

Zoster Vaccine Live (Oka/Merck)  
 Response to Argentina  
 14 August 2009



**MSD**  
 MERCK  
 SHARP &  
 DOHME

DIVISION OF MERCK & CO., INC. WEST POINT, PENNSYLVANIA 19486

**Certificate of Analysis**

ZOSTAVAX™ [zoster vaccine live (Oka/Merck)]

Lot No.: 0656052

Test	Result	Specification
Final Formulated Bulk Sterility	No growth	No Growth
Form	Lyophilized	Lyophilized
Color/Appearance	Conforms	White compact, crystalline pellet
Sterility	No Growth	No Growth
Moisture	3.3%	≤3.7%
Identity	Conforms	≥ 90% reduction in titer with varicella-zoster virus specific neutralizing monoclonal antibody
Infectivity Titration	94.72 x 10 <sup>3</sup> PFU/mL	68,500 to 312,000 PFU/mL
Restoration	5 seconds	≤120 seconds
pH	6.9	6.4 to 7.2
Urea	14.2 mg/mL	10.8 to 16.2 mg/mL
Bovine Serum Albumin	0.940 µg/mL	≤1 µg/mL

\*Reference Standard Lot: 0501130  
 Reference Standard Potency: 45198 PFU/mL

*Jesús Arocho*  
 Jesús Arocho

Senior Release Coordinator  
 West Point Product Release

*31 Jan 09*  
 Date

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.


*[Signature]*  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

*[Signature]*  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





# Listado de Procedimientos Operativos Estándar (SOP's)

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riosco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





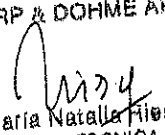
### Listado de Procedimientos Operativos Estándar

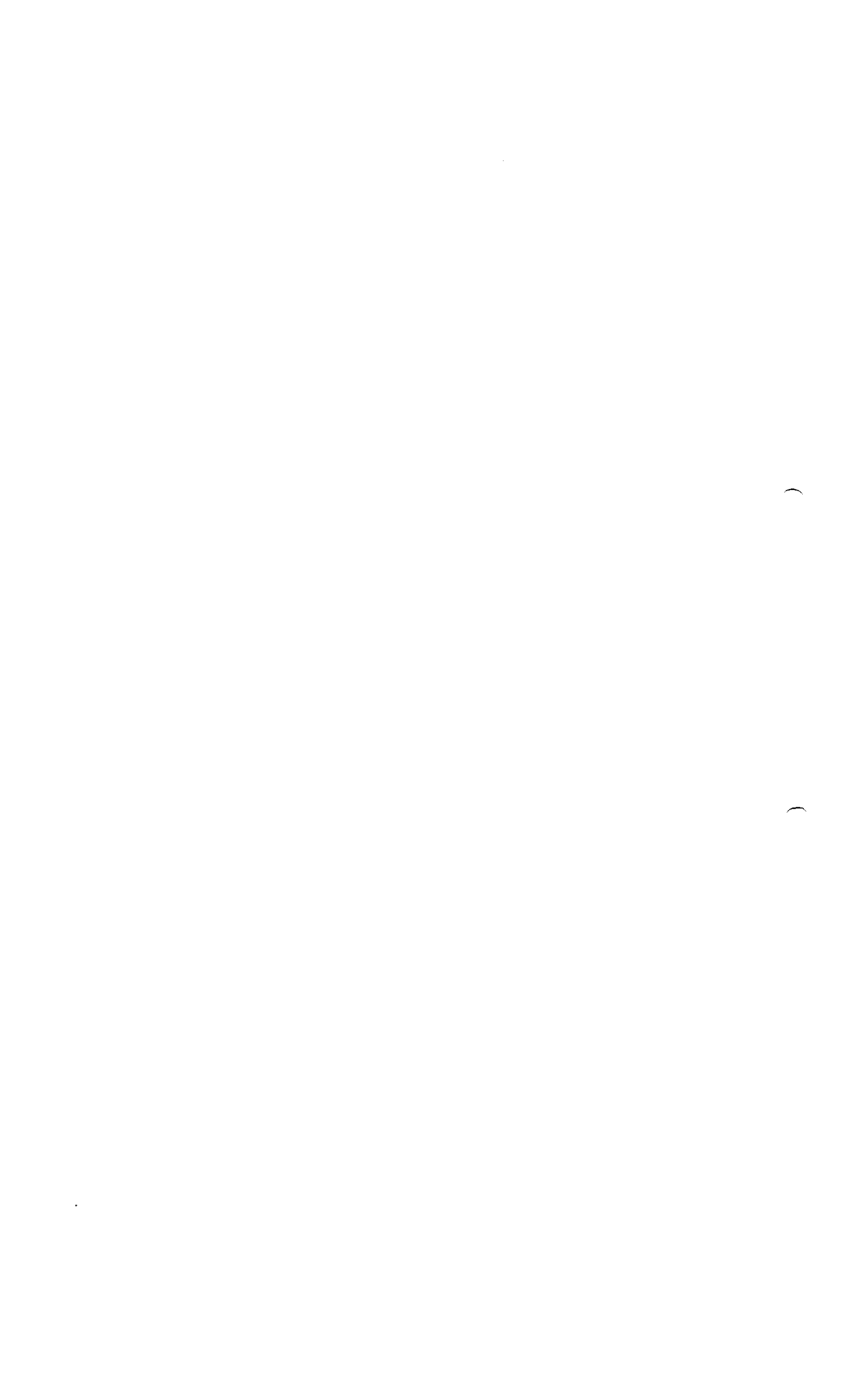
Los procedimientos de control (SOPs) usados para evaluar y liberar la vacuna ZOSTAVAX Formulaci3n Refrigerada se proveen abajo.

Pruebas de liberaci3n	Nombre del M3todo	Designaci3n	Comentario <sup>1</sup>
Esterilidad	Esterilidad	992230023GEN	Antiguamente designado como CP 9110.001
Humedad	Agua - KF (Determinaci3n de humedad por el M3todo de Titulaci3n Karl Fischer)	060590059GEN	Antiguamente designado como CP 9110.695
Identidad de Varicela y Titulaci3n de Infektividad de Varicela (Potencia)	Screening de Potencia, Identidad y Control de Fluidos: Varicela.	060520127GEN	Antiguamente designado como CP 9110.551
Restauraci3n	Restauraci3n de los Productos Biol3gicos Liofilizados	060590063GEN	Antiguamente designado como CP 9110.696
pH	pH	991160058GEN	Antiguamente designado como SOP 224-388
Urea	Ensayo: Urea en Vacuna de Varicela estabilizada con Urea - Colorim3trico	060610053GEN	Antiguamente designado como CP 9110.763
Alb3mina de Suero Bovino	Ensayo: Alb3mina residual de suero bovino en las vacunas de virus vivos de graneles - ELISA	060470259GEN	Antiguamente designado como CP 9110.736

<sup>1</sup> Las designaciones de los procedimientos de control se cambiaron sin modificar el contenido de los procedimientos.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Apoqerada

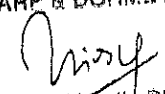
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. Maria Natalia Hiesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





# Protocolo resumido de Elaboración y Controles del Producto

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
/poderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riasco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744



Protocolo resumido de Elaboración y Controles del Producto

**PRUEBAS EN EL ENVASE LLENO**

**Titulación de Infectividad**

Lote Standard de Referencia: 0501130

Potencia Standard de Referencia: 45198 UFP/mL

FECHA DE PRUEBA			Potencia de la muestra sin ajustar (UFP/mL)	Potencia de la muestra ajustada (UFP/mL)	Potencia Estándar Promedio de 2 viales (UFP/mL)
Mes	Día	Año			
09	13	06	39700	77604	23122
09	13	06	41900	100675	18811
09	13	06	26400	94701	12600
09	13	06	42700	125232	15411
09	13	06	36700	118661	13979
09	13	06	57600	115537	22533
09	13	06	38100	87316	19722
09	14	06	42333	99437	19242
09	14	06	44533	79978	25167
09	14	06	34600	80611	19400
09	14	06	79400	114411	31367
09	14	06	42000	81708	23233
09	14	06	49600	116981	19164
09	14	06	30200	93109	14660
09	14	06	24000	66277	16367
09	15	06	54000	91299	26733
09	15	06	63400	95803	29911
09	15	06	37933	87030	19700
09	15	06	34300	95597	16217
09	15	06	61333	108147	25633
09	15	06	25700	73416	15822
09	15	06	43267	104054	18794
09	15	06	39300	99545	17844


Especificación: Media Geométrica =  $68.5 \times 10^3$  a  $312 \times 10^3$  UFP/mL

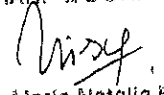
23 Media Geométrica Ajustada del Vial =  $94.72 \times 10^3$  UFP/mL

Todas las pruebas conducidas en este lote son reportadas y cumplieron las especificaciones.

Deanne Hertzog  
Firma del Oficial Autorizado

19/12/06  
Fecha

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apodprada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14740





Resumen de Producción

Fecha de Llenado: 15/Ago/06  
Fecha de Liofilización: 15/Ago/06  
Volumen de Llenado: 1.0 mL  
Volumen de Dosis: 0.65 mL

Pool de Vacuna 2086858  
Número(s) de granel Preparados 5  
Factor de Dilución 10.9

Pool de Vacuna 2087856  
Número(s) de granel Preparados 5  
Factor de Dilución 8.6

Pool de Vacuna 2100536  
Número(s) de granel Preparados 7  
Factor de Dilución 8.9

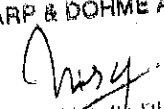
Pool de Vacuna 2103697  
Número(s) de granel Preparados 10  
Factor de Dilución 9.7

Pool de Vacuna 2103698  
Número(s) de granel Preparados 11,7  
Factor de Dilución 4.4

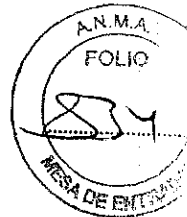
Pool de Vacuna 2105559  
Número(s) de granel Preparados 11,5  
Factor de Dilución 5.2

Pool de Vacuna 2106466  
Número(s) de granel Preparados 7  
Factor de Dilución 8.8

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Lic. LIZABET RIVAS  
Farmacéutica

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. Maria Natalia Hiesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**PRUEBAS EN LA VACUNA DEL GRANEL FIRNAL FORMULADO**

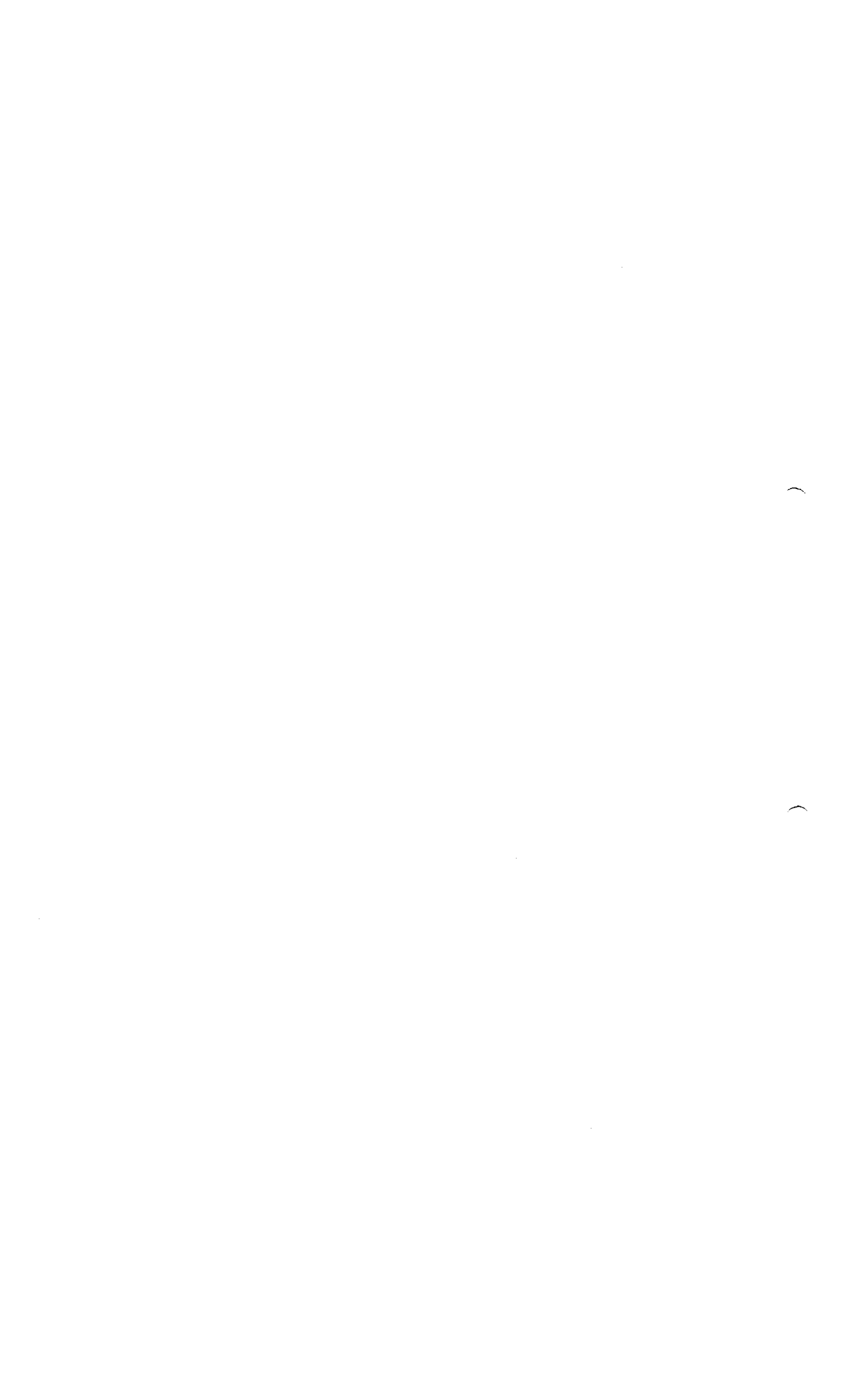
Esterilidad – Método directo

Volumen de Prueba: 20 mL

Fecha de la Prueba			Medio	Fecha Final de Prueba		
Mes	Día	Año		Mes	Día	Año
08	28	06	Tioglicolato @ 30-35 °C	09	11	06
08	28	06	Medio Digerido de Caseína de Soja @ 20-25 °C	09	11	06

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. Maria Natalia Riosco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**PRUEBAS EN EL ENVASE LLENO**

**Esterilidad – Método de Filtración por Membrana**

Volumen de Prueba: 40 viales

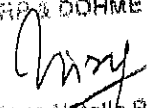
Fecha de la Prueba			Medio	Fecha Final de Prueba		
Mes	Día	Año		Mes	Día	Año
09	21	06	Tioglicolato @ 30-35 °C	10	05	06
09	21	06	Medio Digerido de Caseína de Soja @ 20-25 °C	10	05	06

**Examen del Envase lleno**

	Fecha de Prueba		
	Mes	Día	Año
<b>Forma</b> Especificación: Complemento Liofilizado	09	11	06
<b>Color/Apariencia</b> Especificación: Pellet cristalino, blanco	09	11	06

	Fecha de Prueba			RESULTADO
	Mes	Día	Año	
<b>Identidad del Cultivo de Tejidos</b> Especificación: Identificado como Virus de Varicela	09	14	06	Identificado como Virus de Varicela
<b>Humedad</b> Especificación: Menor o igual a 3.7%	10	05	06	3.3%
<b>Urea</b> Especificación: 10.8 a 16.2 mg/mL	09	13	09	14.2 mg/mL

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

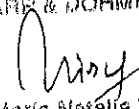
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Dra. MARIA NATALIA RIASCO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 INSTITUTO NACIONAL 18744





# Acta de Inspección de la planta de Merck & Co. Inc. en West Point

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm ELIZABET RIVAS  
Aboderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
Farm. Maria Natalia Rlesco  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas, Regulación  
 y Relaciones Sanitarias  
 A.N.M.A.T.  
 Instituto Nacional de Medicamentos

"2006, Año de Homenaje al Dr. Ramón Carrillo"



Orden de Inspección N°: 1471/06

Cantidad de Inspecciones: ....

Fecha de Emisión: 20 / 11 / 2006

Validez de la Orden de Inspección: Quince días

Establecimiento/Laboratorio: MERCK & CO. INC

Dirección: 770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS

Objetivo a cumplir: VERIFICACION DE GMP / PRODUCTOS ROTATEQ, GARDASIL Y PROQUAD

Rubro: ESPECIALIDADES MEDICINALES

Comisión Integrada por:  
 PARADELO MARCELA  
 DRUCAROFF M. ALEJANDRA

Dr. CARLOS A. CHIALE  
 Director  
 Instituto Nacional de Medicamentos .....  
 Firma Autorizante

ACTA: A los 4-8 días del mes de DICIEMBRE del 2006, constituídos en el Establecimiento MERCK & Co. INC domiciliado en 770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PENNSYLVANIA, U.S.A. de propiedad de (nombre o razón social) MERCK & Co. INC con domicilio real o legal en 770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PENNSYLVANIA, U.S.A. Teléfono..... Los que suscriben este Acta inspectores del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) conforme a la orden de inspección N° 1471/06 de fecha 20/11/06 y obrando en virtud de las facultades que le acuerdan la Ley 16.463 (Ley de Medicamentos) y el Decreto 341/92 y siendo atendidos por el/la Sr/a ó Dña..... CECILIA GARRO y ADRIANA SUTENEZ domicilio real o legal en AV. LIBERTADOR 1410 - UTE LA PEZ..... documento (D.N.I., C.I., L.E., L.C.)....., que dice ser DIRECTORA TECNICA..... y APROBADA RE.P. MUNICI. REGULADORA conocer los datos del inspeccionado denunciados precedentemente, los inspectores han constatado la siguiente documentación que se detalla en el Anexo 1 de la presente acta firmada por las personas intervinientes. Se procede a cumplir una inspección con los resultados siguientes VER. ACTA.....

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm/ ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

ES COPIA DEL ORIGINAL  
 ANDREA SANCHEZ DECKER  
 Dpto. Mesa de Entrada  
 A.N.M.A.T.  
 11/19

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. Maria Natalia Piesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12740





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 2 de 19  
Fecha: 4 al 8/12/06  
Establecimiento: MERCK & CO INC  
Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
PENNSYLVANIA, USA  
Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
Gardasil, Rotateq, Proquad  
Comisión: PARADELO, Marcela  
DRUCAROFF, María Alejandra




ACTA

En la localidad de West Point, Pennsylvania, USA entre los días 4 y 8 del mes de diciembre de 2006, la comisión actuante del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), se constituye en el domicilio de la referencia para dar cumplimiento a la O.I. N° 1471/06 que indica "Verificación de BPF" / Productos Rotateq, Gardasil y Proquad. Se efectuó la recorrida por las instalaciones que intervienen en los procesos de manufactura y control de calidad de los productos GARDASIL, ROTATEQ (aprobados por Disposición 705/05) y PROQUAD cuya solicitud de registro en la Argentina se tramita mediante expediente 1-47-1519-06-1. La misma se efectuó en compañía de los responsables de cada sector visitado, la farmacéutica Cecilia Campos (DT MSD Argentina) y Adriana Jiménez (Coordinador y Apoderada de Asuntos Regulatorios en MSD Argentina).

**Administración e Información General**

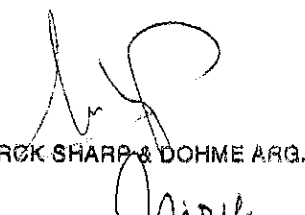
Se solicita y se verifica la siguiente documentación:

1. **Habilitación:** La planta se encuentra inscrita bajo el número 2510592 ante la FDA y es sometida a inspecciones periódicas de GMP (Declaración del Director de la División de Manufactura y Calidad de Productos, Oficina de Cumplimiento de las Reglamentaciones del CBER, FDA, de fecha 28/11/05 anexada al expediente de la referencia).
2. **Designación del Director Técnico:** Se adjunta copia de nota emitida por Merck & Co. Inc., en la cual se informa que se designa como director técnico de la planta de West Point las siguientes personas: Mr. William J. Mullin, Vice-presidente de Operaciones de Calidad de la planta de West Point y Dr. John T. McCubbins, vicepresidente de Manufactura Global de Vacunas y Operaciones de West Point. (ANEXO 2).
3. **Planos:** Se adjuntan planos: Rotateq: Edificio 66, Manufactura del granel. Edificio 29. Formulación y llenado. Gardasil: Edificio 60. Manufactura a granel. Edificio 38. Formulación y llenado. Proquad: Edificio 65 y 62. Manufactura a granel del componente Sarampión, Parotiditis, Rubéola y Varicela respectivamente. Edificio 29. Formulación y llenado (ANEXO 3)
4. **Listado de productos que comparten áreas productivas con los productos de la referencia:** Se adjunta lista (ANEXO 4).
5. **Listado de productos elaborados para terceros:** No aplica
6. **Listado de productos elaborados en terceros:** No aplica
7. **Listado de productos en trámite de aprobación:** La empresa Merck Sharp & Dhome (Argentina) en representación de Merck & Co. Inc. tiene en trámite de registro el producto PROQUAD cuya solicitud de registro en la Argentina se tramita mediante expediente N° 1-47-1519-06-1
8. **Listado de Equipos de Producción:** se adjunta copia (ANEXO 5)
9. **Esquemas de sistemas de obtención de Agua Purificada y Agua para inyectables, y loops de distribución correspondientes:** Se adjuntan copias (ANEXO 6).
10. **Listado actualizado de PONS:** se adjunta copia (ANEXO 7).
11. **Organigrama:** Se adjunta copia (ANEXO 8).
12. **Flujo de Materiales y personal:** Los planos adjuntados en Anexo 3, cuentan con flujos de materiales, equipos y personal.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
ApoDERADA



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

  
Farm. María Natalia Riesco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 3 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



La planta se ubica en un predio de 208 hectáreas. Cuenta con aproximadamente 100 edificios y 9500 empleados. Las actividades que realiza son: investigación, elaboración de productos farmacéuticos estériles y no estériles, elaboración de vacunas virales, elaboración de vacunas recombinantes y otros productos biológicos tales como proteínas terapéuticas. Un total de 1105 empleados se dedican a las operaciones relacionadas con la producción de vacunas, cuenta con 547 empleados relacionados con operaciones de calidad tanto de vacunas como de otros productos y 188 relacionados con tecnología de vacunas e ingeniería.

**RECORRIDA DE PLANTA**

Se efectúa en compañía de los responsables de cada sector visitado, la farmacéutica Cecilia Campos (DT MSD Argentina) y Adriana Jimenez (Responsable de Asuntos Regulatorios MSD Argentina). Se utilizaron los planos que figuran en el Expte. de la referencia

**Recursos Humanos**

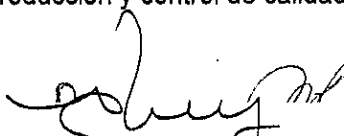
El programa de capacitación de personal consiste en entrenamiento en temas relacionados a cGMP (curso de un día de duración), calificación aséptica, destreza en el área de trabajo, revisión de SOP's (entrenamiento inicial conducido como parte de la destreza en el trabajo aplicable a procedimientos nuevos y revisados), actualización de GMP y otros tales como nuevos productos o procesos revisados, procedimientos revisados o nuevos, asociado con acciones correctivas, actualización de comunicaciones y conocimientos en general.

En cuanto al entrenamiento de calificación aséptica, dependiendo de la función que el empleado cumpla, este incluye alguno o todos de los siguientes niveles de entrenamiento: cGMP, vestimenta en áreas asépticas y conducta en áreas limpias, revisión de determinados SOP's, básico de vestimenta, ensayo microbiológico de placa de contacto (guantes, etc.), técnicas asépticas, ensayo de llenado aséptico de envases, participación en el ensayo de desafío de medio estéril. El entrenamiento de destreza en el área de trabajo comprende requerimientos individuales definidos en el SOP's de trabajo específico de cada departamento, basado en las tareas y conocimientos requeridos para realizar las actividades en su lugar de trabajo. Es conducido por personas experimentadas. Comprende 4 fases de aprobación: revisión de entrenamiento con materiales de estudio y procedimientos, clases que inducen a la discusión de temas, entrenamiento práctico y evaluación de la performance. Los cursos de actualización de GMP son desarrollados y conducidos por la Organización de entrenamiento del personal con una frecuencia de 4 veces al año. A través de un sistema informático se sabe en función de destino del empleado cual es tipo de entrenamiento que recibirá y los datos son registrados en planillas y evaluados por el departamento Organización del personal. Para cada actividad existen requerimientos mínimos, para poder comenzar a trabajar, y luego el personal va adquiriendo entrenamiento en otros temas paso a paso, y se les permite realizar otras actividades relacionadas con los conocimientos adquiridos.


Existe un programa de vigilancia sanitario del personal que esta focalizado en la identificación de la exposición al riesgo, consiste en la recolección de datos de análisis y su evaluación (a través de un programa de screening médico) para identificar patrones y tendencias sugestivas de un efecto adverso de salud y la necesidad de investigación adicional o planes de acción correctiva.

**Instalaciones**

Durante la inspección se recorrieron 6 edificios con los siguientes sectores involucrados en la producción y control de calidad de las vacunas de la referencia:

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Appoderada



  
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14.88





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 4 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Edificio 66: Producción de los graneles monovalentes de los distintos serotipos (RVF) que componen la vacuna Rotateq (área dedicada)

Edificio 60. Fermentación y elaboración de graneles monovalentes adsorbidos para Gardasil, Producción de agua purificada y agua para inyectables.

Edificio 38: Formulación y llenado de viales y jeringas de Gardasil.  
 Packaging de Rotateq

Edificio 65: Elaboración de componentes Sarampión, Paperas y Rubeola (Proquad)

Edificio 62. Elaboración de componente Varicela (Proquad y Zostavax)

Edificio 29. Formulación, llenado, inspección de Rotateq (área dedicada), formulación, llenado, liofilizado de Proquad.

Todas las áreas productivas poseen pisos, paredes y zócalos sanitarios. Las luces son empotradas. Los sistemas de aire se hallan en los pisos superiores de los edificios.

El flujo de personal, productos, materiales, equipamiento y desechos está diseñado para prevenir la contaminación cruzada.

**Sistemas e Instalaciones de Agua**

Ver planos (ANEXO 6)

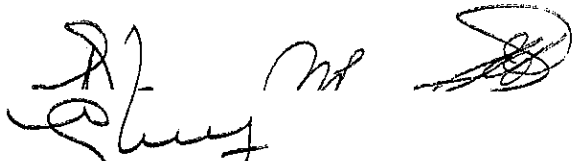
La planta cuenta con varios sistemas para producir agua para inyectables. Los pretratamientos consisten en filtros multimédias, ablandadores y ósmosis reversa o deionización. El agua pretratada se destila en destiladores por compresión ó destiladores de múltiple efecto. Se almacena en tanques para luego ser distribuida a los puntos de uso por medio de loops. Los sistemas se abastecen de agua potable de red pública y de pozo. Solo se utiliza agua para inyectables para la elaboración de graneles de vacunas. Esto incluye buffers, medios, formulación, CIP (clean in place), alimentación de generadores de vapor limpio, y lavado y enjuague de todos los equipos.

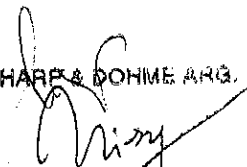
- Edificio N° 60.

La producción de agua purificada y agua para inyectables se ubica en el subsuelo. Este edificio alberga 2 generadores de vapor limpio, generado a partir de agua para inyectables, que se utiliza para los sistemas de esterilización in situ, sanitización y esterilización en autoclave. El vapor limpio se distribuye utilizando tuberías de acero inoxidable 316L

Agua purificada: se obtiene por pasaje a través de filtros multimedia, ablandadores, prefiltro, UV, adición de bisulfito de sodio y ósmosis reversa de un paso. La cañería es de PVC hasta la osmosis reversa y a partir de allí es de acero inoxidable 316L. El agua purificada se almacena en un tanque de 2000 galones del mismo material. El agua purificada no se utiliza para producción, su principal función es alimentar el sistema de producción de agua para inyectables.

Agua para inyectables: El agua purificada anteriormente mencionada abastece 3 equipos de destilación por compresión. El agua se almacena en 4 tanques de 12.000 galones de capacidad (54.000 litros), los cuales no poseen filtro hidrofóbico ya que están provistos con aire comprimido. A través de bombas de recirculación se distribuye el agua al 1<sup>ero</sup> y 2<sup>do</sup> piso del mismo edificio y a los edificios 69, 69D, 66, 62 y 29, los cuales poseen a su vez subloops. Los loops se mantienen por encima de 80° C por medio de intercambiadores de calor. Se establece 80 °C como límite de alerta y 75 °C como límite de acción. Se observa que uno de los tanques del edificio 29 abastece

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Fierro  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14/44





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 5 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



el tanque del edificio 66. El monitoreo de los valores de conductividad y TOC, se llevan por sistema informático. Se observa en un display durante la inspección valor de TOC 8,9 ppb y 0,68 µSm de conductividad.

- Edificio 38

Cuenta con pretratamiento para obtener agua purificada. El agua para inyectables se obtiene por destilación con destilador de múltiple efecto y el producto de la destilación abastece 3 tanques, 1 de 7500 galones y 2 de 7000 galones. El agua se distribuye a través de loops al edificio 38 y al edificio 28 de Control de Calidad.

- Edificio 65

Cuenta con pretratamiento para obtener agua purificada. El agua para inyectables se obtiene por destilación con destilador de múltiple efecto y se almacena en tanque de 2000 galones. El agua se distribuye a través de loops y abastece todos los puntos de uso del edificio 65 y el generador de vapor limpio.

Al Agua para inyectables se le realiza ensayos fisicoquímicos una vez por semana y microbiológicos y de endotoxinas diariamente en un punto de uso, rotativo. Todos los puntos se muestrean al menos 1 vez en la semana. Posee límites de alerta y de alarma. Se investigan todos los niveles de acción y los de alarma recurrentes.

Validación del sistema de producción de agua para inyectables del edificio 60:

Se solicita y exhiben planillas con datos de calificación de la performance inicial, realizada en enero de 1998. Se observa que se tomaron muestras de 7 puntos iniciales del loop del edificio 60. Durante 30 días consecutivos, se realizó el análisis del agua en todos los puntos del sistema, cumpliendo especificaciones de apariencia, pH, conductividad, TOC, endotoxinas, recuentos microbianos, metales pesados, sulfatos, amonio. Luego en marzo-abril del mismo año se continuó con los puntos del loop que alimentan las áreas de preparación de buffers. Se observa que se documentaron los desvíos hallados, y la investigación de su causa se tuvo en cuenta para mejorar los procedimientos de muestreo. Para revalidación, se exhiben datos del último año para conteos microbiológicos y de endotoxinas. El muestreo es de al menos 1 sitio por día de uso por sistema (loop y subloop). Se exhibe listado de mantenimiento y verificaciones del sistema que se realizaron durante el mismo período. Se adjunta procedimiento para muestreo de agua SOP 262-398X, que se utiliza en la actualidad.

**Sistema de aire**

Se adjuntan planos de calificación de áreas y presiones diferenciales (ANEXO 9)

Edificio 62- unidad 700. Manufactura de graneles de vacuna a virus vivo de Varicela. La presión relativa de cada área aséptica se mantiene por encima de 12.5 pascales respecto de las áreas no controladas. Las operaciones asépticas se realizan bajo flujos laminares con filtros HEPA. El área de manufactura está segregada en tres áreas separadas y clasificadas como lado celular, lado viral y áreas de soporte común. 35 unidades manejadoras de aire están ubicadas de modo de proveer control de áreas independientes y separación del proceso de virus respecto del lado celular. Cuenta con monitoreo de rutina, nivel de alerta y de acción. Se investigan todos los niveles de acción y los de alarma recurrentes.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14144





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 6 de 19  
Fecha: 4 al 8/12/06  
Establecimiento: MERCK & CO INC  
Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
PENNSYLVANIA, USA  
Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
Gardasil, Rotateq, Proquad  
Comisión: PARADELO, Marcela  
DRUCAROFF, María Alejandra

572

Edificio 29- Instalación para llenado y liofilización de multiproductos.

Posee 80 unidades manejadoras de aire. Cada sala cuenta con una manejadora de aire dedicada con filtros terminales HEPA. La presión relativa de cada área aséptica se mantiene por encima de 12.5 pascales respecto de las áreas no controladas. Las operaciones asépticas se realizan bajo flujos laminares con filtros HEPA. Las presiones dentro de las áreas de procesamiento aséptico, se mantiene mediante un sistema automático. El área de llenado de Rotateq es una sala dedicada (Sala 135)

Edificio 60- Posee 51 unidades manejadoras de aire. Es una instalación que cuenta con un módulo de fermentación y un módulo de productos nuevos. Ambos son áreas para fabricación de múltiples productos. El módulo de fermentación se utiliza actualmente para la vacuna recombinante tetravalente contra el HPV (GARDASIL), RECOMBIVAX HB/HBvaxPRO, PedvaxHIB y la vacuna combinada COMVAX. El módulo de productos nuevos actualmente sólo se usa para GARDASIL.

La fabricación de principio activo de la vacuna Gardasil y del sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo se realizan en el edificio 60, mientras que la formulación, llenado e inspección se llevan a cabo en el edificio 38.

Los módulos del edificio 60 están compuestos por varias salas. Cada módulo cuenta con unidades específicas de manejo de aire dispuestas de modo que una unidad primaria abastece de aire a varias unidades secundarias. El aire de escape no regresa a los módulos. Los módulos están segregados unos de otros.

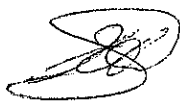
Por bioseguridad las áreas de fermentación están bajo presión negativa con relación a las esclusas para equipo y personal y a su vez las esclusas están bajo presión positiva respecto a los corredores adyacentes. Para el resto de las salas los diferenciales de presión entre áreas contiguas se controlan en orden descendente de clasificación de aire, de modo que las salas con una clasificación de limpieza más alta, tienen presión positiva respecto a las áreas adyacentes con clasificación menor.

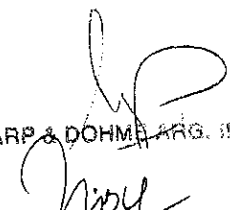
Edificio 38- Instalación de dos pisos para múltiples productos. Cuenta con 47 UMAs. Se realiza formulación, llenado de viales y jeringas e inspección de Gardasil. Tanto el llenado de viales como de jeringas cuentan con un módulo de preparación, un módulo de llenado, el aislador de barrera, el módulo de inspección y las áreas de apoyo de los procesos. El aire de las salas es provisto por filtros HEPA terminales. Los diferenciales de presión se controlan en orden descendente de clasificación de aire.

Edificio 66- Se divide en áreas y conjuntos de salas en base a los requisitos del proceso. Cuenta con 5 unidades de manejo de aire que sirven a las salas de manufactura de Rotateq. Cada unidad está vinculada con una sala única o grupo de salas de funcionamiento similar.

Edificio 65- unidad 100- Se utiliza para la elaboración a granel de los componentes MMR de la vacuna Proquad. Las áreas limpias cuentan con filtros HEPA y la presión es mayor que en los pasillos. Cuenta con 10 unidades manejadoras de aire que abastecen zonas independientes.

  
MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELZABET RIVAS  
Apoderada



  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. María Natalia Riasco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 7 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



**Depósitos**

**Área de recepción:** cuenta con nueve puertas de ingreso. Los materiales arriban de vendedores aprobados. Utilizan un sistema informático denominado IMPACT. Se exhibe un registro de recepción donde se chequea la integridad de los bultos y que se corresponda la cantidad de bultos con la orden de compra. Mediante sistema Marc se generan las etiquetas que se adhieren al pallet que indican, N° de bultos, N° de lotes, número de Proveedor, número de lote de Merck, código de barras. Una vez aprobado se ingresa al sistema MARC (Material and resource control). Se genera un LP (License Plates) que se coloca a cada pallet. El operario escanea el código de barras y a través de este sistema informático se destina el lugar específico donde será almacenado.

**Depósito de materias primas y materiales de acondicionamiento:** Existe un depósito dividido en "depósito de baja densidad" y de "alta densidad". Condiciones de temperatura 17-26 ° C y 20- 60 % Humedad. Cuenta con sistema de alarma para cuando se excede dicho rango. El depósito de baja densidad es para materiales de acondicionamiento y no productivos y es manual en tanto que el de "alta densidad" para materias primas es robotizado. Cuenta con 12 islas de 9 pisos en altura. El operario las coloca en un equipo de la preárea y automáticamente el sistema dirige la carga hacia la posición asignada.

**Áreas de muestreo:** Cuenta con dos áreas de muestreo uno para materias primas y otra para materiales de acondicionamiento. Las muestras para el análisis químico de viales y jeringas se envían a Merck Canadá; en esta planta sólo realizan atributos por defectos, inspección visual y dimensiones. Respecto de las materias primas, se toman las muestras y son enviadas al laboratorio de QC. Cuenta con un sector con filtro HEPA para el muestreo de este tipo de materiales.

**Área de Depósito de Producto Terminado:** Es una cámara de 2 a 8 °C de 6 islas de 4 pisos de altura; el estado del material se sigue por sistema informático. Se registra la temperatura con registrador continuo que se cambia 1 vez por semana y las temperaturas se observan en un display, al momento de la inspección indica 5, 4 °C.

**Área de expedición:** Se realiza en un sector el armado de las cajas para el envío de las vacunas. Por procedimiento interno las vacunas deben ser empacadas en un lapso menor a 1 hora. El tipo de empaque depende de la vacuna y del destino. Manifiesta el encargado del sector que el empaque está diseñado para mantener la temperatura de las vacunas por un lapso de 5 días. En cada caja se colocan 3 aparatos de control de temperatura en el rango de 0 a 18 °C dos se ubican en el interior y uno en el exterior.

La Expedición, cuenta con 4 puertas para la salida de las vacunas en cuestión.

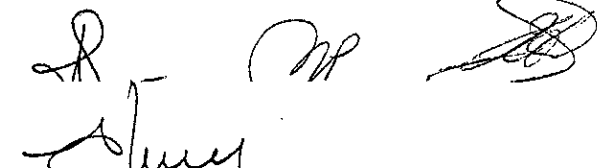
**Documentación de Producción**

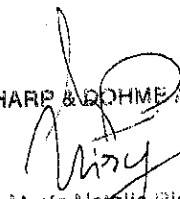
Se solicitan y exhiben batch records de los productos Rotateq: Lote 0939F Elab 30/3/06 y Gardasil Lote 0638F elab 1/2/06. Sin observaciones.

**Producción**

**Productos Estériles**

**RotaTaq:** Tanto la producción a granel de la vacuna como la formulación y el llenado se realizan en áreas dedicadas. La elaboración de esta vacuna se basa en la expansión e inoculación de células Vero con semillas stock de Rotavirus (Reassortants G1, G2, G3, G4, P1), posterior cosecha viral (HVF), freezado/descongelado, filtración, freezado/descongelado, redispensado (RVF) y posterior formulación con solución estabilizante y diluyente para rotavirus.

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Aprobada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Pilecco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 8 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Edificio 66.

Nivel 1: Áreas auxiliares no productivas: oficinas y depósitos.

Área de residuos. Es el almacenamiento de residuos inactivados.

Área de recepción: se almacenan materiales utilizados para la producción tales como tuberías, envases y medios de cultivo.

Área de almacenamiento de granel de Rotavirus. Se trata de una cámara con un corredor a - 20 ° C y cuatro puertas para el almacenamiento a - 60 ° C. Cuenta con alarma para falla en los tanques de nitrógeno.

Área de almacenamiento a 2-8 ° C (119). Se almacena el medio basal LPKM (low protein kidney mediu). Cuenta con registrador continuo al momento de la inspección marca el monitor una temperatura de 4 °C. Se observan bolsas con medio de cultivo basal con rótulos que indican nombre del elaborador, número de lote de Merck, número de lote del proveedor, y estado "liberado por el sistema".

Se observa un sector con cadenas móviles para material en cuarentena, el cual al momento de inspección se encontraba vacío.

Área de neutralización (132). Se observan 2 tanques para recibir líquidos no infectados por virus y otros para los que contienen virus los cuales son inactivados por tratamiento térmico.

Laboratorio de controles en proceso (125). Se controlan la viabilidad de las células.

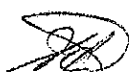
Área de Shell freezer (121 y 122). Cuenta con 2 equipos con alcohol en su interior para disminuir la temperatura de los recipientes que contienen la cosecha final de virus.

Procedimiento de vestimenta para acceso a áreas productivas. Se sigue los lineamientos establecidos en el SOP 225-601X: Para ingresar a las áreas productivas ubicadas en el segundo nivel, los operarios deben cambiarse la ropa de calle por un uniforme azul de dos piezas libres de hilachas. Todos deben utilizar zapatos de seguridad en las áreas de trabajo. Remover maquillaje, alhajas, relojes y al dejar el vestuario lavar las manos con agua y jabón y desinfección con alcohol 70 % en gel. Previo al ingreso del área de producción, el personal ajeno al sector o las visitas deben firmar la planilla de entrada. En este caso se les proveerá un enterito estéril, cofia y anteojos de seguridad. El personal que trabaja en las áreas de procesamiento del ala de virus no puede acceder en el mismo día de trabajo al ala donde se manipulan células excepto que se someta a una ducha. Personal perteneciente a otras áreas de trabajo con otros agentes infecciosos distintos a Rotavirus no podrán ingresar a este sector dentro del mismo día de trabajo. Para el ingreso a las salas asépticas se sigue el siguiente procedimiento de vestimenta: se debe quitar los anteojos de seguridad, desinfectar manos con Decon-Hand o agente equivalente. A continuación siguen distintos pasos, los cuales serán realizados previa desinfección de manos con alcohol 70 % en gel o similar: colocación de botas sobre los zapatos de seguridad, mascara, capucha estéril, guante estéril, enterito estéril, colocar el pantalón del enterito en el interior de las botas, gafas protectoras estériles, un segundo par de guantes estériles y desinfección de manos con alcohol 70 % en gel o similar.

Nivel 2: Áreas productivas.

Posee airlocks para material (202) y personal (204). El flujo de personal es unidireccional en el ala de virus de la planta y sale de la misma a través de una esclusa de aire. El personal que trabaja en el ala de células sale a través de un vestíbulo. Se accede a un pasillo general donde se disponen en espejo de un lado las áreas de lavado y almacenamiento de materiales estériles para uso en producción y en el otro las áreas de producción del granel propiamente dichas. Todos los

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Pisco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14244





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.Nº: 1471/06      Página 9 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



desechos y materiales usados siguen el flujo a través de este corredor hasta el área donde se decontaminan en un autoclave para tal efecto.

Área de lavado (206). Cuenta con equipo sonicador para la limpieza de pequeñas piezas y máquina lavadora Lancer 4800 de doble puerta. Comunica con área (207) de permanencia de materiales donde los mismos una vez limpios se dispone en alacenas.

Área de ensamblado y embalaje (208). Se observan 4 estaciones de trabajo. Se produce el armado de los materiales que se disponen en doble bolsa sobre las alacenas a la espera del ser esterilizados.

Área de autoclave (210). Es de doble puerta. Existen distintos programas dependiendo del material a esterilizar y la carga.

Área de enfriamiento. Bajo flujo laminar se enfrían los materiales que salen del autoclave los que se disponen en alacenas.

Área de almacenamiento de materiales estériles. Alacenas con materiales estériles con etiquetas que indican 2 meses de vencimiento. Manifiesta el encargado que la rotación del stock sigue la regla FIFO.

Áreas de cultivo celular (236, 248y 249). Se observa equipamiento apropiado para la amplificación celular en monocapas.

Área (237). Cuenta con dos gabinetes de seguridad biológica donde se realiza la siembra de la primera línea celular del banco celular de trabajo en frascos T y se incuban en una incubadora del ala de células.

Área de incubación a 37 ° C. Cuenta con dos salas (245 y 246).

Áreas de preparación de medios de cultivo (244). Posee 1 heladera 2-8 °C y dos freezers -22°C y - 35 ° C. En este sector se realiza el agregado de suplemento a los medios de cultivo celular y su posterior esterilización. Toda la manipulación se realiza bajo sistema cerrado.


El procesamiento de expansión celular puede realizarse en cualquiera de las salas clase D en el área de procesamiento del ala de células y la preparación de los medios de cultivo, el enjuague de células pre-infección, los bancos de células y el procesamiento de células control tienen lugar en cualquiera de estas salas.

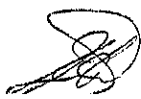
Área de infección viral (230). 3 corridas independientes. 2 gabinetes de seguridad biológica. 2 incubadores. Los fluidos virales se recolectan en bidones, se congelan y transportan a unidades de congelación (- 60 °C).

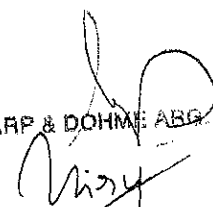
Área de Purificación de cosecha del fluido viral. Cuando se encuentran programados para filtrado, los fluidos de virus cosechados congelados (HVF) se descongelan y llevan a un área de procesamiento aséptica en la cual se llevan a cabo las operaciones de filtrado. Posee 3 tanques en serie. En el primero se agrega Tween, la segunda etapa es la microfiltración para la remoción y la tercera es la ultrafiltración, se redistribuye en dos bidones de menor tamaño para ser congelados y transportados a una unidad de conservación de congelación (- 60 °C) hasta tanto sea programada las operaciones de formulación y llenado.

Estación de decontaminación (229) Todo el residuo se almacena aquí en doble bolsa, primero se reduce en dosis mas chicas dependiendo del target para posterior decontaminación en autoclave en el caso de suministros reutilizables, los desechos infecciosos descartables se envían para su incineración en otro lugar de la planta .

Autoclave para decontaminación. Es de doble puerta una de las mismas comunica hacia un corredor donde se distribuye hacia la zona de lavado o a través del ascensor se dirige al nivel 1 a la estación de almacenamiento de residuos.

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
  
 Farm. María Natalia Riesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14746





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.Nº: 1471/06      Página 10 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



**Nivel 3:** Áreas auxiliares donde se encuentran el loop y reservorio de agua para inyección y 5 unidades de aire (HVAC) 1 para el área auxiliares no productivas, 1 para las áreas de células y otra para el área de infección viral ubicadas en el nivel 2 y dos para oficinas ubicadas en el nivel 1.

**Formulación, llenado, sellado e inspección visual**

La formulación y el llenado se realizan en la línea 135 del edificio 29. La sala cuenta con entrada independiente para personal y materiales, ya que se trabaja con virus vivo. Se trata de un área clase 10.000 con flujo laminar clase 100, dedicada a este producto.

La formulación se realiza bajo flujo laminar y consiste en la mezcla de un buffer de formulación (solución estabilizante + diluyente para rotavirus) con las 5 clases de Fluidos de Virus

Redispensados G1, G2, G3, G4 y P1. Durante la formulación tanto el buffer como los bidones de virus a granel se mantienen a temperatura en 2-8 ° C, mediante la conexión con un sistema de glicol. El granel formulado final (FFB), se transporta en un tanque portátil a una cámara para su conservación en frío.

El llenado es aséptico. La llenadora se alimenta en forma manual con tubos de plástico que vienen en tiras de a 4. Una vez llenos, los tubos son sellados por calor y todos pasan a través de una abertura a la Sala 114 (ala no aséptica) para realizar una inspección automática que por diferencia de voltaje determina si el sellado es correcto. Posteriormente un operario vuelve a revisar el sellado de todas las unidades en forma manual mediante lupa. El material inspeccionado se coloca en cajas de plástico, se rotula y se traslada a una cámara de frío 2-8 ° C.

**Acondicionamiento.** Se realizan las operaciones de acondicionamiento en 3 turnos de trabajo x semana.

Edificio 56. Cuenta con una línea (50) para el acondicionamiento de jeringas, otra (51) para el acondicionamiento de productos en presentaciones monodosis, la línea (52) es para presentaciones x 10 unidades y la línea 53 es para el acondicionamiento de Rotateq.

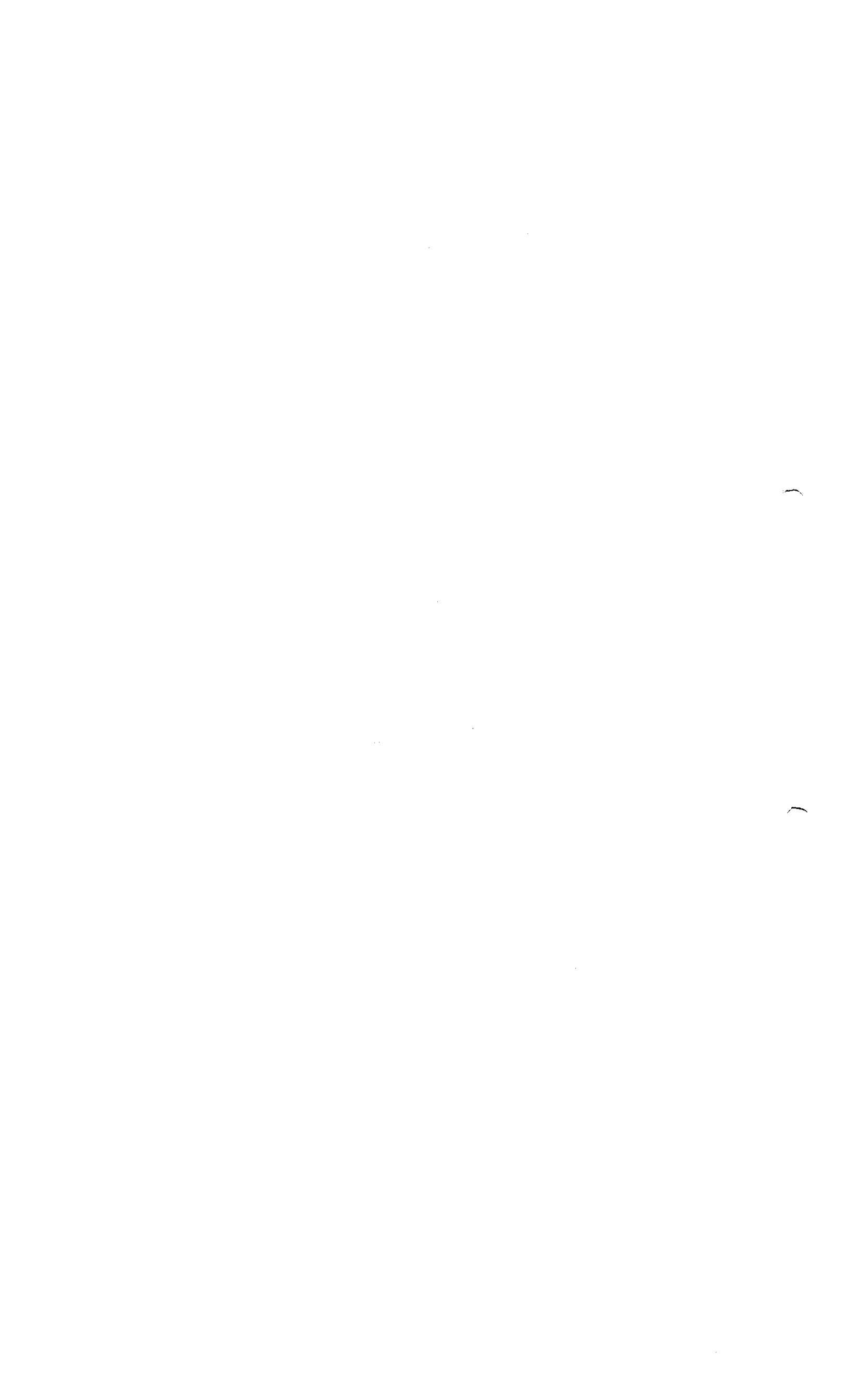
Edificio 38. Cuenta con tres líneas (4/5/6) para el acondicionamiento de líquidos y polvos no estériles, 2 líneas (1/18) para el acondicionamiento de presentaciones monodosis, dos líneas (21-23) para las presentaciones por 10 unidades y tres líneas (33/34/34C) para el acondicionamiento manual o semi-manual. Cada envase individual final es codificado ya sea estuches conteniendo la presentación monodosis o por 10 unidades con número de lote y vencimiento y durante el acondicionamiento secundario sucede lo mismo en el cartón. La fecha de vencimiento es calculada a partir de la fecha de llenado. La vacuna puede ser almacenada entre 2-8 ° C hasta 24 meses.

**Edificio 56. Línea 53.** Acondicionamiento de Rotateq. Cajas azules conteniendo los tubos son verificadas sus códigos de barra de modo que se correspondan con el producto de interés, al igual que el ID de los tubos. Al momento de la inspección se estaba procesando el acondicionamiento de Rotateq, lote 1238 F, Producto N° 0404841-00, Lote Llenado N° 0656188, Vto 15/09/08. Se colocan las tiras x 4 tubos en el carrusel del equipo de acondicionamiento. Luego se cortan en tubos individuales, son rotulados con el nombre del producto y se codifica número de lote y vencimiento en dicha etiqueta. Los tubos son inspeccionados en cuanto a defectos de corte en el cuerpo del tubo y la tapa, correcta codificación tanto de identificación como número de lote y fecha de vto. Cada tubo individual es envuelto en un estuche primario y sellados mediante adhesivo bajo presión. Estos estuches en formato de 1 o 10 unidades junto con el prospecto son colocados en cajas de cartón y que se sellan con pegamento. Se inspecciona a través de

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Codificada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

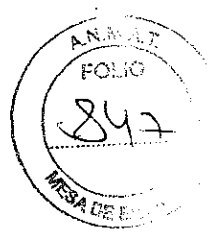
Farm. Maria Natalia Riesco  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14144





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.Nº: 1471/06      Página 11 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



cámaras la codificación de fecha y vto en el cartón, código ítem del cartón. Las cajas son pesadas para chequear si han sido sobrellenadas o están vacías. Se encintan de a 10 unidades utilizando un film y se colocan estos bultos dentro de cajas de plástico para su almacenamiento en cámaras de frío.

**GARDASIL:**

La elaboración de esta vacuna se basa en dos pasos principales: Fermentación y cultivo de suspensión celular de levadura recombinante, purificación de las partículas parecidas a virus y adsorción de las mismas en el adyuvante a base de aluminio para formar el granel de producto monovalente adsorbido. Posteriormente se realiza la formulación combinando los graneles de cada uno de los productos monovalentes de los 4 tipos de VPH con buffer de histidina y alumbre 2X en solución salina con Polisorbato 80 para formar el producto tetravalente adsorbido a granel. El llenado puede realizarse tanto en viales como en jeringas.

La producción a granel de la vacuna se realiza en un área diseñada para Multiproductos. El edificio 60 cuenta con 4 niveles, 1 y 3 son áreas productivas, 2 y 4 son unidades auxiliares y en sótano se encuentra el sistema de producción de agua para inyectables en tanto que la formulación y llenado se realiza en edificio 38.

Se emplean 2 elevadores controlados y 2 elevadores de regreso para transportar personal y equipos en estos cuatro niveles. En el primer nivel se lleva a cabo la fermentación cuya área es compartida, mientras que la purificación y la adsorción del adyuvante se hacen en la zona de productos nuevos J6135 que es un área dedicada a HPV.

6108. Vestuario. Para acceder a estas áreas las visitas se colocan enterito blanco, cubrecalzado celeste y anteojos de seguridad.

**Fermentación:** cuenta con entrada exclusiva para materiales y personal. Se observan tanques de distinta capacidad 200 litros para la aumentar la densidad celular, necesaria para la etapa de producción donde se realiza en un tanque de 3000 litros la inoculación viral, aumentando a su vez la masa celular y generación de las partículas parecidas a virus, cosecha celular con el fin de eliminar el medio de fermentación y concentrar las células antes de ser congeladas. Durante la producción se muestrea en diferentes etapas. Para cada paso de la fermentación los componentes no estériles se esterilizan in situ antes de su adición al fermentador.

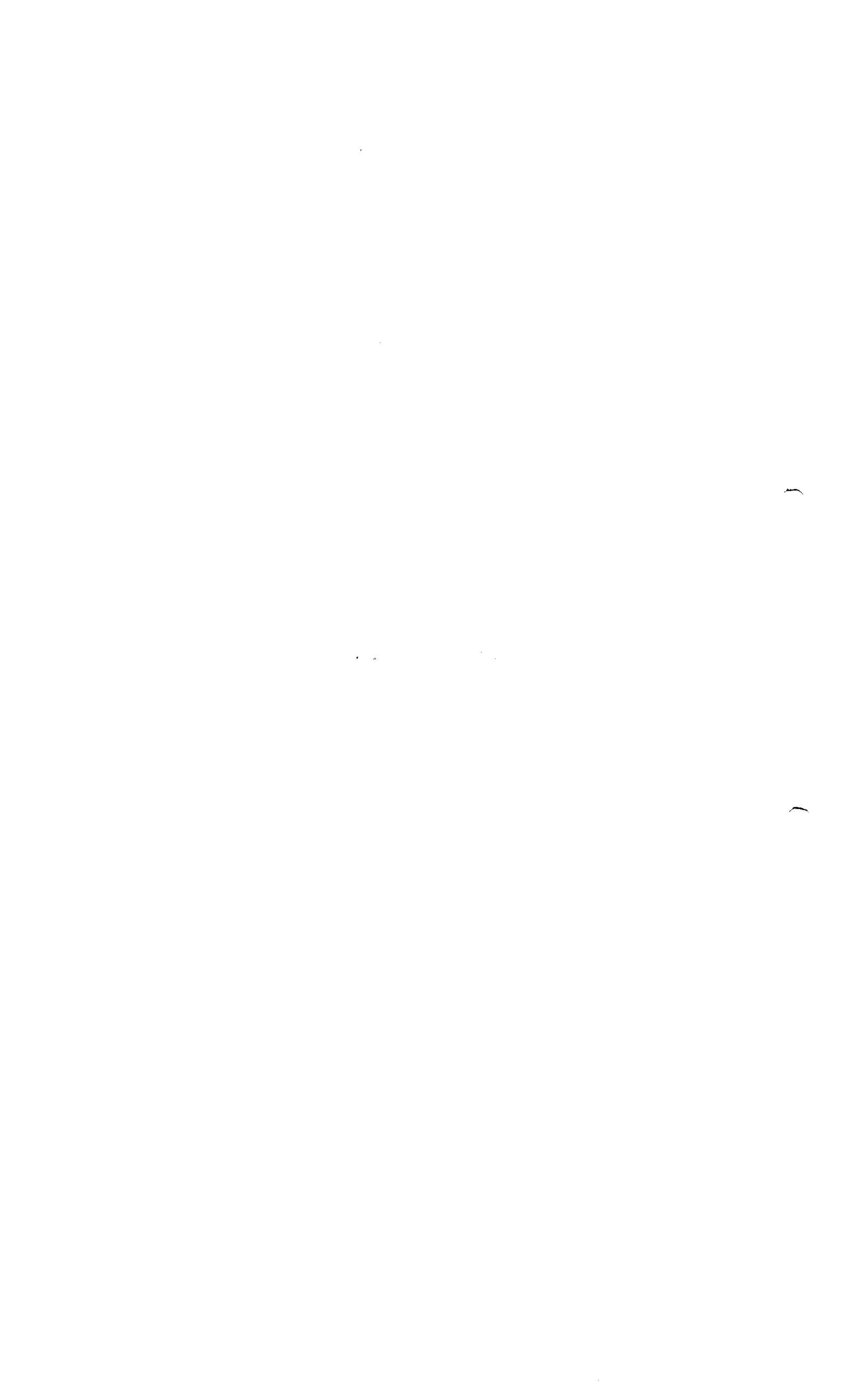
Todos los pasos de la fermentación se llevan a cabo con un sistema cerrado y todas las adiciones y transferencia se realizan a través de tuberías rígidas o conexiones estériles que se han esterilizado in situ. Al final del proceso la suspensión final de células se deposita en bolsas bajo flujo laminar para ser transferidas a depósito de temperatura controlada -70°C. Cada bolsa posee un solo tipo de reassortant.

**Área de purificación:** Se reciben las células congeladas, se descongelan y homogeneizan para liberar las partículas parecidas a virus. Luego se realizan 3 pasos de purificación: 1) Microfiltración, donde se eliminan los desechos celulares, 2) Cromatografía de intercambio catiónico con grupos sulfopropilo, para eliminar las proteínas de la célula huésped y otras impurezas y 3) Cromatografía con hidroxilapatita, elimina impurezas residuales y partículas parecidas a virus agregadas. Sigue el módulo de desensamblado con adición de sustancias químicas, reacción con ditiotreitol para las partículas parecidas a virus tipos 6, 11 y 16. Reensamblado de las mismas y formación de enlaces cruzados de disulfuro. Intercambio con buffers para concentración de los productos y filtración estéril. Posteriormente se realiza adsorción con adyuvante Sulfato hidroxil fosfato de aluminio amorfo. De esta forma se obtienen cada uno de

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm ELIZABET RIVAS  
 Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Mesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 12 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



los graneles de monovalentes. Para las partículas tipo 18, la elaboración es similar excepto que no es necesario el paso de desensamblado y reensamblado de las proteínas parecidas a virus puesto que su conformación es estable.

Edificio 38. Formulación y llenado: se trata de una instalación para múltiples productos.

Formulación (107): Todo el proceso es por sistema cerrado. Tiene estación CIP/SIP (105). La formulación se lleva a cabo en un tanque portátil donde se produce el mezclado y la adición de cada componente es por peso. Se obtiene el producto tetravalente con alumbre 2x en solución salina y buffer de histidina, que se lleva a cámara fría a la espera del llenado.

Llenado: Cada línea de llenado posee un sistema automatizado de aislamiento de barrera. Cuentan con una línea de llenado de viales y otra de jeringas.

Llenado de viales: Los viales se colocan en cinta lavadora (109) y luego pasan por túnel de depirogenado y estación de enfriamiento. Posteriormente pasan al aislador propiamente dicho del área de llenado (110). El aislador se carga mediante tanques de dos puertas. Hay un loop de enfriamiento que mantiene la línea de llenado en recirculación. Cuenta con 24 agujas de llenado. Después del llenado los viales se tapan dentro del aislador y se mueven a través de un transportador mecánico a la zona de sellado (111). El monitoreo del área se realiza en 4 sitios para partículas no viables y 3 sitios para viables. Se toman muestras de viales al inicio del proceso, durante el llenado y al final del proceso, para medición de volumen x peso. El color de la tapa de aluminio depende del producto.

Inspección visual (111): Se inspecciona el 100% de las unidades mediante 4 cámaras de inspección automatizadas que revisan el envase en si mismo ( roturas, sellado, color tapa) y el producto ( partículas, densidad óptica), posterior rechequeo visual. Las muestras rechazadas se retiran de la línea y se muestrean por si es necesario iniciar una investigación. Se realiza un muestreo estadístico al inicio del llenado, al finalizar el mismo y durante el proceso.

Llenado de jeringas: Las jeringas se compran listas para su uso. Se colocan dentro del aislador (1322). El tanque que contiene el producto tetravalente adsorbido, se transfiere a la maquina de llenado (ubicada en el área de llenado 1323), a través de un loop de recirculación que mantiene frío el producto. La máquina de llenado cuenta con 10 agujas. Se controla el volumen x peso.

Inspección visual (1326): 100% igual que para viales, se ven los atributos del producto, envase y tapón. A las jeringas se les agrega posteriormente una etiqueta con numero de lote que solo puede verse al UV.

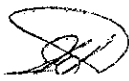
Los viales y jeringas una vez llenos se envían a deposito de temperatura controlada hasta su empaque. Para la Argentina dicha etapa se realiza en Merck Sharp & Dohme B.V Holanda.

**PROQUAD:**

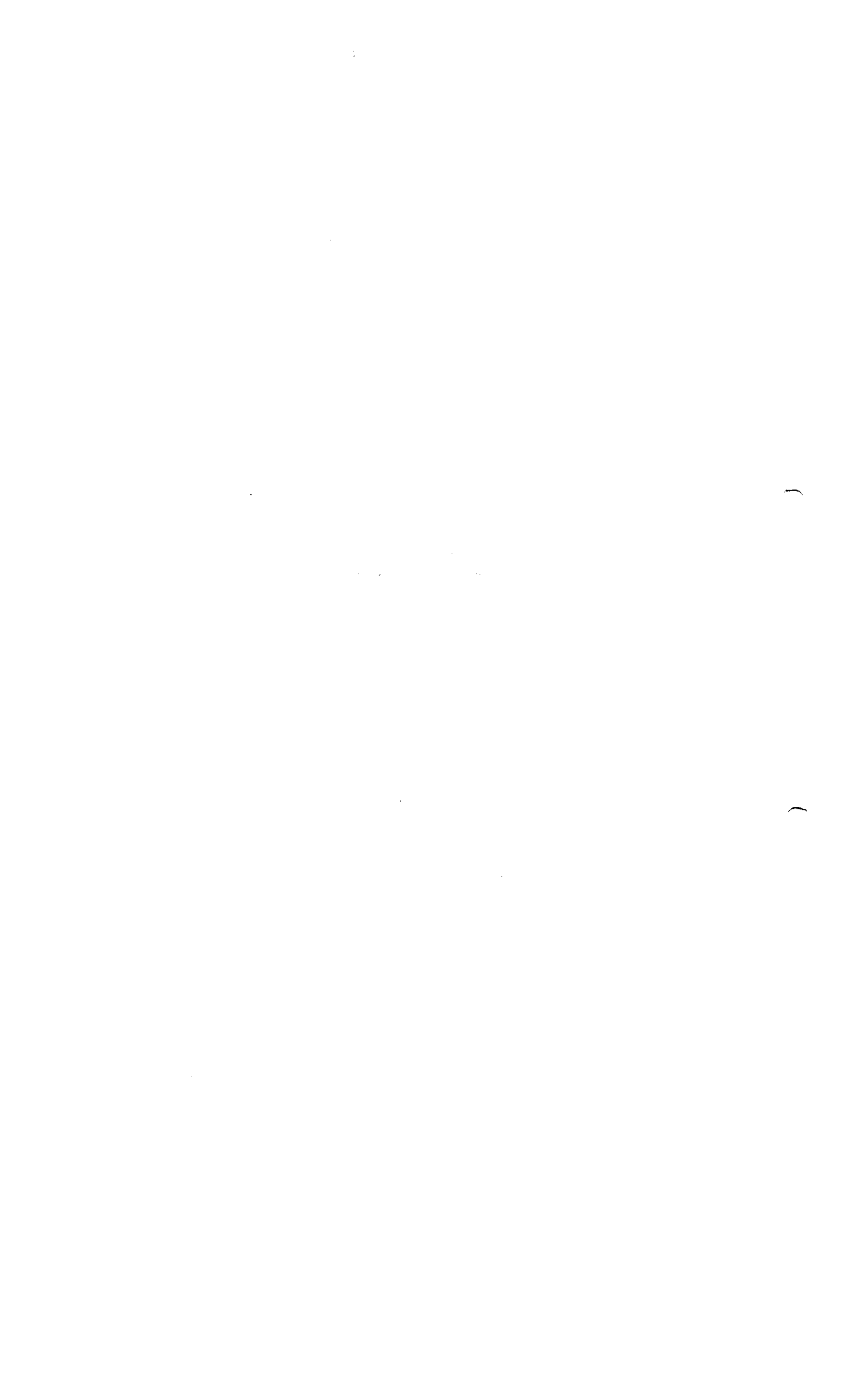
Comprende la elaboración de dos componentes: la vacuna MMR (sarampión, parotiditis y rubéola y la vacuna contra el virus de la Varicela. El proceso de manufactura a granel de cada uno de las cepas virales consiste en la propagación de los sustratos celulares que son diferentes dependiendo de cada uno de los serotipos, la etapa de infección viral, la cosecha del virus, la mezcla y estabilización de varias cosechas virales, preclarificación para formar el granel final, el granel dispensado y el granel redispensado.

La unidad 100 del edificio 65 esta destinada para la elaboración de los graneles monovalentes de virus vivos de sarampión, la parotiditis y la rubéola. Se trabaja por campaña. Para evitar la contaminación cruzada entre las diferentes vacunas, en la sección aséptica en que estas se producen o se trasvasan se retiran todos los productos con células o virus y se decontamina con

  
 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm ELIZABET RIVAS  
 Apoderada



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Riasco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 13 de 19  
Fecha: 4 al 8/12/06  
Establecimiento: MERCK & CO INC  
Domicilio: 770 Sumneytown Pike, West Point  
PENNSYLVANIA, USA  
Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
Gardasil, Rotateq, Proquad  
Comisión: PARADELO, Marcela  
DRUCAROFF, María Alejandra

SYP

paraformaldehído por el procedimiento estándar en cada cambio de vacuna. También se controla la circulación del personal, del producto, de la materia prima, de los equipos y de los materiales de desecho para la manufactura de la vacuna contra la parotiditis, sarampión y rubéola a granel. Se accede a través de un vestuario (188) que da a un corredor general.

Área de preparación celular (114). Cuenta con tres flujos laminares. Exhibe en la puerta un cartel que indica número máximo de personal, en este caso 2.

Área de incubación (116 y 119). Se incuban botellas Roller en agitación continua. La temperatura se puede ajustar según lo que se requiera en la etapa del proceso. Cuenta con tres alacenas conteniendo botellas Roller con cultivo celular en agitación. Al momento de la inspección indica 37 °C.

Área de Laboratorio de Control de células. Es utilizado para el control en proceso de los cultivos celulares.

Área de cosecha de virus (118). Se efectúa la etapa de infección viral. Cuenta con Gabinete de Seguridad Biológica.

Área de controles celulares en proceso. (117) Cuenta con un flujo laminar.

Área no aséptica (120). Cuenta con 2 centrifugas para separar las células y un freezer a -70 ° C.

Área de Almacenamiento de Equipos (142). Se observa tanques, botellas, instrumentos.

Áreas 189 A/B, son airlocks de entrada y salida de materiales.

Entrada de materiales (107) se utiliza para tanques esterilizados

Puerta (108A) es utilizada para la salida de los materiales para decontaminar.

Se exhibe SOP 222-112X de Política de control de acceso para área de producción de graneles de Varicela. Establece que antes del acceso al sector se debe recibir entrenamiento en Vestimenta Aséptica (procedimiento similar al descrito en Rotateq), tener confirmación del título anti-varicela, los visitantes deben ser acompañados por personal de producción y deben firmar el libro de Visitantes antes de entrar a las áreas de proceso. El personal no puede ingresar al lado de células luego de haber ingresado al lado viral dentro del mismo día de trabajo, a menos que se duche previamente.

El departamento 222 de la unidad 700 del edificio 62 esta diseñado para la elaboración del granel monovalente del virus vivo de varicela. Se utiliza una tecnología de robots para todas las manipulaciones de producción que se encuentran dentro de salas de clase 100.

El edificio está diseñado en dos alas que no presentan comunicación entre ellas, una destinada para la manipulación de virus y la otra solo para el procesamiento de líneas celulares. El personal ingresa a través de vestuarios (39-40-41) donde sigue un procedimiento para el cambio de ropa para el área de varicela (zapatos de seguridad, cubrecalzado, enterito azul de dos piezas libres de hilachas, botas, mameluco sobre este primer cambio de ropa, barbijo, capucha, anteojos.). Este vestuario comunica con un corredor general que accede a un airlock hacia otro pasillo (53) que comunica a las distintas salas donde se realiza la expansión celular. El material tiene ingreso exclusivo (21) para células y (1) para las áreas donde se manipulan los virus vivos.

Área de preparación (22). Se observa alacenas con frascos rollers en agitación.

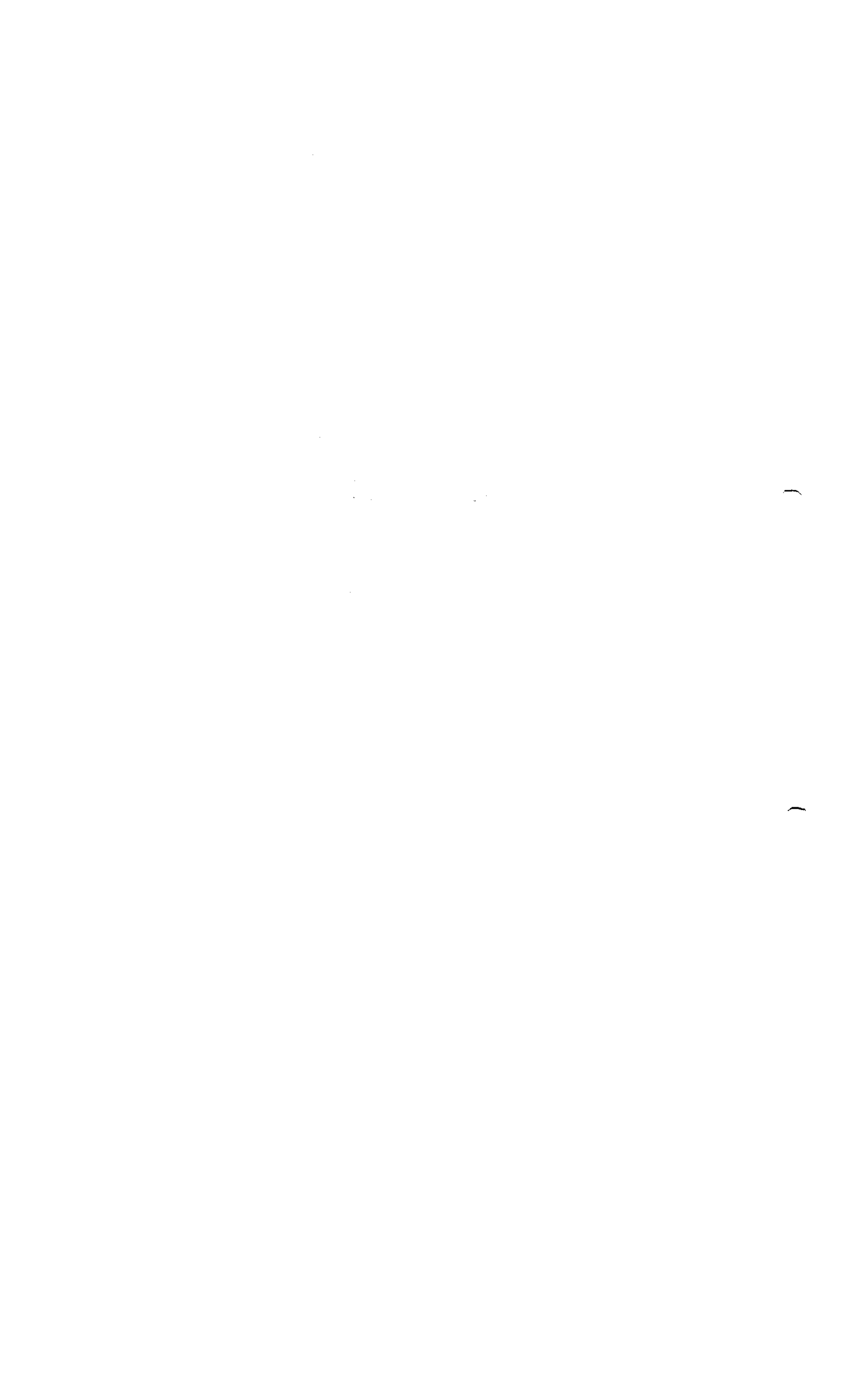
Transfer de material (23). Se observan alacenas.

Área de control de viables y no viables. En la puerta exhibe cartel indicado número máximo de personal permitido para trabajar en esa sala en este caso 7. Cuenta con un gabinete de seguridad biológica y un robot.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Farm. ELIZABET RIVAS  
Aptoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. María Natalia Wisco  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 14744





**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas, Regulación**  
**y Relaciones Sanitarias**  
**A.N.M.A.T.**  
**Instituto Nacional de Medicamentos**

O.I.N°: 1471/06      Página 14 de 19  
 Fecha: 4 al 8/12/06  
 Establecimiento: MERCK & CO INC  
 Domicilio: 770 Summeytown Pike, West Point  
 PENNSYLVANIA, USA  
 Objetivo: Verificación de GMP- Producto:  
 Gardasil, Rotateq, Proquad  
 Comisión: PARADELO, Marcela  
 DRUCAROFF, María Alejandra



Salas de incubación (24 y 26). Al momento de la inspección indica 37 °C de temperatura y se encuentra vacío.

Área de robot (31). Semejante al área de 25. Misma clase de área. Se observa un gabinete de seguridad biológica.

Sala de incubación. (30). Indica 37.1 °C. Cuenta con alacenas de acero inoxidable conteniendo 10 placas con medio y células

Área de propagación celular (27). Cuenta con dos gabinetes de seguridad biológica.

Área de almacenamiento de equipos.

Área de controles en proceso. Presenta un baño de agua.

Airlock de salida de materiales para autoclavar (51).

El personal sale a través de un vestuario (38A/38B) distinto al de ingreso, donde se sigue un procedimiento para la quita de la vestimenta.

A través de un corredor se ingresa en el ala donde se procesan virus. Se accede al vestuario (15). Mismo procedimiento de vestimenta descrito anteriormente. Cuenta con las siguientes áreas productivas:

Área de preparación aséptica de medios (14). Se observa mesadas de acero inoxidable con equipamiento: agitadores, pHmetro. Se utiliza esta sala en el caso de preparación de grandes volúmenes de medio, si es pequeño se realiza in situ en las salas de infección.

Sala de Almacenamiento (2). Se almacena células, materiales que los técnicos recogen según las necesidades.

Entrada de transfer de materiales (3).

Corredor (4) que comunica con las salas de incubación del ala de células (24).

Área de procesamiento viral (5). Se observa un robot y gabinete de seguridad biológica.

Sala de almacenamiento (13). Se observa tanques y cajas amarillas.

Área de proceso viral (6). Se observan 2 robots. Se controlan partículas no viables, microbiológicas, placas de sedimentación de los interiores de los gabinetes y placas rodac de contacto con la vestimenta del personal.

Área de cosecha viral (6). Indica temperatura 37.4 °C. Se observa alacenas con botellas roller conteniendo células infectadas, con agitación, velocidad 45 rpm,

Área de proceso (7) Dos robots iguales condiciones que la sala 6.

Área de incubación (11) indica una temperatura de 35.6 °C. Otras (10 y 9) con 2 incubadores a 36.9 °C y 35.3 °C.

Área de procesamiento aséptico (8). Igual función que la sala 14. Preparación de medios. Se realizan pasos de dilución. No envuelve trabajo con virus. Comunica con el otro ala de propagación celular sala 27.

Pre-cámara para materiales que van a la zona de autoclave para descontaminación.

47 A/B/C Vestuario para salida del personal.

**Formulación y llenado.**

Se efectúa en el edificio 29.

Existen dos tipos de formulaciones de Proquad, una denominada freezada que debe mantenerse a temperatura menor a -20°C y la otra refrigerada (2-8°C).

La formulación refrigerada posee todos los componentes de la freezada más el agregado de un estabilizante denominado intermediario urea que posee en su formulación urea, gelatina, sorbitol y fosfato de sodio.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
 Farm. ELIZABET RIVAS  
 Refrigerada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
  
 Farm. María Natalia Hiesco  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 14744

