

### 3) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL PRINCIPIO ACTIVO

#### 3.1 Especificación

Las Ensayos que se muestran en la [Tabla 16] se realizan en las etapas especificadas del procesamiento de la vacuna a granel, a fin de confirmar la ausencia de agentes extraños, verificar la potencia e identidad y proporcionar una medición de la calidad y consistencia del proceso.

Los ensayos relacionados con el control del principio activo se llevan a cabo usando procedimientos de control aprobados (CP) que describen los pasos principales en un procedimiento. La metodología de apoyo necesaria para completar el procedimiento de control (preparación de reactivos, operación de los instrumentos, etc.) generalmente se implementa de acuerdo con un procedimiento normalizado de operación (SOP). Cada procedimiento contiene una descripción de lo siguiente: (1) propósito del ensayo, (2) las Ensayos examinadas, (3) los estándares de referencia y controles correspondientes, (4) las líneas celulares o animales de Ensayo, (5) el procedimiento, y (6) una lista de lineamientos regulatorios a los cuales se ajusta el ensayo. Si no se listan lineamientos regulatorios de un grupo o agencia en particular, quiere decir que no se encontraron lineamientos relevantes.

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

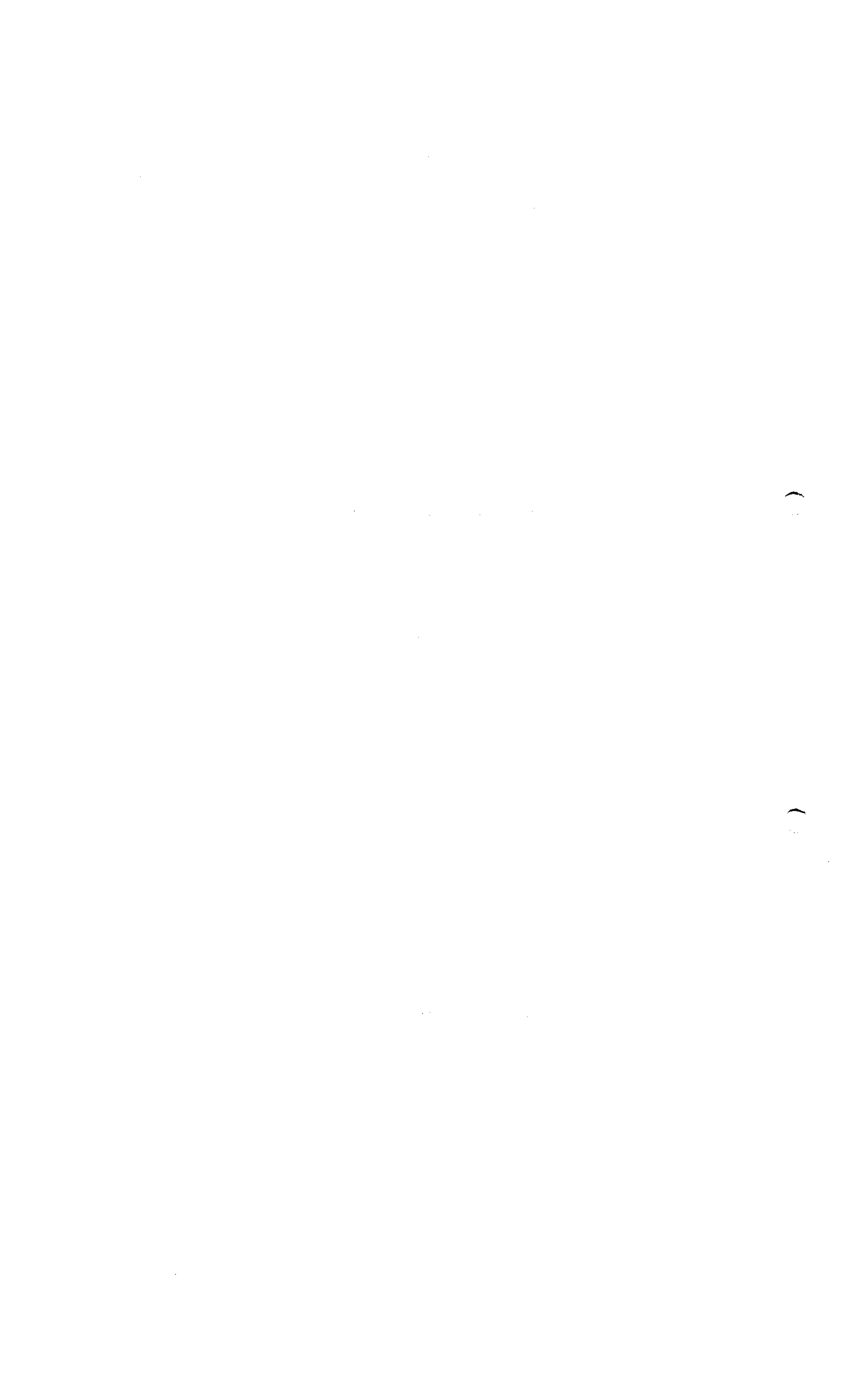


Tabla 16: Ensayo de liberación en vacunas a granel

Ensayo y producto intermedio	Especificación	Procedimiento de control
<b>Células de control</b>		
Hemadsorción	No debe detectarse hemadsorción	9110.527
Identidad cariológica	Humana, macho	9110.744
<b>Fluidos de control recolectados</b>		
Esterilidad <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.001
Micoplasma, Caldo/Agar <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.113
Micoplasma, Hoechst <sup>a</sup>	No debe haber fluorescencia extranuclear	9110.339
Cultivo de células Vero <sup>a</sup>	No debe observarse un efecto citopático	9110.668
Cultivo de células MRC-5 <sup>a</sup>	No debe observarse un efecto citopático	9110.668
<b>Fluidos de virus recolectados</b>		
Esterilidad <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.001
<b>Granel preclarificado y presonicado</b>		
Micoplasma, Caldo/Agar <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.113
Micoplasma, Hoechst <sup>a</sup>	No debe haber fluorescencia extranuclear	9110.339
<b>Granel preclarificado y sonicado</b>		
Ratones adultos <sup>a</sup>	Supervivencia $\geq 80\%$ , sin agente transmisible o infección viral	9110.115
Ratones lactantes <sup>a</sup>	Supervivencia $\geq 80\%$ , sin agente transmisible o infección viral	9110.115
Cultivo de células Vero <sup>a</sup>	No debe observarse un efecto citopático	9110.668
Cultivo de células MRC-5 <sup>a</sup>	No debe observarse un efecto citopático	9110.668
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> in vitro <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.117
<b>Granel final</b>		
Esterilidad <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.001
Albúmina sérica bovina	$\leq 1$ $\mu\text{g/ml}$ en envase lleno después de la reconstitución, calculada a partir de la concentración y dilución del granel	9110.736
Células intactas	Ausencia de células intactas	9110.582
Contenido de antígeno de varicela	21,6-64,2 unidades/ml	9110.654
Titulación infectividad	171,500-604,900 UFP <sup>b</sup> /ml (botella roller 850 cm <sup>2</sup> ) 181,800-641,200 UFC <sup>b</sup> /ml (botella roller 900 cm <sup>2</sup> )	9110.551
Identidad	Reducción $\geq 90\%$ en efecto citopático típico con antisuero homólogo	9110.551
<b>Granel dispensado</b>		
Esterilidad <sup>a</sup>	No debe haber crecimiento	9110.001

<sup>a</sup>Ensayo para agente extraño

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

### 3.2 Procedimientos analíticos

#### 3.2.1 Procedimiento de control 9110.001: Métodos para Ensayo de Esterilidad

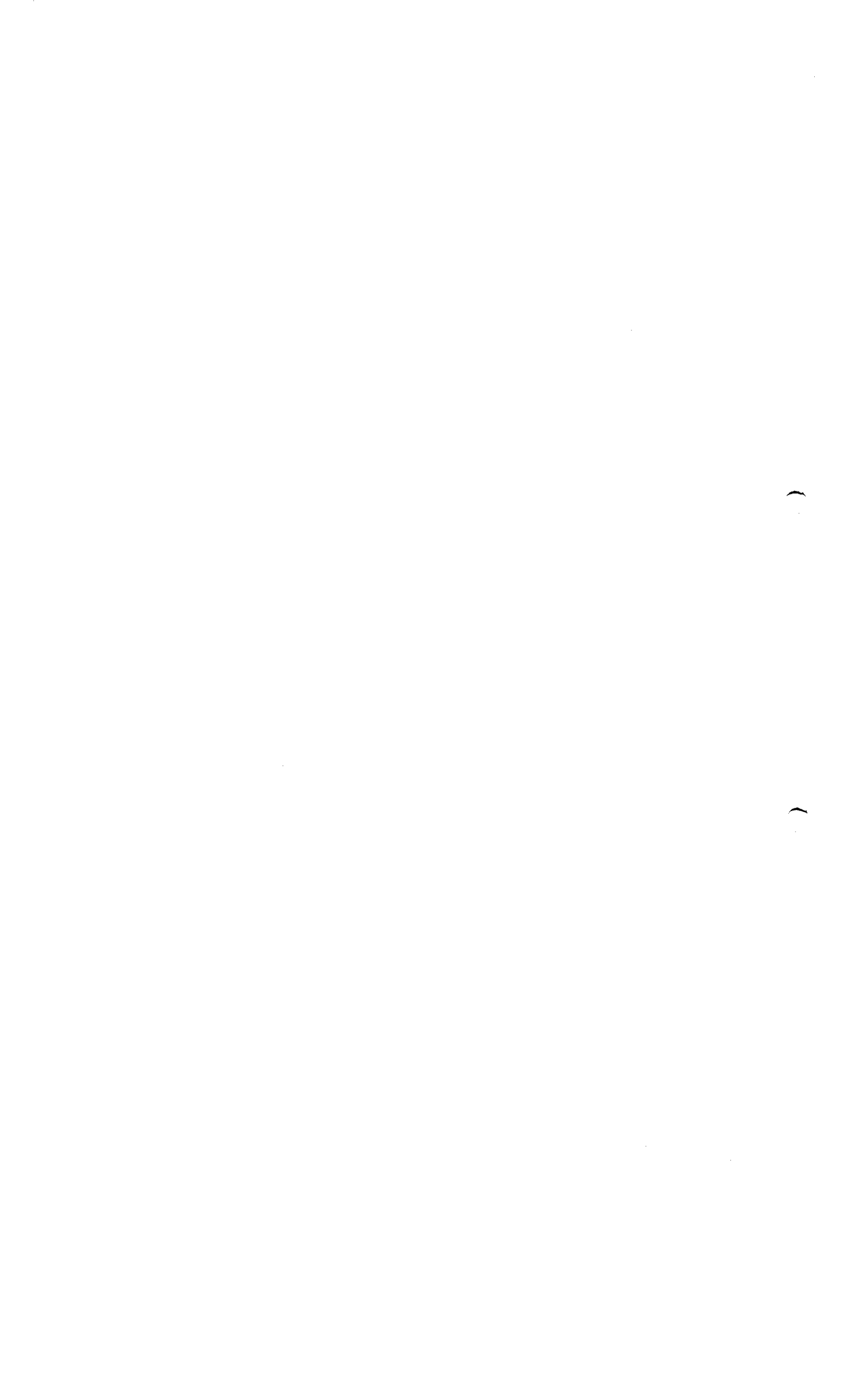
El Procedimiento de Control (CP) 9110.001, Métodos para Ensayo de Esterilidad, describe una Ensayo de pureza in vitro para la detección de agentes extraños. Esta Ensayo se usa para verificar la esterilidad de la vacuna a granel o productos intermedios a granel.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: 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





**Muestras para la Ensayo:**

- Semilla de almacenamiento asociada a célula
- Semilla madre asociada a célula
- Semilla madre clarificada y sonicada
- Fluidos de control recolectados de semilla de almacenamiento
- Fluidos de control recolectados de semilla madre
- Fluidos de control recolectados
- Fluidos de virus recolectados
- Granel final
- Granel dispensado
- Fuente de control de semilla de almacenamiento
- Medio ya utilizado de semilla de almacenamiento P30
- Fuente de control de semilla madre
- Placebo clarificado y sonicado de semilla madre
- Medio ya utilizado de banco de células madres
- Banco de células de trabajo del fabricante (MRC-5)
- Banco de células madres
- Recolección de control final de semilla madre
- Células de control recolectadas en perla de semilla madre
- Células de control recolectadas en perla de semilla madre, clarificadas y sonicadas

**Referencias y controles:**

- Controles positivos:      Reto para promoción de crecimiento en medios:  
*Aspergillus niger* - Colección de Cultivo de Tipo Americano (ATCC)  
16404  
*Bacillus subtilis* - ATCC 6633  
*Candida albicans* - ATCC 10231  
*Clostridium sporogenes* - ATCC 11437  
*Pseudomonas aeruginosa* - ATCC 9027  
*Staphylococcus aureus* - ATCC 6538
- Control negativo:      Medios de cultivo

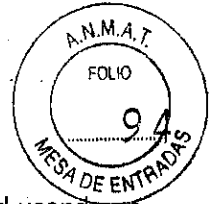
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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. 51.524





**Procedimiento:**

Muestras de vacuna a granel y productos intermedios del granel se Ensayon para esterilidad usando un método directo o un método de filtración, dependiendo de la matriz de muestra. El método de filtración es el método preferido, porque permite probar una matriz de muestra que posee un componente bacteriocida o bacteriostático. El método de filtración también detecta niveles muy bajos de contaminación bacteriana en volúmenes grandes de muestra para Ensayo.

En el método de filtración, una porción certificada (20-40 ml) de muestra de Ensayo se divide en partes iguales entre dos dispositivos para Ensayo de esterilidad y se filtra. Los dispositivos posteriormente se enjuagan con una solución bacto-peptona al 0.1%. Se añade un volumen de 100 ml de medio fluido de tioglicolato a un dispositivo y 100 ml de medio digerido de soya-caseína al otro dispositivo.

En el método directo, las muestras se inoculan directamente (sin filtración) a tubos de ensayo de 38 x 200 mm (100 ml) con medio fluido de tioglicolato y medio digerido de soya-caseína, para después subcultivarse de 3 a 5 días. Después de la inoculación, los tubos de cultivo original y subcultivo se incuban por 14 días.

En ambos métodos de Ensayo, los contenedores de Ensayo con medio fluido de tioglicolato se incuban a 30-35°C, mientras que los contenedores con medio digerido de soya-caseína se incuban a 20-25°C. Todos los contenedores se observan en busca de crecimiento microbiano (turbidez, floculación, crecimiento en superficie, sedimento u otro material sospechoso) a los 3-5 días, 7 días y 14 días después de la inoculación. Los contenedores que muestran crecimiento microbiano, en comparación con los controles negativos, se transfieren a placas de agar para identificar la contaminación microbiana y después se tiñen con tinción de Gram. Se considera que una muestra de Ensayo es satisfactoria para esterilidad si no hay evidencia de crecimiento microbiano después de un mínimo de 14 días de incubación.

Para asegurar la capacidad de promoción de crecimiento en el medio de cultivo, el medio fluido de tioglicolato y el medio digerido de soya-caseína se retan con niveles bajos de microorganismos conocidos (10-100 unidades formadoras de colonia; ufc). Las bacterias se deben recobrar en 3 días; las levadura y mohos se deben recuperar en 5 días. Esta Ensayo se describe en el CP 9110.216, Ensayo de

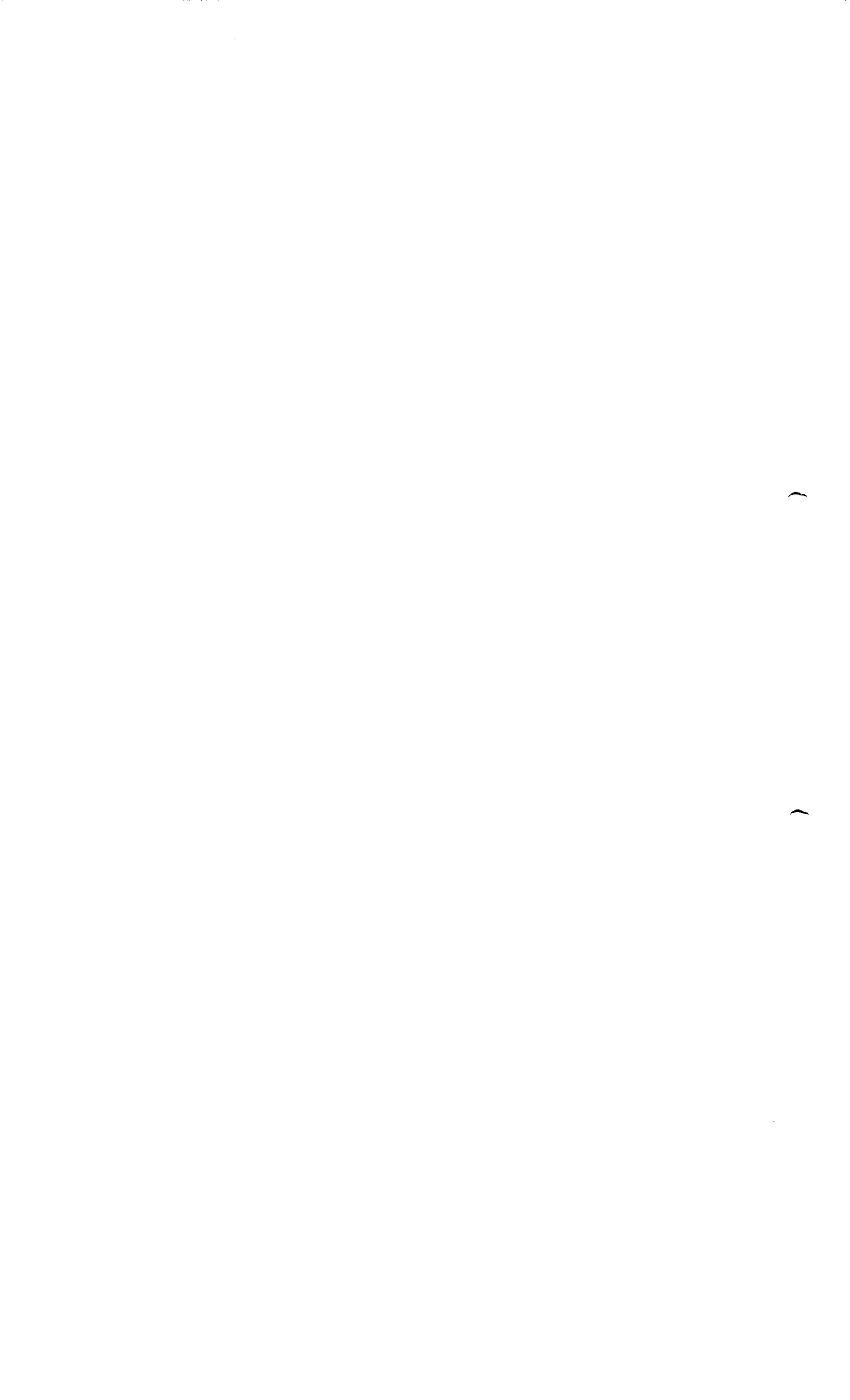
Promoción de Crecimiento para Medio de Cultivo Microbiológico y Materias Primas.

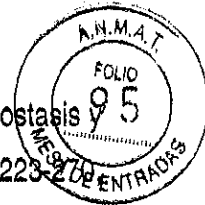
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. 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





Todas las muestras de Ensayo para esterilidad primero deben completar una Ensayo de bacteriostasis y fungistasis como se describió en el Procedimiento Normalizado de Operación (SOP) 223-270  
Certificación de la Ensayo de Esterilidad.

**Cumplimiento con Regulaciones:**

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

- CBER PTC *Puntos a considerar en la caracterización de líneas celulares empleadas para fabricar productos biológicos, (1993), Centro para la evaluación e investigación de productos biológicos FDA, IV.B, Cultivos de producción y Ensayos de producto, Manejo de cultivos celulares y V.A., Ensayo de control de calidad, Ensayos para la presencia de bacterias y fungi.*
- CFR *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Cap. I, 610.12 Esterilidad*
- Ph. Eur. *Farmacopea Europea, 2.6.1. Esterilidad*
- USP *Farmacopea de los Estados Unidos, <71> Ensayos de esterilidad*

**3.2.2 Procedimiento de control 9110.113: Métodos de Ensayo para Micoplasma**

El Procedimiento de Control (CP) 9110.113, Métodos de Ensayo para Micoplasma, describe una Ensayo de pureza in vitro para la detección de agentes extraños. Esta Ensayo identifica contaminantes de micoplasma en vacuna a granel o productos intermedios del granel, usando medios de caldo y agar.

**Muestras para la Ensayo:**

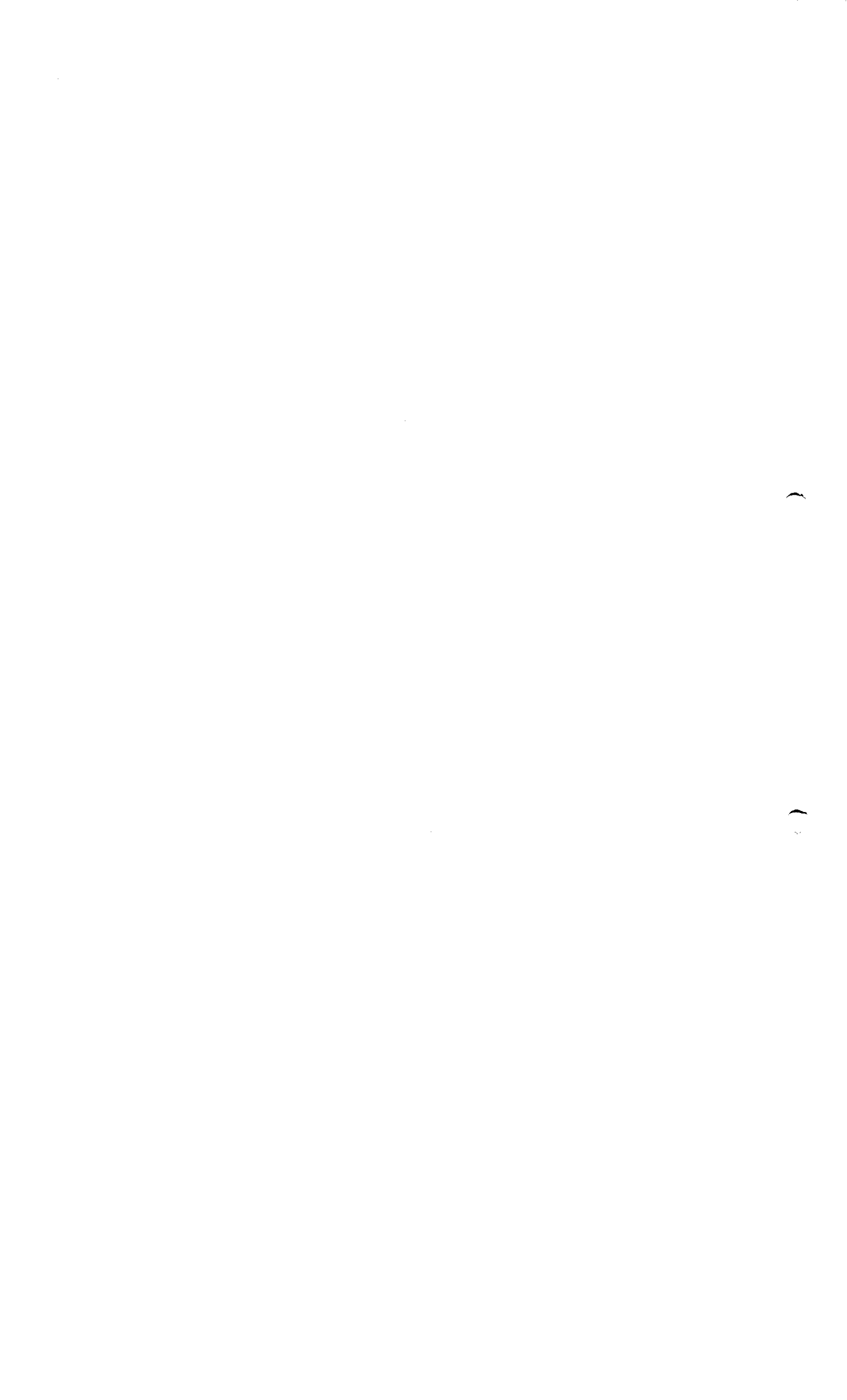
- Fuente de control de semilla de almacenamiento
- Granel preclarificado y presonicado
- Semilla de almacenamiento sonicada
- Medio ya utilizado de semilla de almacenamiento P30
- Semilla de almacenamiento P30 recolectada en perla
- Fluidos de control recolectados
- Medio ya utilizado de banco de células madres
- Banco de células de trabajo del fabricante (MRC-5)
- Banco de células madres
- Semilla madre preclarificada y sonicada
- Fuente de control de semilla madre

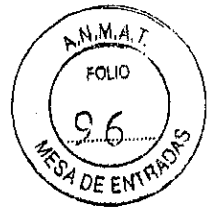
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51523





Fluidos de control recolectados de semilla madre

Células de control recolectadas en perla de semilla madre

**Referencias y controles:**

Control positivo: *Mycoplasma arginini* - Colección de Cultivos de Tipo Americano  
(ATCC) 23838 o *Mycoplasma pneumoniae* - ATCC 15531

Control negativo: Medios de cultivo

**Procedimiento:**

La muestra se inocula en medio de caldo de Ensayo y en medio de agar de Ensayo. Las porciones de los cultivos de caldo y agar se incuban aeróbica y anaeróticamente (5-10% CO<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>) a 35-37°C. Todas las placas de agar se incuban por 21 días antes de examinarse, con magnificación 100X o mayor, en busca de presencia de micoplasma. Todos los cultivos de caldo se incuban y subcultivan en placas de agar el Día 3, 7, 14 y 21 después de la inoculación inicial. Las placas de agar subcultivadas se incuban 21 días antes de examinarse, con magnificación 100X o mayor, en busca de presencia de micoplasma. Una muestra es satisfactoria si no hay presentes colonias de micoplasma en ninguna de las placas de agar.

Los cultivos de control positivo y negativo se inoculan, subcultivan y examinan de manera similar a las muestras de Ensayo. Los controles positivos deben mostrar crecimiento de micoplasma, mientras que los controles negativos no deben mostrar crecimiento.

**Cumplimiento con Regulaciones:**

El CP 9110.113 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios mundiales y es consistente con lo siguiente:

**CBER PTC** *Puntos a considerar en la caracterización de líneas celulares empleadas para fabricar productos biológicos, (1993), Centro para la evaluación e investigación de productos biológicos FDA, IV.B, Cultivos de producción y Ensayos de producto, Manejo de cultivos celulares; V.B., Ensayo de control de calidad, Ensayos para la presencia de micoplasma; y Anexo 2, Procedimientos recomendados para la detección de contaminación con micoplasma en productos biológicos hechos en substratos celulares.*

**CFR** *Título 21 del Código de Regulaciones Federales, Cap. I, 610.30 Ensayo para micoplasma*

**Ph. Eur. Farmacopea Europea, 2.6.7. Micoplasmas**

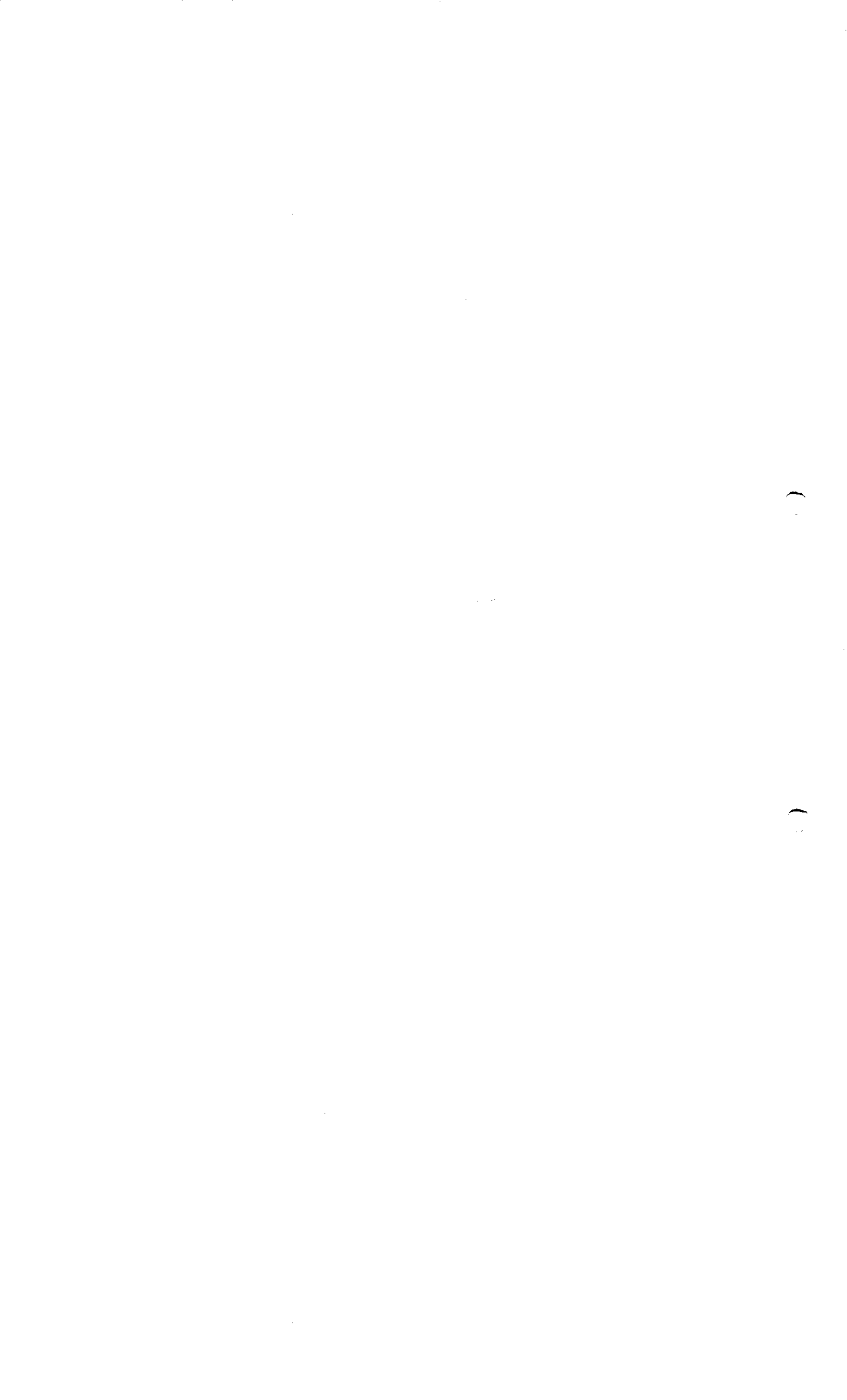
*Farmacopea Europea, 2.6.16. Ensayos para agentes extraños en vacunas*

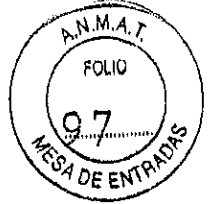
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: 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





virales para uso humano

### 3.2.3 Procedimiento de control 9110.115: Ensayo de seguridad en ratones adultos y lactantes para vacunas virales

El Procedimiento de Control (CP) 9110.115, Ensayo de seguridad en ratones adultos y lactantes para vacunas virales, describe una Ensayo de pureza in vitro para la detección de agentes extraños. Esta Ensayo incluye la inoculación de vacuna a granel o productos intermedios del granel en ratones adultos y lactantes, a fin de confirmar la ausencia de agentes virales transmisibles o infecciosos.

#### Muestras para la Ensayo:

- Semilla de almacenamiento sonicada
- Granel preclarificado y sonicado
- Semilla madre preclarificada y sonicada

#### Referencias y controles:

- Controles negativos: Ensayo en ratones adultos- un mínimo de cinco ratones control inyectados con solución fisiológica salina
- Ensayo en ratones lactantes- un mínimo de cinco ratones control inyectados con solución fisiológica salina

#### Líneas celulares y animales de Ensayo:

- Ratones adultos (*Mus musculus*), 15-20 g, machos
- Ratones lactantes (*Mus musculus*), <24 horas de nacidos, de cualquier sexo

#### Procedimiento:

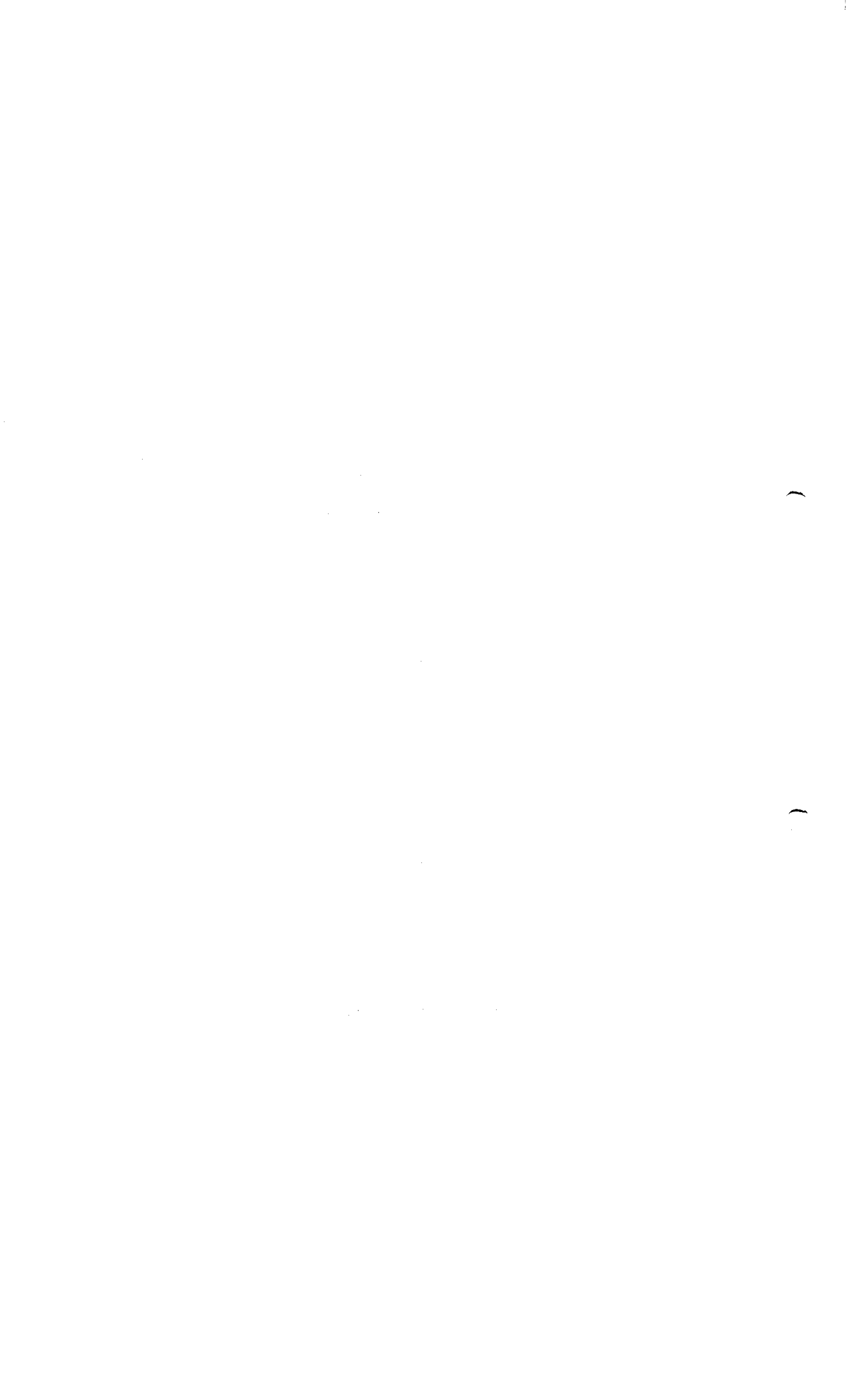
La Ensayo de seguridad en ratones adultos se realiza usando un mínimo de 20 ratones de Ensayo y por lo menos 5 ratones control. Los ratones se pesan en una balanza calibrada para asegurar que estén dentro del rango de peso especificado de 15-20 gramos. Cada ratón de Ensayo se inyecta intracerebralmente con 0.03 ml de muestra, mientras que cada ratón control se inyecta intracerebralmente con 0.03 ml de solución fisiológica salina. De los animales que se recuperan suficientemente de las inyecciones intracerebrales, 20 ratones de Ensayo y 5 ratones de control se inyectan intraperitonealmente con 0.5 ml de las mismas soluciones empleadas en las inyecciones intracerebrales. Los ratones adultos se observan por 21 días, y se registran las notas sobre enfermedad franca y/o muerte.

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. AC. 51.625





Todos los animales que mueran dentro de las primeras 24 horas después de la inyección se descartan. Después de las 24 horas iniciales, los animales que mueran o deban ser sacrificados debido a enfermedad se someten a autopsia y se examinan en busca de evidencia de infección viral. Así mismo, si el tejido es adecuado, se prepara una fuente de tejido de cada animal muerto y se subtransfiere a un mínimo de cinco ratones adultos adicionales. Un mínimo de tres ratones se inyectan también con solución fisiológica salina para que sirvan como controles de inyección. Para que la Ensayo sea satisfactoria,  $\geq 80\%$  de los ratones debe sobrevivir el período de observación de 21 días. Así mismo, ninguno de los ratones sobrevivientes debe mostrar evidencia de agentes transmisibles o infección viral de acuerdo con la observación clínica, la observación patológica o por pasaje de tejido a ratones adultos y controles adicionales. Cuando  $< 80\%$  de los ratones sobreviven al período de observación, se lleva a cabo una investigación para determinar si la causa original puede atribuirse a otra cosa que no sea un agente transmisible o infección viral.

La Ensayo de seguridad en ratones lactantes para vacunas virales se lleva a cabo usando un mínimo de 20 ratones lactantes de por lo menos 2 camadas y un mínimo de 5 ratones lactantes control. Los animales reciben las mismas inyecciones intracerebrales e intraperitoneales que los ratones adultos, pero en volúmenes de 0.01 ml y 0.1 ml, respectivamente. Después de 24 horas, se seleccionan 20 ratones de Ensayo sanos que hayan sobrevivido y cinco ratones control sobrevivientes, a fin de observarlos, sacrificándose todos los ratones restantes. Los animales se observan diariamente por 14 días y se registran todas las observaciones de enfermedad franca y/o muerte.

En el día 14 de la observación, todos los ratones lactantes sobrevivientes (deben ser por lo menos el 80%) se sacrifican y se someten a evisceración. Los ratones eviscerados se preparan para transferencia. El material combinado de los ratones de Ensayo y los ratones control se prepara por separado. El material de pasaje de los ratones de Ensayo y de los ratones control se inyecta entonces en ratones lactantes, de la misma manera que se inyectó la muestra original. Después del período inicial de observación de 24 horas, se eligen 20 ratones sanos de entre los ratones de Ensayo y 5 ratones del grupo control para permanecer en la Ensayo. Todos los demás ratones se sacrifican. Los animales de Ensayo se observan por 14 días, registrándose toda la información relevante en el registro de la Ensayo. Después de 14 días, todos los animales se sacrifican.

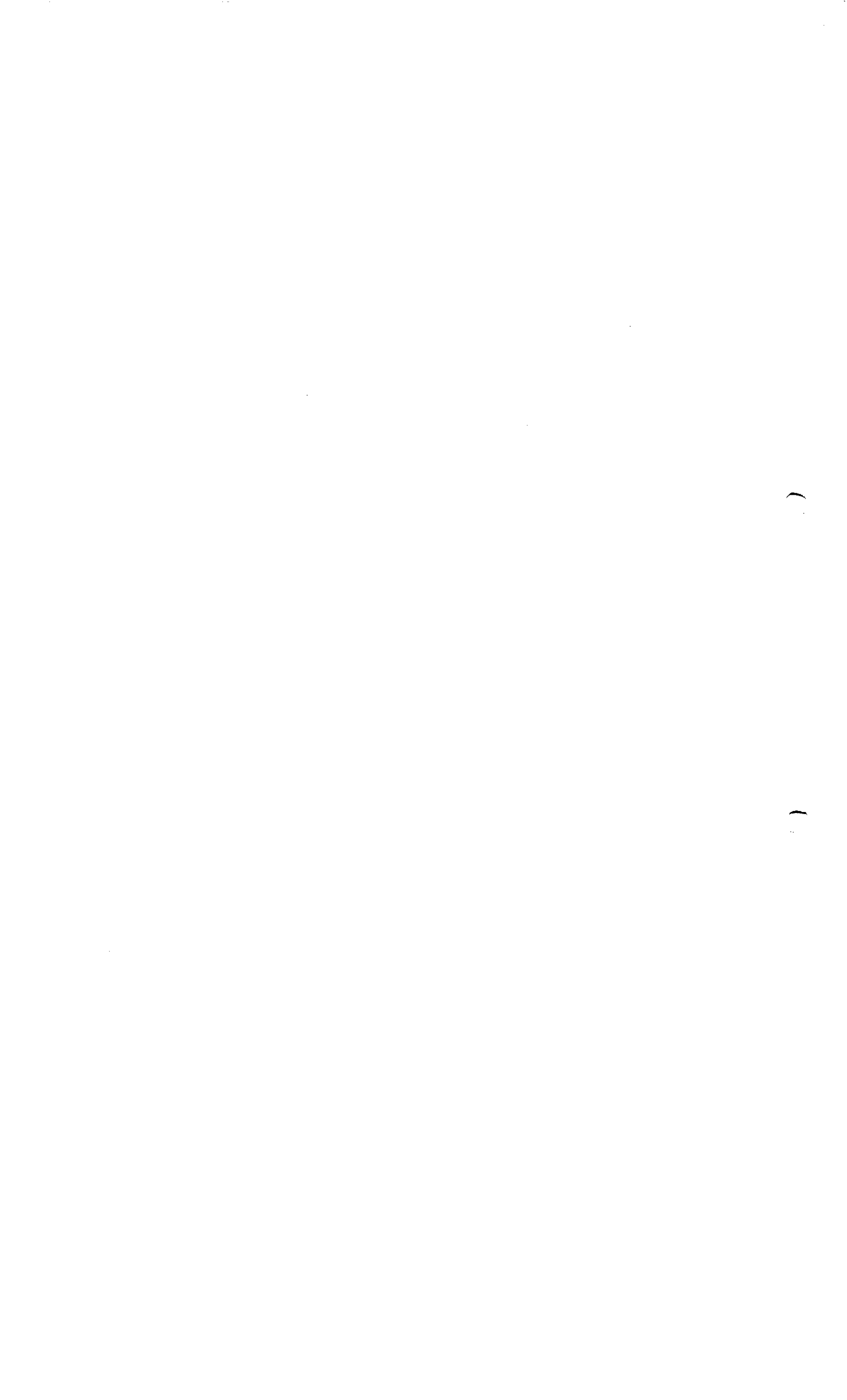
Durante la Ensayo de seguridad en ratones lactantes, se descartan todos los animales que mueran durante las primeras 24 horas después de la inyección. Después del período de observación inicial de 24

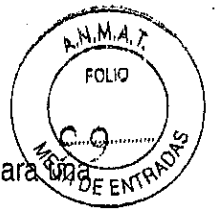
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

FAM. MARIA DECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. I.A.C. 51.825





horas, los animales muertos o sacrificados se someten a autopsia y se examinan en busca de evidencia de infección viral. Así mismo, si el tejido es adecuado, se prepara una fuente de tejido de cada ratón lactante muerto y se subtransmite a un mínimo de cinco ratones lactantes adicionales. Un mínimo de cinco ratones se inyectan con solución fisiológica salina para servir como controles de la inyección.

Por lo menos el 80% del grupo original de ratones lactantes debe sobrevivir al período de observación de 14 días para que la Ensayo sea satisfactoria. Ninguno de los ratones sobrevivientes puede mostrar evidencia de la presencia de agentes transmisibles o infección viral, de acuerdo con la observación clínica, la observación patológica o el pasaje de tejido hacia ratones lactantes y controles adicionales. Cuando <80% de los 20 ratones de Ensayo originales sobreviven al período de observación, se lleva a cabo una investigación para determinar si la causa raíz puede atribuirse a otra cosa que no sea un agente transmisible o una infección viral.

#### Cumplimiento con Regulaciones:

El CP 9110.115 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios mundiales y es consistente con lo siguiente:

CBER PTC *Puntos a considerar en la caracterización de líneas celulares empleadas para fabricar productos biológicos, (1993), Centro para la evaluación e investigación de productos biológicos FDA, V.C.1, Ensayo de control de calidad, Ensayos para la presencia de virus, Ensayos de rutina para virus extraños*

Ph. Eur. *Farmacopea Europea*, 2.6.16. Ensayos para agentes extraños en vacunas virales para uso humano

#### 3.2.4 Procedimiento de control 9110.117: Ensayo para micobacterias in vitro

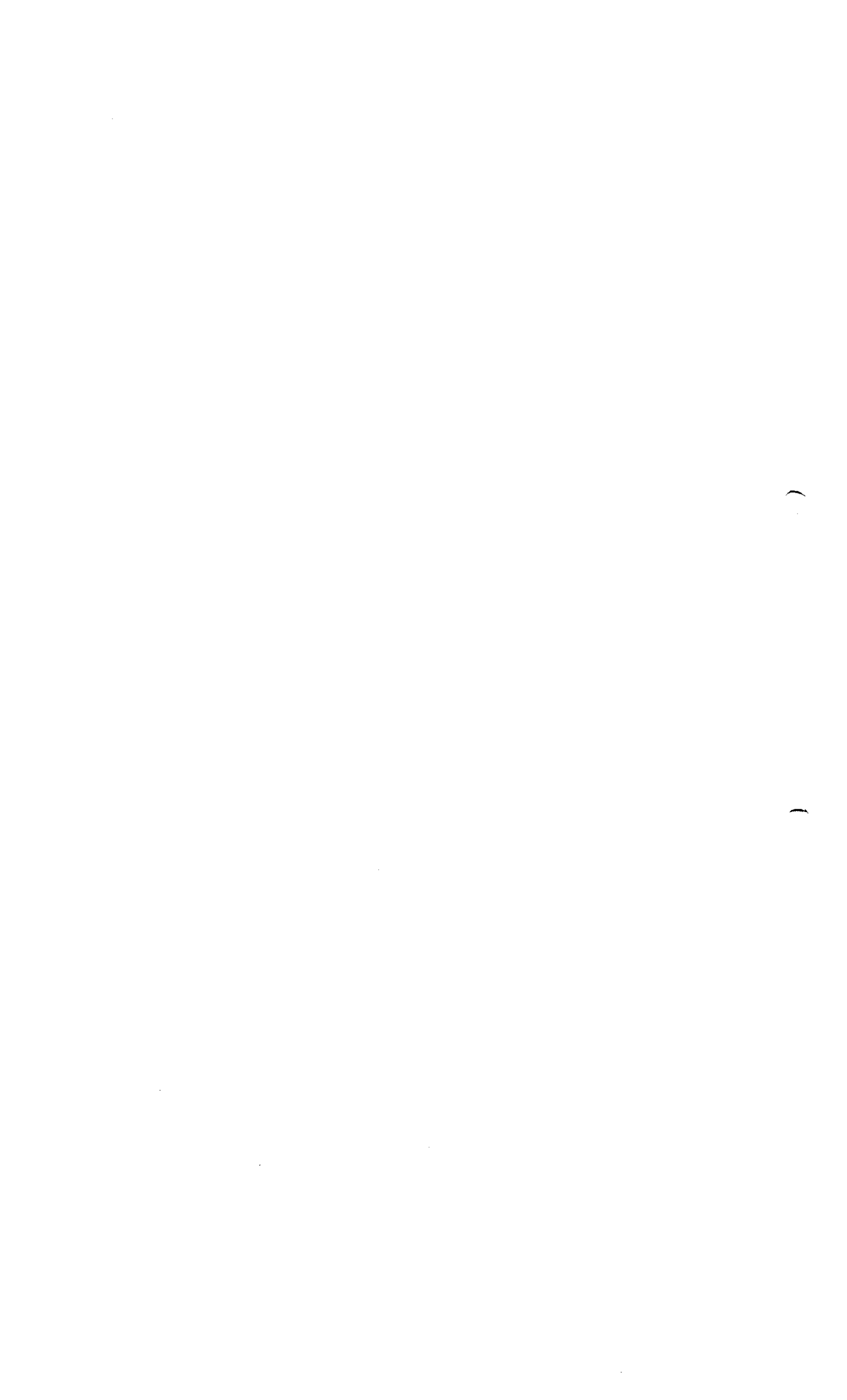
El Procedimiento de Control (CP) 9110.117, Ensayo para micobacterias in vitro, describe una Ensayo de pureza in vitro para la detección de agentes extraños. Esta Ensayo es un ensayo microbiológico para la detección de micobacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, en vacuna a granel o productos intermedios del granel.

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 81.528





**Muestras para la Ensayo:**

- Semilla de almacenamiento sonicada
- Granel preclarificado y sonicado
- Banco de células de trabajo del fabricante (MRC-5)
- Semilla madre preclarificada y sonicada

**Referencias y controles:**

- Control positivo: *Mycobacterium phlei* - Colección de cultivos de tipo americano (ATCC) 12298
- Control negativo: Medios de cultivo

**Procedimiento:**

La muestra de producto intermedio del granel (0.5 ml) se inocula en 10 cuñas de agar con medio de Lowenstein-Jensen, en 3 cuñas de agar con medio Middlebrook 7H10, y en 10 tubos de caldo Middlebrook 7H9. Todos los tubos inoculados se colocan en una incubadora a 36-38°C que contenga 5-10% de CO<sub>2</sub>, en atmósfera de aire, por un mínimo de 56 días (8 semanas). Los tubos sin inocular de cada uno de los tres medios se incluyen como controles negativos. Un inóculo de  $\leq 1000$  unidades formadoras de colonia (ufc) del cultivo *Mycobacterium phlei* se inocula en cada uno de los medios y se incuba con la muestra de la Ensayo como control positivo. Todos los tubos de muestra y control se observan semanalmente en busca de crecimiento. En un ensayo válido, los controles positivos deben mostrar crecimiento visible antes de 1 semana en el caso de las cuñas y de 2 semanas en el caso de los tubos de caldo. Los controles negativos deben permanecer exentos de crecimiento. Para que el resultado sea aprobatorio, el medio inoculado con la muestra debe continuar siendo negativo para *mycobacterium* durante toda la Ensayo.

**Cumplimiento de Regulaciones:**

El CP 9110.117 ha sido revisado contra requerimientos y lineamientos regulatorios mundiales y es consistente con lo siguiente:

- Ph. Eur. *Farmacopea Europea*, 2.6.2. *Mycobacterias*.
- Farmacopea Europea*, 2.6.16. Ensayos para agentes extraños en vacunas virales para uso humano

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.828

