

Resistencia	Las muestras de Cromatografía I, II, y III; UF/DF; y Granel Concentrado se probaron durante un período de 72 horas.	Estabilidad en el automuestreador: Nivel >0,5% - 2,0%: $\Delta \leq 0,2\%$ (absoluto) Nivel >2,0%: $\Delta \leq 5\%$ (relativo)	Muestras estables durante 48 horas a 2-10°C.
	Se llevaron a cabo estudios para evaluar la reproducibilidad, adecuación del sistema, optimización de tampones, y estabilidad del estándar de referencia tras el descongelamiento.	Llevado a cabo como parte del desarrollo del método por Novartis.	Método desarrollado.

CV%: Coeficiente porcentual de variación; RSD: Desviación Estándar Relativa; S/N: Proporción Señal:Ruido

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

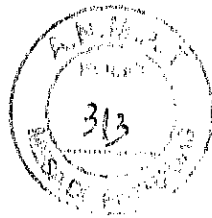
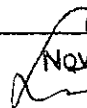
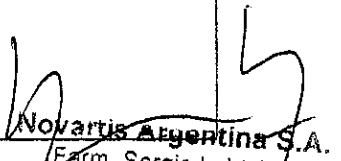
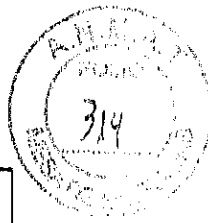


Tabla 36 Resultados de Validación para Pureza por SE-HPLC (Valoración de Novartis)

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	Un lote de Granel Concentrado se probó por duplicado por un único operador. Se llevaron a cabo seis operaciones de prueba en una sesión analítica única.	CV % calculado para pureza (área %) de un único lote de granel de proteína recombinante NadA probado por duplicado, en seis operaciones de valoración, en la misma sesión analítica, debe ser $\leq 2\%$.	CV % para el Lote RS14-05-01 Lote del granel de proteína recombinante NadA = 0,2%.
Reproducibilidad	Tres lotes de Granel Concentrado se analizaron en días diferentes por dos operadores de un grupo (tres veces cada uno), y un operador de un segundo grupo (seis veces).	CV % calculado para pureza (área %) para los 12 valores para 3 lotes de granel de proteína recombinante NadA debe ser $\leq 5\%$. Las pruebas se llevaron a cabo por dos técnicos de TD (3 pruebas cada uno) y por un técnico de QC (6 pruebas).	<ul style="list-style-type: none"> • CV% para el Lote TRFASEII02 = 1,0 • CV % para el Lote RS14-03-01= 0,8 • CV % para el Lote RS14-05-02= 1,8
Especificidad	Una matriz sintética se preparó por triplicado, compuesta por sustancias probablemente interferentes del proceso de elaboración del principio activo, en los peores casos de concentraciones.	La muestra de la matriz no debe mostrar un pico con un tiempo de retención correspondiente al antígeno de proteína recombinante NadA.	<ul style="list-style-type: none"> • El pico de proteína recombinante NadA correspondió al antígeno de proteína recombinante NadA • No se detectaron picos para la muestra blanco. • No se detectaron picos en el tiempo de retención del antígeno de proteína recombinante NadA para la muestra de la matriz.


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14640


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Resistencia	Las muestras por duplicado de un lote se analizaron 2 y 4 horas después del descongelamiento.	CV % calculado para pureza (área %) para seis resultados de las tres alícuotas de muestra, operadas por duplicado, de RS14-05-01, a T0, T2, y T4 horas luego del descongelamiento, debe ser $\leq 5\%$.	<ul style="list-style-type: none"> CV % para el Lote RS14-05-01 = 0,2
Linealidad	Se prepararon diluciones por duplicado en cinco concentraciones y se operaron en tres sesiones analíticas diferentes.	$r^2 \geq 0,99$	$r^2 = 0,9998, 0,9941, \text{ y } 0,9997$, para las Sesiones, 1, 2, y 3, respectivamente.
Exactitud	Los resultados del Estudio de Linealidad se utilizaron para determinar la Exactitud.	La recuperación porcentual para cada carga (a 50 %, 75 %, y 100 %), en cada sesión analítica, cayó dentro de 85-115%, y la intersección "y" para cada curva estaba dentro de $\pm 10\%$ del nivel de carga teórica del 100 %.	Recuperación porcentual entre 90,1 % y 102,5 %; las intersecciones de "y" en una carga teórica del 100% fueron 4,56%, 8,21%, y 1,660%, para las Sesiones 1, 2, y 3, respectivamente.
Límite de Cuantificación (LOQ)	Se prepararon cinco diluciones de estándar y se inyectaron por duplicado.	$S/N \geq 10$; RSD porcentual para las diez repeticiones $\leq 20\%$.	El valor más bajo de S/N fue 105; RSD % = 4%; LOQ = 1%

CV%: Coeficiente porcentual de variación

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
14144940

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Este. de Asuntos Regulatorios
Indirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

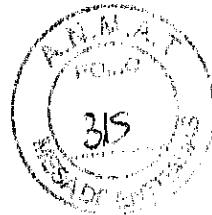


Tabla 37 Calificación Cruzada de los Métodos SE-HPLC de Sandoz y Novartis

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Reproducibilidad	En Novartis, se llevaron a cabo seis análisis de tres lotes de Granel Concentrado, por dos operadores (tres análisis por operador), por el uso de dos instrumentos y columnas diferentes, en tres días diferentes. En Sandoz, la valoración se llevó a cabo seis veces por un único operador en una sesión analítica única. Todas las inyecciones se llevaron a cabo por duplicado.	<ul style="list-style-type: none"> La identidad se confirma como MenB recombinante NadA. CV % de la muestra de granel concentrado de MenB proteina recombinante NadA debe ser $\leq 8\%$ para las 12 repeticiones (resultados combinados de ambos laboratorios) para los tres lotes probados, confirmando la pureza. La prueba t de Student para los resultados de ambos laboratorios debe ser $< 1\%$ (es decir, $p > 0.01$) 	<ul style="list-style-type: none"> La identidad se confirma como proteina recombinante NadA. CV% fue 1% para los tres lotes (B006900, B006901, y B006902. $p = 0,0001^1$ para el Lote B006900, $p = 0,0056^1$ para el Lote B006901, y $p = 0,0002^1$ para el Lote B006902.

CV%: Coeficiente porcentual de variación

¹ Ninguno de los tres lotes cumplió los criterios de aceptación de la prueba t de Student ($p > 0,01$) debido a la baja variabilidad del método. Como un resultado de la investigación, un nuevo CV% de $\leq 5\%$ se definió como el criterio de aceptación con base en el límite máximo de CV% para la reproducibilidad del método aplicado durante su validación. Dado que el CV% para los tres lotes fue de 1%, se cumplió el nuevo criterio de aceptación y los dos métodos se consideraron comparables.

 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Ludo Jeronimo
 Director Técnico
 MN 14840


 Novartis Argentina S.A.
 Farn. Sergio Imirtzian
 Dpto. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado
