-lavados y empacados provenientes del vendedor en bolsas listas para ser esterilizadas. Los tapones de goma son esterilizados con vapor utilizando un ciclo de autoclave validado.

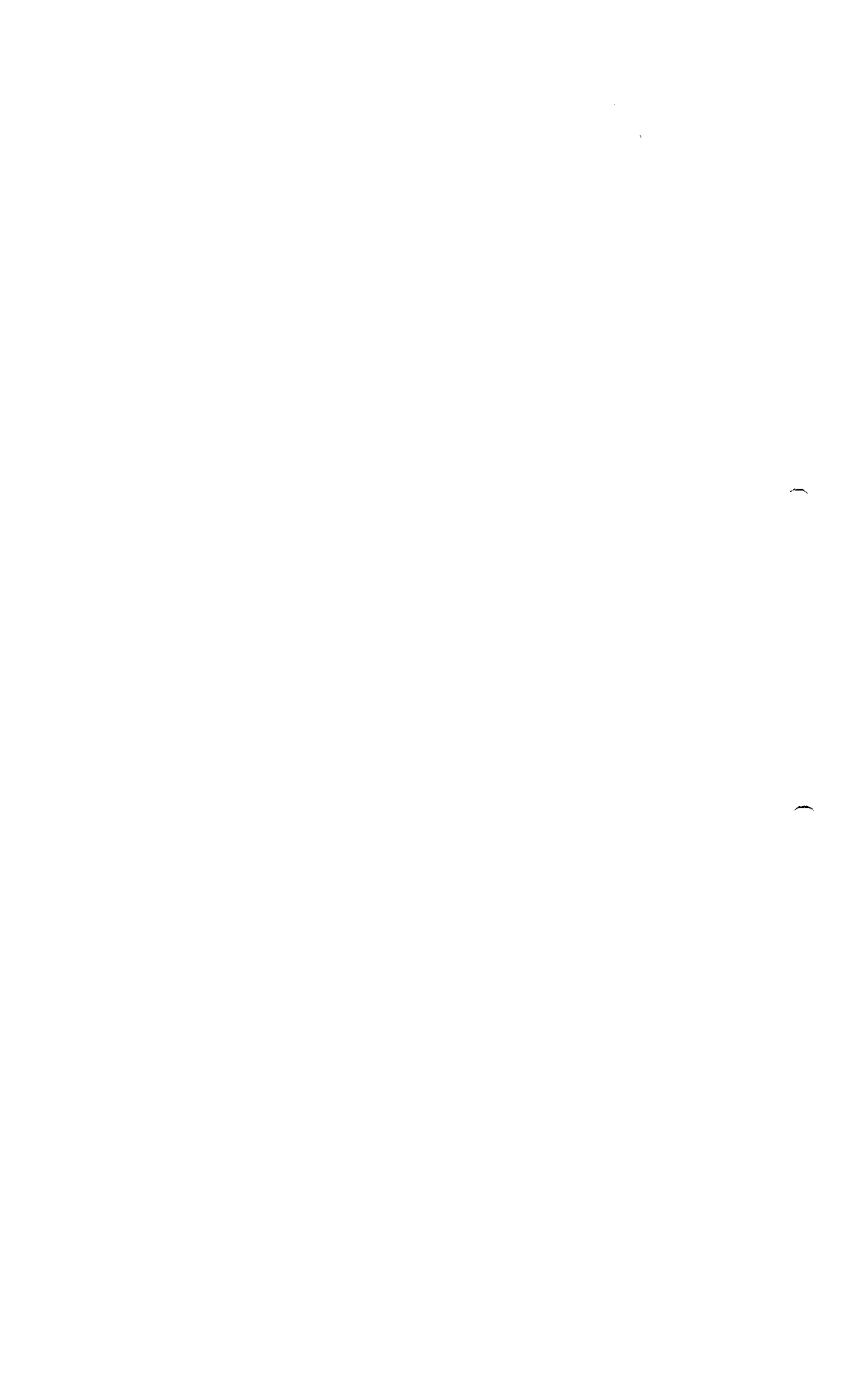
Los viales de vidrio son lavados ya sea usando lavadores de viales o túneles en línea lavadores/esterilizadores utilizando procesos validados. El lavado de vidrio en los lavadores de viales se lleva a cabo bajo campanas con flujo laminar. Los viales son esterilizados y despirogenizados en hornos de calor seco o en túneles de calor seco utilizando un proceso validado. Estos procedimientos se describen en los SOPs.

**2.6.4.2.2 Elaboración de Agua para Inyección**

El WFI es producida por destilación de agua desionizada. El sistema de pretratamiento consiste de un prefiltro, inyector de bisulfito, dos equipos de lechos de aniones y cationes, un lecho de resina mezclada y un neutralizador de agua de desecho. El agua potable es bombeada a través de un filtro de 10 µm y es tratada con bisulfito para retirar el cloro antes de que pase a través de los dos equipos de lechos de catión y anión de desionización. Ambos equipos de lecho de catión y anión de desionización descargan en el mismo lecho de resina mezclada, la cual está llena con una combinación de resinas de catión y anión altamente estables. Desde el lecho mezclado, el agua desionizada es dirigida a los destiladores de compresión de vapor. El destilado se ensayo de rutina para confirmar la calidad del agua para WFI (USP/Ph. Eur.). El agua destilada es entonces transferida a los tanques de almacenamiento. El agua es circulada continuamente mediante bombas sanitarias y es mantenida a  $\geq 80$  °C.

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 REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.525



#### 2.6.4.2.3 Filtración en línea, Llenado y Taponado

El agua se obtiene del sistema de elaboración de WFI y se enfría. Después el WFI es filtrada, utilizando un filtro de 0.22  $\mu\text{m}$ , y llevada a un tanque de almacenamiento portátil y estéril. La integridad de los filtros se ensaya antes y después de ser usados. Los tanques portátiles son esterilizados en el sitio utilizando un proceso validado. Se utiliza nitrógeno filtrado y estéril o aire filtrado y estéril para presurizar los tanques portátiles durante el almacenamiento. El tanque se mantiene bajo una presión positiva antes de, durante y después de ser llenado con WFI. Cada tanque portátil de almacenamiento es etiquetado con el número del producto y número del lote. El tanque portátil, presurizado es conectado a una línea de llenado asépticamente o mediante una conexión esterilizado con vapor.

Los viales son llenados de acuerdo a las cGMPs bajo condiciones Clase-100 utilizando máquinas de llenado automático. Las áreas de llenado están localizadas ya sea en el Edificio 29 o en el Edificio 38 en el sitio de West Point, Pennsylvania, EUA. Los viales son lavados y esterilizados/despirogenizados utilizando procesos validados. Los tapones se reciben prelavados de parte del vendedor y se esterilizan utilizando un proceso validado. Durante el llenado, se realizan de manera rutinaria verificaciones del peso. Los viales son llenados, taponados y sellados automáticamente.

#### 2.6.4.2.4 Inspección y Esterilización Final

Los viales llenos con diluyente son inspeccionados utilizando un aparato de inspección automatizado conforme un proceso validado. Los viales llenos con diluyente se colocan en bandejas y son esterilizados utilizando un proceso validado de esterilización en vapor basado en un acercamiento en demasía. Las autoclaves son revalidadas de manera anual. La esterilización anual ocurre dentro de las 48 horas del llenado y puede llevarse a cabo ya sea en el Edificio 29 o en el Edificio 38.

#### 2.6.4.2.5 Almacenamiento y Etiquetado del Material Lleno

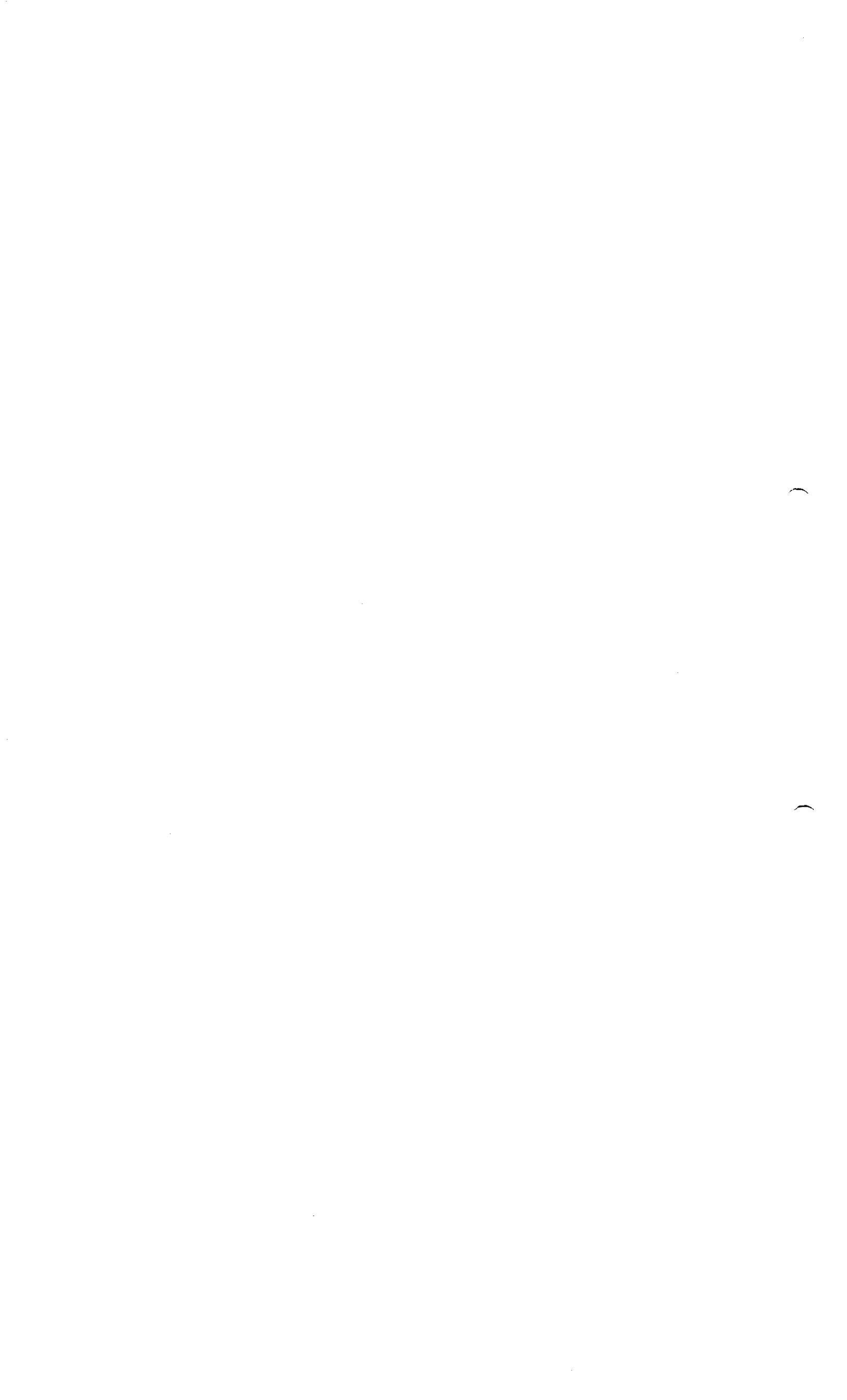
Los viales llenos con diluyente son almacenados a temperatura ambiente. Los viales llenos con diluyente, sellados y sin etiquetar son colocados en cajas con el nombre del producto, número del producto, número de llenado, fecha de llenado y fecha de inspección.

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. 51.525



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Restricted  
Confidential  
limited access



Cada orden impresa de etiquetas es muestreada, corregida, inspeccionada y liberada antes de ser utilizada en la operación de empaque. Otras inspecciones y auditorías se realizan de manera rutinaria durante los procesos de impresión.

### 3) CONTROL DE CALIDAD- METODOS DE CONTROL EXCIPIENTES Y PRODUCTO TERMINADO.

#### 3.1 Control de Excipientes

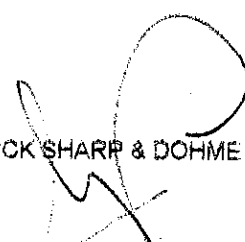
Esta sección no es aplicable al vial con diluyente.

#### 3.2 Control del Producto terminado

##### 3.2.1 Especificaciones

Las especificaciones para liberación y los métodos utilizados cuando se ensayan los viales con diluyente son presentados en la Tabla 8.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

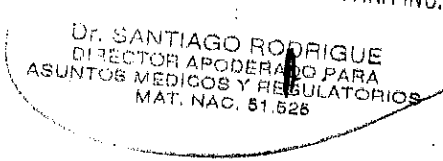
  
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.526



Tabla 8: Especificaciones del Producto y Ensayos para Liberación

Parámetro de Ensayo	Criterio de Aceptación	Procedimiento Analítico
Apariencia	Líquido claro, incoloro	Estándar de Calidad de Merck
Acidez o Alcalinidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> <sup>a</sup>	<i>Ph. Eur.</i>
Sustancias Oxidables	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Cloruros	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Residuos en la Evaporación	≤ 4.0 mg/100 ml	<i>Ph. Eur.</i>
Nitratos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Sulfatos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Amoniaco	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Calcio/Magnesio	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Metales Pesados	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	<i>Ph. Eur.</i>
Conductividad	≤ 25 μS/cm	<i>Ph. Eur.</i>
Esterilidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> (sin crecimiento)	<i>Ph. Eur.</i>
Partículas de Materia	≤ 6000 partículas/Vial	<i>Ph. Eur.</i>
Partículas ≥ 10 μm	≤ 600 partículas/Vial	
Partículas ≥ 25 μm		
Endotoxinas Bacterianas	≤ 0.25 EU/ml	<i>Ph. Eur.</i>
Verificación del Volumen	0.62 – 0.83 ml	USPd

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

<sup>b</sup>μS: micro-Siemens

<sup>c</sup>EU: Unidades de Endotoxina

<sup>d</sup>USP: Farmacopea de Estados Unidos

### 3.2.2 Procedimientos Analíticos

Los procedimientos analíticos utilizados para los ensayos de liberación de los viales con diluyente cumplen con la monografía de la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)* para agua para inyección (WFI). El ensayo del volumen de llenado cumple con la *Farmacopea de Estados Unidos (USP)*.

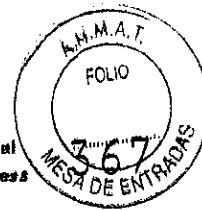
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

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. 51.625





## 4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

### 4.1 Validación de los Procedimientos Analíticos

Los procedimientos analíticos utilizados para los ensayos de liberación del producto cumplen con las monografías descritas en la *Farmacopea Europea (Ph. Eur.)* y en la *Farmacopea de Estados Unidos (USP)*.

## 5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

### 5.1 Análisis de Lotes

Los análisis de lotes correspondientes a tres lotes de viales con diluyente se proporcionan en Tabla 9, 10 y 11.

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. 51.525



**Tabla 9: Resultados de las Ensayos de Liberación para el Número de Llenado 0647232,  
Manufacturado el 06-Mayo-2003 (Fecha de Expiración: 30-Abril-2006)**

Parámetro de Ensayo	Criterio de Aceptación	Resultado
Acidez o Alcalinidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> <sup>a</sup>	Aprobada
Sustancias Oxidables	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Cloruros	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Residuos en la Evaporación	≤ 4.0 mg/100 ml	0.9 mg
Nitratos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Sulfatos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Amoníaco	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Calcio/Magnesio	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Metales Pesados	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Conductividad	≤ 25 μS/cm	4 μS/cm
Esterilidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> (sin crecimiento)	Aprobada
Partículas de Materia	≤ 6000 partículas/Vial	0
<u>Partículas ≥ 10 μm</u>	≤ 600 partículas/Vial	0
<u>Partículas ≥ 25 μm</u>		
Endotoxinas Bacterianas	≤ 0.25 EU <sup>c</sup> /ml	< 0.1 EU/ml
Verificación del Volumen	0.62 – 0.83 ml	0.69 ml

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

<sup>b</sup>μS: micro-Siemens

<sup>c</sup>EU: Unidades de Endotoxina

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. 51.525

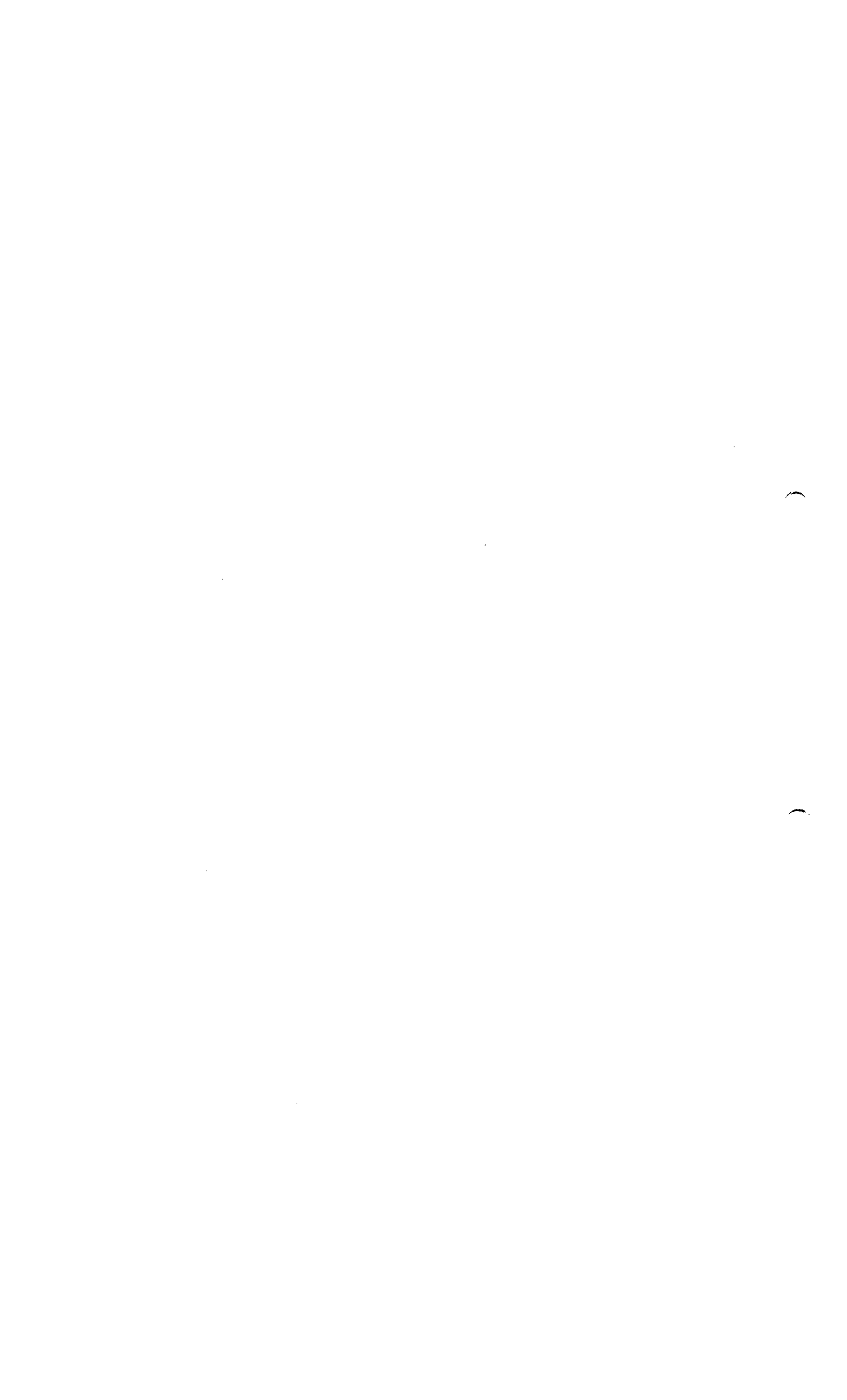


Tabla 10: Resultados de las Ensayos de Liberación para el Número de Llenado 0647403,  
Manufacturado el 04-Junio-2003 (Fecha de Expiración: 31-Mayo-2006)

Parámetro de Ensayo	Criterio de Aceptación	Resultado
Acidez o Alcalinidad	Cumple con la Ph. Eur <sup>a</sup>	Aprobada
Sustancias Oxidables	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Cloruros	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Residuos en la Evaporación	≤ 4.0 mg/100 ml	0 mg
Nitratos	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Sulfatos	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Amoníaco	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Calcio/Magnesio	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Metales Pesados	Cumple con la Ph. Eur.	Aprobada
Conductividad	≤ 25 μS/cm	4 μS/cm
Esterilidad	Cumple con la Ph. Eur. (sin crecimiento)	Aprobada
Partículas de Materia	≤ 6000 partículas/Vial	1
<u>Partículas ≥ 10 μm</u>	≤ 600 partículas/Vial	0
<u>Partículas ≥ 25 μm</u>		
Endotoxinas Bacterianas	≤ 0.25 EU <sup>c</sup> /ml	< 0.05 EU/ml
Verificación del Volumen	0.62 - 0.83 ml	0.67 ml

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

<sup>b</sup>μS: micro-Siemens

<sup>c</sup>EU: Unidades de Endotoxina

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. 51.525

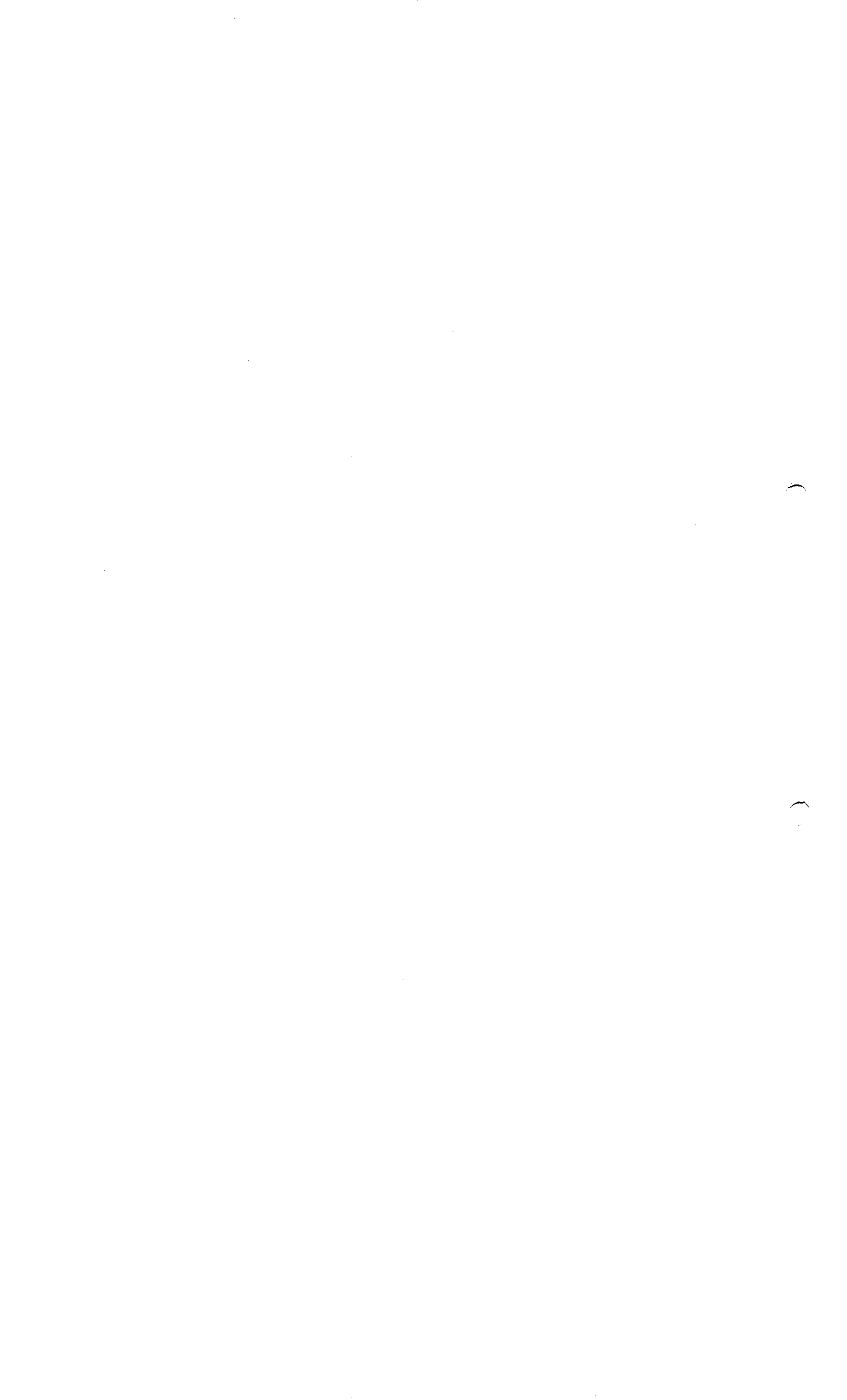


Tabla 11: Resultados de las Ensayos de Liberación para el Número de Lienado 0646871,  
Manufacturado el 06-Abril-2003 (Fecha de Expiración: 31-Marzo-2006)

Parámetro de Ensayo	Criterio de Aceptación	Resultado
Acidez o Alcalinidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> <sup>a</sup>	Aprobada
Sustancias Oxidables	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Cloruros	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Residuos en la Evaporación	≤ 4.0 mg/100 ml	0.9 mg
Nitratos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Sulfatos	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Amoníaco	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Calcio/Magnesio	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Metales Pesados	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i>	Aprobada
Conductividad	≤ 25 μS/cm	4 μS/cm
Esterilidad	Cumple con la <i>Ph. Eur.</i> (sin crecimiento)	Aprobada
Partículas de Materia	≤ 6000 partículas/Vial	1
<u>Partículas ≥ 10 μm</u>	≤ 600 partículas/Vial	0
<i>Partículas ≥ 25 μm</i>		
Endotoxinas Bacterianas	≤ 0.25 EU/ml	< 0.1 EU/ml
Verificación del Volumen	0.62 – 0.83 ml	0.72 ml

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

<sup>b</sup>μS: micro-Siemens

<sup>c</sup>EU: Unidades de Endotoxina

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. 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



## 6) MATERIALES DE REFERENCIA

Esta sección no es aplicable al vial con diluyente.

## 7) SISTEMA DE CIERRE DEL CONTENEDOR

### 7.1 Especificaciones

Las especificaciones para el sistema de cierre del contenedor con diluyente están listadas en la Tabla 12, 13, 14 para el vial, el tapón y la tapa-sello respectivamente.

Tabla 12: Especificaciones para el Vial

Parámetro	Especificaciones
Apariencia	Vidrio claro
Material	3 ml redondeado, cristal de roca, <i>Ph. Eur.</i> <sup>a</sup> Tipo I vial de tubo tratado con solución de sulfuro 13 mm, acabado de sello de aluminio con abultamiento Vial probado y certificado para que cumpla con las especificaciones de la <i>Ph. Eur.</i>
Dimensiones Físicas	Longitud general: 37.70 mm Diámetro externo: 17.00 mm

<sup>a</sup>*Ph. Eur.: Farmacopea Europea*

Tabla 13: Especificaciones para el Tapón

Parámetro	Especificaciones
Apariencia	Color gris
Material	Tapón de suero de goma, de clorobutilo, West 4432/50, 13 mm, cubierta B2-42. El goma cumple con las especificaciones de ensayos relevantes de la <i>Ph. Eur.</i> <sup>a</sup>
Dimensiones Físicas	Altura total: 6.10 mm Diámetro externo: 12.40 mm

<sup>a</sup>*Ph. Eur.: Farmacopea Europea*

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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



**Tabla 13: Especificaciones para la Tapa-Sello**

Parámetro	Especificaciones
Apariencia	Color gris oscuro
Material	Sello de aluminio natural con cubierta clara, de 13 mm, con tapa de levantar de plástico color gris oscuro, ensamblados, con registro controlado.
Dimensiones Físicas	Altura total: 8.38 mm Diámetro externo: 14.99 mm

**7.2 Validación de la Integridad del Cierre**

Se validó exitosamente el sistema de cierre del contenedor utilizado en la manufactura de los viales con diluyente. El sistema de cierre del contenedor con diluyente consiste de un vial de cristal de 3 ml, un tapón de goma de de clorobutilo y un sello de aluminio Figura 2. El estudio de validación del cierre del contenedor fue realizado utilizando un ensayo de ingreso de colorante y una ensayo de Ingreso de microorganismos. El propósito de estos ensayos fue el demostrar la habilidad del sello, formado entre el tapón de goma y el vial de vidrio, para resistir el ingreso del colorante y de los microorganismos hacia el interior del contenedor bajo condiciones acentuadas. Los viales de ensayo fueron esterilizados antes de ser usados para el estudio de validación.

El ensayo de ingreso de colorante fue realizado llenando 305 viales con agua para inyección (WFI). Cinco de los 305 viales fueron utilizados como controles positivos colocándoles un cable de calibre 36 (o un material de dimensiones similares) a lo largo de la orilla del vial y se le volvió a colocar el tapón. Los 300 viales y los 5 controles positivos se sumergieron en una solución de colorante azul, FD&C #2. Después se colocaron los viales bajo vacío por un cierto periodo de tiempo y luego fueron liberados del vacío a una velocidad estable de manera que los viales experimentaron un diferencial de presión total de 26 psi. Los viales se quitaron de la solución del colorante, se limpiaron y el contenido de los 300

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



viales se analizó utilizando un espectrofotómetro ultravioleta (UV) con respecto a la presencia de colorante azul dentro de los viales. Los cinco controles positivos se examinaron visualmente verificando la presencia de colorante azul dentro de los viales. El criterio de aceptación se definió como sin evidencia de colorante por encima del límite de detección en los viales de ensayo. El límite de detección fue de 0.5 mg colorante/l de agua. Todos los resultados cumplieron con el criterio de aceptación.

El ensayo de ingreso microbiano fue realizado llenando 310 viales con una solución de caseína de soya medio digerida. Los viales de control positivo se prepararon de manera idéntica a los utilizados en la ensayo de ingreso de colorante. Los viales del medio de cultivo fueron incubados en posición invertida durante 14 días para asegurar que no se introdujera contaminación alguna durante el proceso de llenado. Trescientos viales de ensayo y cinco viales de control positivo se sumergieron de manera invertida durante 24 horas en un caldo de *Pseudomonas aeruginosa* a una concentración de  $\geq 10^6$  cfu/ml. Cinco viales de control negativos no se sumergieron en el caldo. Los viales sumergidos se quitaron del caldo y se limpió cuidadosamente el exceso de caldo de la parte externa de los viales sin desinfectar los puntos de ingreso. Se dejó que los puntos de ingreso se secaran al aire. La solución del caldo fue numerada al final del periodo de ensayo para asegurar que los organismos habían permanecido viables durante el periodo de inmersión. Los viales sumergidos y los viales de control negativos fueron después incubados de manera invertida durante 14 días a  $37 \pm 2$  °C. Todos los viales fueron observados con respecto a la turbidez que pudiera indicar crecimiento al final del periodo de incubación. Era necesario que todos los 300 viales no presentaran crecimiento para una considerar la ensayo exitosa. Los viales de control negativos se examinaron para verificar que no había crecimiento en los mismos. Los viales de control positivos se examinaron para verificar que había crecimiento en los cinco viales. Al final del periodo de incubación, el medio de tres viales de ensayo y un vial de control negativo se inoculó con *Pseudomonas aeruginosa*. Estos viales fueron incubados hasta por 7 días para demostrar la capacidad de promoción del crecimiento del medio de cultivo en los viales. Todos los resultados cumplieron con el criterio de aceptación.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

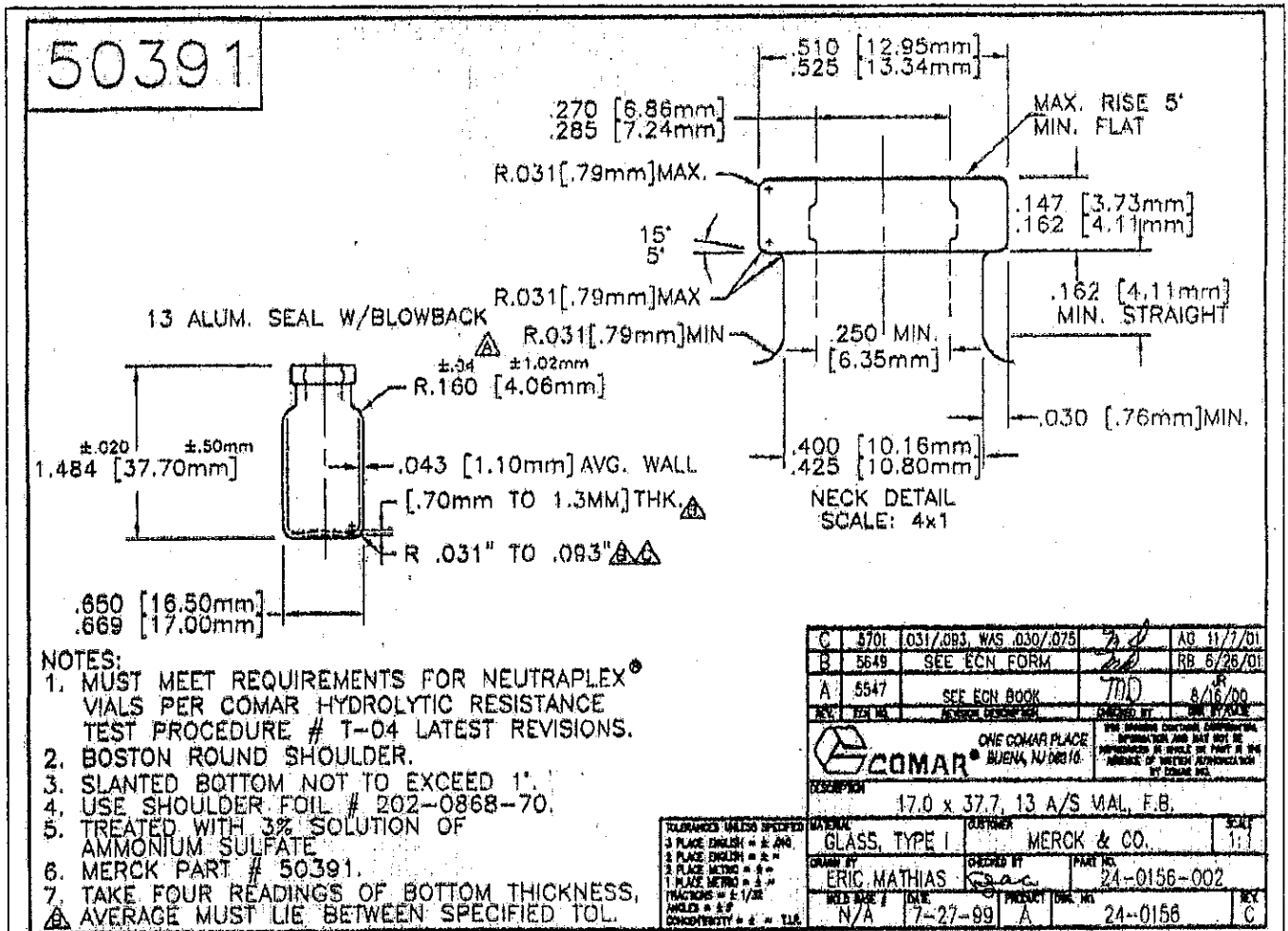
Firm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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



Figura 2: Diagrama del Vial de Diluyente



13 SELLO DE ALUMINIO C/Abultamiento

Muro Promedio  
Detalle del Cuello Escala: 4x1

NOTAS:

- DEBE CUMPLIR LAS ESPECIFICACIONES PARA VIALES NEUTRAPLEX® CON RESPECTO AL PROCEDIMIENTO DE ENSAYO DE RESISTENCIA HIDROLÍTICA COMAR # T-04 EN LA REVISIÓN MÁS RECIENTE.
- HOMBROS REDONDEADOS TIPO BOSTON
- LA INCLINACIÓN DEL FONDO NO DEBE EXCEDER 1°.
- UTILIZAR LA HOJA DE HOMBROS # 202-0868-70.
- TRATADOS CON SOLUCIÓN DE SULFATO DE AMONIO AL 3%.
- NÚMERO DE PARTE DE MERCK 50391.
- TOMAR CUATRO LECTURAS DEL GROSOR DEL FONDO, EL PROMEDIO DEBE CAER ENTRE LA TOLERANCIA ESPECIFICADA.

Máximo Realce 5°  
Mínimo Plano

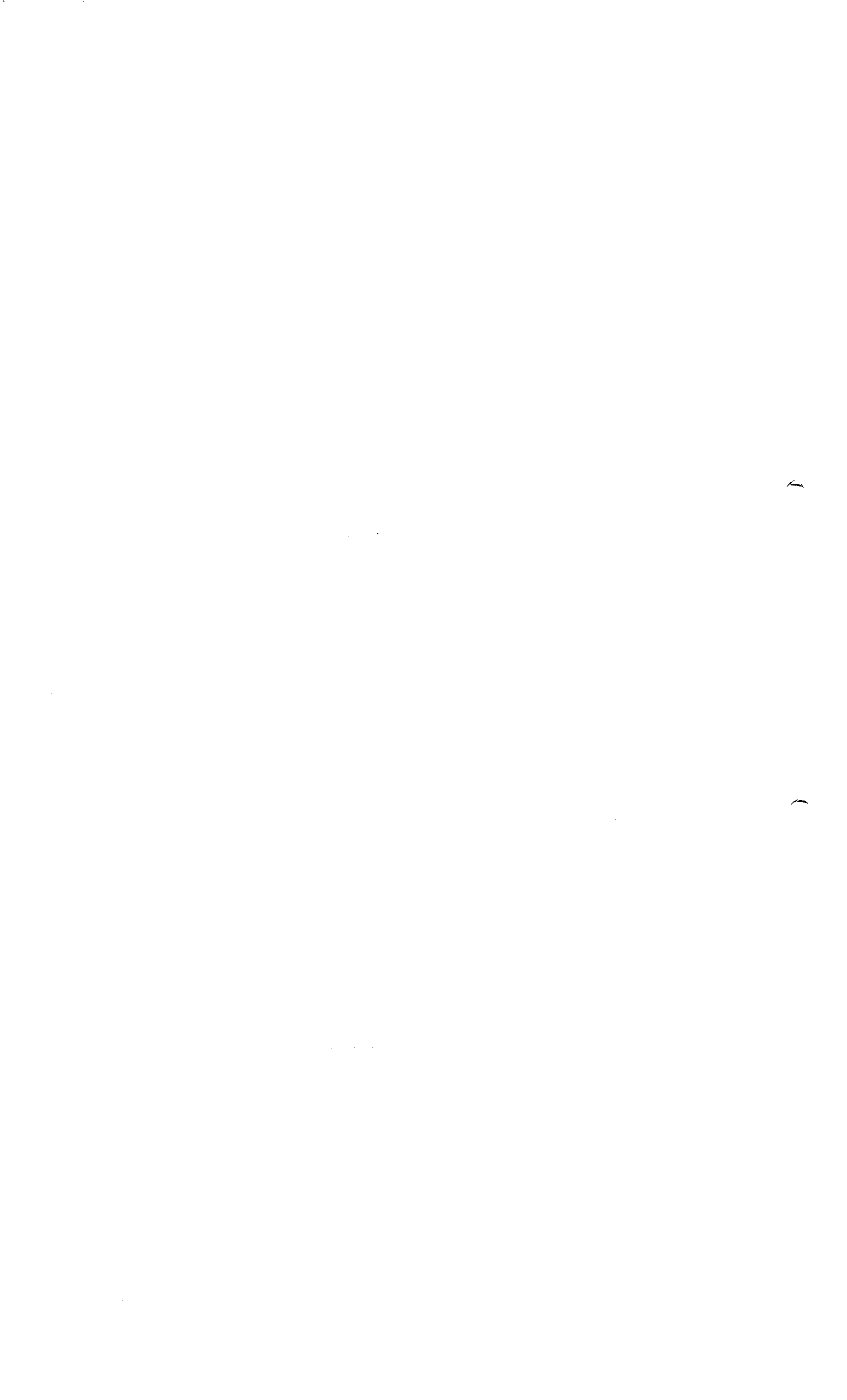
Mínimo Derecho

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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. 51 525



## 8) ESTABILIDAD

### 8.1 Resumen y Conclusiones de estabilidad

Las ensayos de estabilidad de los viales con diluyentes fueron realizadas por Merck & Co., Inc. (Merck), West Point, Pennsylvania, EUA. Los estudios de estabilidad fueron diseñados para apoyar la vida útil del producto y el manejo rutinario hasta su expiración a los 36 meses.

Todos los lotes de estabilidad de los viales con diluyente probados de acuerdo al programa, cumplieron el criterio de aceptación durante el periodo de expiración.

### 8.2 Protocolo de Estabilidad Postaprobación y Compromiso de Estabilidad

Los viales con diluyente se probaron en Merck & Co., Inc. (Merck), West Point, Pennsylvania, EUA como parte de un programa de monitoreo rutinario de estabilidad. Las muestras serán recolectadas de un lote de diluyente estéril manufacturado cada año y probado como mínimo a intervalos anuales durante el periodo de vida en anaquel del producto. Los lotes de los viales con diluyente serán almacenados a temperatura ambiente (23 - 27 °C).

### 8.3 Datos de Estabilidad

#### 8.3.1 Tipos de Estudios/Lotes Probados

Los estudios de estabilidad fueron diseñados para medir el desempeño del producto bajo las condiciones de almacenamiento planeadas. La orientación de la muestra fue parada, aleatoria e invertida. Los datos de estabilidad apoyan la vida útil del producto, el manejo rutinario y expiración a 36 meses. Las muestras fueron almacenadas a temperatura ambiente (23 - 27 °C).

#### 8.3.2 Protocolos/Metodología General del Estudio

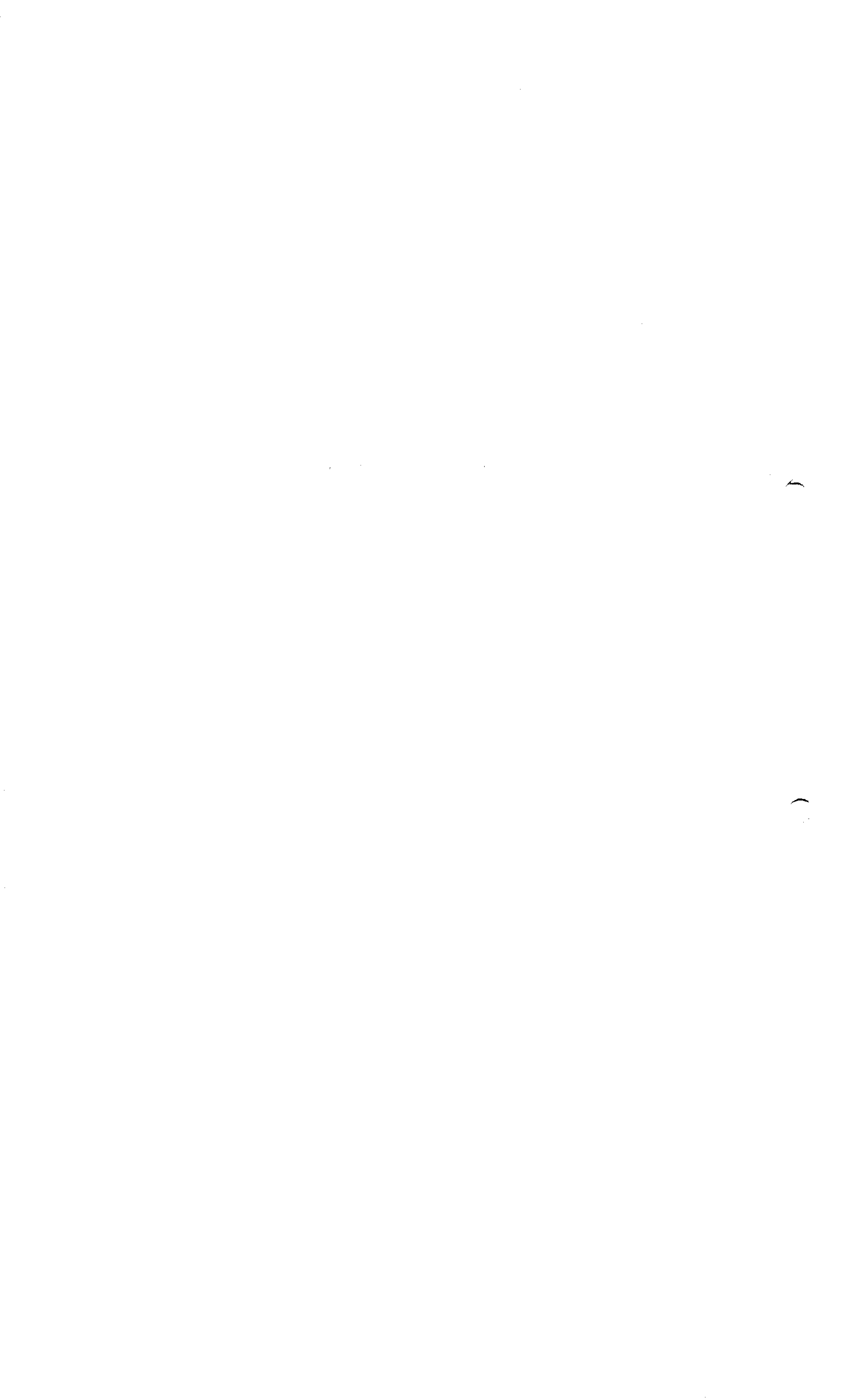
Se seleccionaron muestras aleatoriamente en todo el lote terminado de viales con diluyente. Los ensayos, especificaciones y métodos de ensayo utilizados para analizar los viales con diluyente se proporcionan en la Tabla 14.

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. 51.625



**Tabla 14: Métodos de Ensayo y Especificaciones Utilizadas para Valorar la Estabilidad**

Ensayo	Especificación	Método de Ensayo
Apariencia Física	Líquido claro, incoloro	Estándar de Calidad
Esterilidad	Deberá cumplir (Sin crecimiento)	Procedimiento de Control 9110.001
Integridad del Cierre <sup>a</sup>	Cerrado	Procedimiento de Operación Estándar 224-208

<sup>a</sup>Este ensayo será realizada sobre los lotes de estabilidad cuando la ensayo esté en progreso, pero no en los futuros lotes de estabilidad.

### 8.3.3 Resultados del Estudio

Los resúmenes de los resultados de estabilidad de tres lotes de viales con diluyente se proporcionan en las Tablas 14,15 y 16.

**Tabla 14: Resultados de Estabilidad para Viales con Diluyente Estéril Lote 0500979  
Manufacturado el 21-Mayo-1999 y Almacenado a Temperatura Ambiente (23 - 27 °C)**

Ensayo (Método)	Límites de la Especificación	Intervalo Programado <sup>a</sup>				
		Inicial (3 meses)	6 meses	12 meses	24 meses	36 meses
Esterilidad (CP <sup>b</sup> 9110.001)	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Apariencia Física (Ref. QS <sup>c</sup> )	Líquido claro e incoloro	Líquido claro e incoloro	Líquido claro e incoloro <sup>d</sup>	Líquido claro e incoloro	Líquido claro e incoloro	Líquido claro e incoloro
Integridad del Cierre (SOP <sup>e</sup> 224-208)	Cerrado	Cerrado <sup>e</sup>	Cerrado <sup>f</sup>	Cerrado	Cerrado	Cerrado

<sup>a</sup>Los intervalos son programados desde la fecha de manufactura.

<sup>b</sup>CP: Procedimiento de Control

<sup>c</sup>QS: Estándar de Calidad

<sup>e</sup>SOP: Procedimiento de Operación Estándar

<sup>d</sup>El intervalo real de ensayo fue de 5 meses.

<sup>f</sup>El intervalo real de ensayo fue de 7 meses.

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

