

	<p>antígenos de la proteína de referencia para la vacuna OMV se proporcionan a continuación. La pureza se expresa como el porcentaje de cada antígeno de proteína obtenido por el cálculo del área de cada banda de proteína comparada con la intensidad densitométrica para la totalidad de la muestra. Se verifican los criterios adecuados de idoneidad del sistema para confirmar la validez de la corrida analítica.</p> <p>Antígenos de la Proteína de Referencia de la Cepa de Nueva Zelanda de OMV:</p> <p>80 kD (OMP 85)</p> <p>70 kD (FrpB)</p> <p>Clase 1</p> <p>Clase 3 + FbpA</p> <p>Clase 4</p> <p>Clase 5</p> <p>NspA</p>
--	--

Tabla 13 Esterilidad

Muestras de Prueba	Granel Estéril
Descripción de la Valoración	<p>La prueba de esterilidad se lleva a cabo vía filtración de membrana por el uso del sistema de Millipore Steritest con recipientes cerrados. Una bomba peristáltica transfiere directamente la muestra de prueba (30 ml) vía una tubería cerrada, en dos recipientes sellados que contienen membranas de 0,45 μm ubicadas en el fondo de los recipientes. El líquido de prueba se filtra a través de las membranas, atrapando los contaminantes en la misma. Luego de los pasos de filtración y enjuague, se introducen 100 ml de medio tioglicolato fluido (FTM) o medio de digerido de caseína de soja SCDM en los recipientes adecuados a través de la tubería cerrada.</p> <p>Se incuban recipientes de muestras que contienen FTM y SCDM y recipientes de control negativo (Caldo Tripeína Soja Estéril, TSB) a 30-35°C (FTM) o a 20-25°C (SCDM), durante un mínimo de 14 días. Los recipientes se examinan, como mínimo, los Días 3, 7, y 14 por evidencias de crecimiento microbiano. La prueba se considera válida si los controles negativos no muestran signos de crecimiento microbiano.</p>
Consistencia a Farmacopeas	<p>Ph. Eur. Capítulo 2.6.1 Esterilidad</p> <p>USP <71> Pruebas de Esterilidad</p>


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


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

Tabla 14 Sacarosa

Muestras de Prueba	Granel Estéril
<p align="center">Descripción de la Valoración</p>	<p>Una curva estándar se genera por el uso de cinco diluciones del estándar de sacarosa (12,5, 25, 50, 100, y 150 µg/ml) preparadas en HCl. La muestra se utiliza dentro de las 0,5-4 horas tras su retiro del refrigerador; se diluye en HCl a una concentración de sacarosa que cae dentro del rango de la curva estándar. Una muestra separada se enriquece a 25 µg/ml con la solución de estándar de referencia. HCl 4N sirve como el blanco. Un lote calificado que contiene una cantidad conocida de sacarosa se utiliza como control positivo.</p> <p>Se agrega una cantidad fija de solución de resorcinol a todos los tubos (blancos, estándares, muestras, muestras enriquecidas, y control positivo, todos por duplicado); todos los tubos se agitan con vórtex, y luego se colocan en un baño de agua en ebullición durante 15 ± 1 minuto. Los tubos se enfrían a temperatura ambiente en un baño de hielo y una cantidad específica se transfiere a un segundo tubo al que se agrega etanol 96%. Los tubos se agitan por vórtex y la absorbancia se lee a una longitud de onda de 480 nm. Las densidades ópticas (OD) para cada concentración de estándar de referencia se utilizan para construir la curva estándar. La concentración de sacarosa, en µg/ml, en las muestras de prueba se extrapola de la curva estándar y se expresa como % de g/ml de sacarosa. Se verifican los criterios adecuados de idoneidad del sistema para confirmar la validez de la corrida analítica.</p>

3.3 Justificación de las especificaciones

La justificación de las especificaciones para la elaboración del Granel Concentrado de vesículas de la membrana externa (OMV) se proporciona a continuación.



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



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

Tabla 15 Justificación de Especificaciones para la Elaboración del Granel Concentrado de OMV

Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificación
Patrón de proteínas	SDS-PAGE	<p>Muestra visualmente comparable al estándar de referencia.</p> <p>Los siguientes antígenos están presentes dentro de los rangos especificados a continuación, con base en análisis densitométricos:</p> <p>80 kD (Omp85) 1-4%</p> <p>70 kD (FrpB) presente y $\leq 5\%$</p> <p>Clase 1 17-25%</p> <p>Clase 3 + FbpA 29-55%</p> <p>Clase 4 4-10%</p> <p>Clase 5 1-5%</p> <p>NspA 1-7%</p>	<p>Las especificaciones son similares a las especificaciones originales para las vacunas MenBvac y MeNZB, para las que existe una experiencia clínica y de elaboración extensiva. Cuando el proceso NZ de OMV se adaptó del proceso MenBvac, se mantuvieron las especificaciones de liberación del original.</p> <p>En 2008, se llevó a cabo una revisión estadística de los datos de liberación del patrón de proteínas sobre todos los lotes a escala de elaboración de OMV NZ producidos tanto en Siena (antes y después de la mejora) como en Rosia. Como un resultado de esta revisión, los límites para los antígenos Clase 4 y 70 kD se revisaron e implementaron entre 2008 y 2009.</p> <p>Se llevó a cabo un análisis estadístico adicional en 2011 con base en 74 lotes de OMV elaborados de 2005 a 2010. Como un resultado de esta revisión, los límites para los antígenos Clase 1, Clase 3+ FbpA y Clase 4 se revisaron para que se alineen aún más con los valores observados en los Ensayos Clínicos.</p>
Pureza		$\geq 67\%$	<p>La especificación de pureza global se ajusta con base en el historial clínico y de elaboración sustancial y reconoce la contribución de las proteínas de la membrana externa (OMP) a la inmunogenicidad global del principio activo de OMV. El límite se revisó en 2011 con base en un análisis estadístico de 74 lotes de OMV elaborados de 2005 a 2010 para que se alineen aún más con los valores observados en los Ensayos</p>

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

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apodado


Tabla 15 Justificación de Especificaciones para la Elaboración del Granel Concentrado de OMV

Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificación
Patrón de proteínas	SDS-PAGE	<p>Muestra visualmente comparable al estándar de referencia.</p> <p>Los siguientes antígenos están presentes dentro de los rangos especificados a continuación, con base en análisis densitométricos:</p> <p>80 kD (Omp85) 1-4%</p> <p>70 kD (FrpB) presente y $\leq 5\%$</p> <p>Clase 1 17-25%</p> <p>Clase 3 + FbpA 29-55%</p> <p>Clase 4 4-10%</p> <p>Clase 5 1-5%</p> <p>NspA 1-7%</p>	<p>Las especificaciones son similares a las especificaciones originales para las vacunas MenBvac y MeNZB, para las que existe una experiencia clínica y de elaboración extensiva. Cuando el proceso NZ de OMV se adaptó del proceso MenBvac, se mantuvieron las especificaciones de liberación del original. En 2008, se llevó a cabo una revisión estadística de los datos de liberación del patrón de proteínas sobre todos los lotes a escala de elaboración de OMV NZ producidos tanto en Siena (antes y después de la mejora) como en Rosia. Como un resultado de esta revisión, los límites para los antígenos Clase 4 y 70 kD se revisaron e implementaron entre 2008 y 2009. Se llevó a cabo un análisis estadístico adicional en 2011 con base en 74 lotes de OMV elaborados de 2005 a 2010. Como un resultado de esta revisión, los límites para los antígenos Clase 1, Clase 3+ FbpA y Clase 4 se revisaron para que se alineen aún más con los valores observados en los Ensayos Clínicos.</p>
Pureza		$\geq 67\%$	<p>La especificación de pureza global se ajusta con base en el historial clínico y de elaboración sustancial y reconoce la contribución de las proteínas de la membrana externa (OMP) a la inmunogeneicidad global del principio activo de OMV. El límite se revisó en 2011 con base en un análisis estadístico de 74 lotes de OMV elaborados de 2005 a 2010 para que se alineen aún más con los valores observados en los Ensayos</p>

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

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Ferrn. Sergio Imirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11821
 Apoderado

Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificación
			Clínicos.
Concentración de proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1320 µg/ml	El principio activo se formula con base en el contenido de proteína; la especificación más baja se mantiene para asegurar que no se permiten pérdidas excesivas durante la filtración estéril. Si se halla que las concentraciones de proteínas están por encima de la concentración objetivo durante la resuspensión del pelet de OMV, tal intermediario de proceso se diluye para que caiga dentro del rango objetivo para concentración de proteínas antes de un procesamiento adicional.
Identidad	Western Blot	Clase 1 (PorA P1.4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	Western blotting se lleva a cabo por el uso de un panel de anticuerpos seleccionado contra antígenos específicos en la OMV y también se diferencia entre las cepas Noruegas y NZ de <i>N. meningitidis</i> . Los anticuerpos contra proteínas Clase 1 y 3 son específicos para la cepa NZ mientras que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas Clase 5 y LPS reaccionan con ambas cepas, de Nueva Zelanda (NZ98/254) y Noruega (44/76).
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitados visibles	La naturaleza vesicular de OMV confiere una apariencia opalescente al principio activo y este aspecto de la apariencia se ha observado en forma consistente durante la elaboración. Como consecuencia de un pedido de las autoridades regulatorias en 2011, se corrigió la especificación para incluir una prueba para la ausencia de precipitados visibles.
pH	Potenciometría	7,0-8,3	La especificación se base en la capacidad del proceso con respecto al lavado del pelet de OMV luego de ultracentrifugación.



Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificación
Endotoxina/ Proteína	Prueba cromogénica cinética/cálculo	< 1,000 IU/μg	<p>La especificación propuesta se basa en un análisis estadístico de 74 lotes de OMV elaborados desde 2005 hasta 2010 y es 10 veces menor que las especificaciones aplicadas inicialmente de 10000 EU / mg que se encontraron seguras y aceptables para MeNZB y 20 veces menor que la especificación para MenBvac.</p> <p>Si bien el tratamiento con desoxicolato de <i>N. meningitidis</i> reduce sustancialmente la cantidad de endotoxina en el principio activo de OMV, algunas endotoxinas permanecen asociadas con las OMPs (proteínas de membrana externa). El LPS asociado con proteínas o vesículas únicamente produce 2% del efecto pirogénico en comparación con la cantidad correspondiente de LPS libre (Rosenqvist et al, 1998).</p>
ADN/Proteína	Espectrofluorometría/cálculo	≤ 0,010 μg/μg de proteína	<p>La especificación propuesta para ADN residual es comparable al límite para Ácido Nucleico especificado en la Farmacopea Europea para los componentes polisacáridos de <i>Vacuna Conjugada 01/2008:1219 Haemophilus de Tipo B corregida 6.0</i> y <i>Vacuna Conjugada 01/2008:2112 Meningocócica de Grupo C corregida 6.0</i> (no más que 1,0%, calculado con respecto al polisacárido seco) y el principio activo en la <i>Vacuna Polisacárida Meningocócica 01/2008:0250</i> (no más que 10 mg de ácidos nucleicos por gramo de polisacárido purificado, calculado con respecto a la sustancia seca).</p>
Desoxicolato/ Proteína	Reacción y colorimetría de	0,1-0,4 μg/μg de proteína	<p>Se requiere desoxicolato para la inactivación de <i>N. meningitidis</i>, esta mejora la solubilidad e inmunogeneicidad</p>

Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificación
	enzimas/cálculo		de las OMPs (proteínas de membrana externa). Todos los lotes históricos han cumplido la especificación de calidad del producto dentro de una media de valor de 0,2 µg/µg de proteína
LPS/Proteína	RP-HPLC/ cálculo	0,05-0,15 µg/µg de proteína	Las especificaciones son similares a las especificaciones originales para las vacunas MenBvac y MenZB, para las que existe una experiencia clínica y de elaboración extensiva. De acuerdo con la literatura, LPS permanece asociado con los antígenos en las vesículas de OMV en el rango de 5-9% relativo a la proteína, pero su pirogenicidad se reduce drásticamente dada su incorporación en la OMV y la posterior adsorción sobre hidróxido de aluminio. Sobre la base de los datos informados en los datos experimentales y de la literatura con relación a los lotes MenBvac producidos en NIPH, se ajustó un rango de 0,04-0,12 µg de LPS por µg de proteína. Durante el desarrollo del proceso de producción, fue necesario revisar el rango original del producto OMV de la cepa de Nueva Zelanda. Por lo tanto, se ha llevado a cabo un análisis estadístico de datos y se ha establecido un nuevo rango de 0,05-0,15 µg de LPS por µg de proteínas.
Sacarosa	Espectrofluorometría/ cálculo	2,7-4,1%	La especificación para sacarosa se basa en la capacidad del proceso con respecto al lavado del pelet de OMV luego de ultracentrifugación.
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	La prueba es del compendio y cumple con los requerimientos de Ph. Eur. y USP.

FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; FrpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FetA); IU: Unidades Internacionales; LPS: Lipopolisacárido; NIPH: Instituto Noruego de Salud Pública; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; OMPs: Proteínas de la Membrana Externa; OMV: Vesículas de la Membrana Externa; Opc: Proteína Clase 5 C; Ph. Eur.: Farmacopea Europea; PorA: Porina A; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; USP: Farmacopea de los Estados Unidos


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jerónimo
 Director Técnico
 MANE 11940


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



4) VALIDACIÓN PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

La síntesis para la validación de procedimientos analíticos para el granel concentrado y el recipiente terminado se describe en la siguiente sección.


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


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

Tabla 16 Resultados de Validación para Desoxicolato

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Especificidad	Una matriz sintética se preparó por triplicado, compuesta por sustancias probablemente interferentes del proceso de elaboración del principio activo.	La absorbancia promedio debe ser comparable al blanco.	La diferencia entre la absorbancia promedio para el blanco y la matriz sintética es 0,0002.
Exactitud	Dos lotes de Granel Estéril se diluyeron a concentraciones en la parte más baja de la curva de calibración y se enriquecieron con estándar de referencia. Se calculó la recuperación enriquecida.	La recuperación porcentual promedio para muestras de dos lotes enriquecidos con 15, 25 y 35 µg/ml de estándar de DOC debería ser 80-120% del valor teórico.	<ul style="list-style-type: none"> rango de recuperación porcentual: 104-106% para el Lote 01-1201 rango de recuperación porcentual: 96-108% para el Lote 01-1202
Repetibilidad	Seis repeticiones de un único Granel Estéril se analizaron en una sesión analítica única.	CV% ≤ 5% para análisis de seis repeticiones en una única sesión analítica.	2,9% (para DOC en µg/ml) y 0,0% (para µg DOC/µg proteína)
Precisión de Intermedios	<ol style="list-style-type: none"> Un lote de Granel Estéril se analizó por dos operadores diferentes a tres temperaturas diferentes. Dos lotes de Granel Estéril se diluyeron a puntos en las porciones más bajas y más altas de la curva de calibración y se llevaron a cabo seis análisis por dos operadores diferentes en días diferentes con tiempos y temperaturas variables. 	CV% < 10% para análisis de repeticiones por dos operadores en días diferentes.	Parte 1: <ul style="list-style-type: none"> CV% fue 3,7% (para DOC en µg/ml) y 0,0% (para µg DOC/µg proteína), para el Lote BP16-03-01 Parte 2: <ul style="list-style-type: none"> CV% fue 3,6% (para DOC en µg/ml) y 0,0 % (para µg DOC/µg proteína), para el Lote 01-1201 CV% fue 4,9% (para DOC en µg/ml) y 0,0 % (para µg DOC/µg proteína), para el Lote 01-1202



				<ul style="list-style-type: none"> No se observan diferencias luego de la variación de la temperatura de almacenamiento luego de retirar la muestra del medio de refrigeración, o del tiempo de incubación y temperatura en el baño de agua.
Linealidad	<p>Linealidad del estándar: Se prepararon seis repeticiones de una curva estándar de BSA de cinco puntos.</p> <p>Linealidad de la muestra: Se prepararon seis repeticiones de diluciones de Granel Estéril que resultaron en cinco puntos dentro del rango lineal.</p>	<p>Coefficiente de determinación (r^2)</p> <p>> 0,985</p>	<p>$r^2 = 0,9994$ para el estándar y</p> <p>$r^2 = 0,9986$ para la muestra</p>	
Rango	<p>Los resultados del Estudio de Linealidad se utilizaron para determinar el rango.</p>	<p>Establecidos con base en los resultados de validación de linealidad, precisión, y exactitud.</p>	<p>Rango de trabajo de 6,25 a 50,0 $\mu\text{g/ml}$</p>	
Resistencia	<p>Las muestras se analizaron en el tiempo 0 y 24 horas después de la preparación.</p>	<p>Los resultados obtenidos a 0 y 24 horas después de la preparación son comparables.</p>	<p>Los resultados a 0 horas (206,7 $\mu\text{g/ml}$ de DOC) y 24 horas (209,9 $\mu\text{g/ml}$ de DOC), o 0,2 μg DOC/μg proteína, a 0 y 24 horas después de la preparación son comparables.</p>	

CV%: Coeficiente porcentual de variación; DOC: Desoxicolato

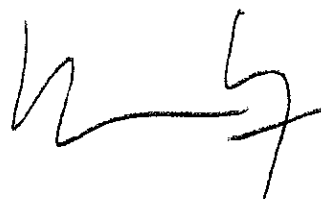

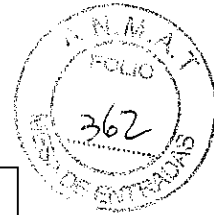



Tabla 17 Resultados de Validación para ADN

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	Una muestra de Granel Estéril se probó seis veces por un único analista en una única sesión analítica.	CV% < 15%	<ul style="list-style-type: none"> • CV% = 8,6% para el Lote BP16-03-01 • CV% = 4,5% para el Lote 02-056
Precisión de Intermediarios	Tres lotes de Granel Estéril se analizaron por dos operadores diferentes tres días diferentes. Todas las muestras se enriquecieron con 100 pg/ml de ADN de referencia.	CV% < 20% (resultados combinados de ambos operadores), para tres lotes de OMV.	CV% (combinado) fue 6,8, 8,0, y 10,5 para los Lotes BP16-03-01, BP16-04-01, y BP16-05-01, respectivamente.
Exactitud	Se utilizaron los resultados del Estudio de Precisión de Intermediarios para determinar la Exactitud, por el cálculo de la recuperación enriquecida. Además, se prepararon cinco repeticiones de muestras enriquecidas en tres concentraciones. Se calculó la recuperación enriquecida.	<ul style="list-style-type: none"> • la recuperación porcentual está entre 80-120% para muestras de Repetibilidad y Precisión de Intermediarios enriquecidas con 100 pg/ml de ADN. • la recuperación porcentual está entre 80-140% sobre 5 repeticiones de tres muestras enriquecidas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados de Repetibilidad y Precisión de Intermediarios: la recuperación porcentual estaba entre 85 y 112% para los tres lotes. • la recuperación porcentual estaba entre 85 y 105%.
Especificidad	Los resultados del Estudio de Exactitud se utilizaron para determinar la Especificidad.	Sin interferencia de los componentes de la matriz demostrado por los resultados de validación de Exactitud, con una recuperación 80-120% de muestras enriquecidas con 100 pg/ml de ADN.	Véanse los resultados para Exactitud.


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 M.N. 14241

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



<p>Linealidad</p>	<p>Linealidad del estándar: Una curva estándar de siete puntos se preparó por triplicado. Linealidad de la muestra: Estándar de ADN se enriqueció en un lote de Granel Estéril, y se preparó una serie de dilución de siete puntos en el rango lineal, por triplicado.</p>	<p>Coefficiente de regresión (e) $\leq 0,1$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • el valor "e" osciló de 0,029 y 0,064 para la curva estándar • el valor "e" osciló de 0,036 y 0,057
<p>Límite de Cuantificación (LOQ)</p>	<p>Se evaluaron diluciones seriales de dos veces del estándar por triplicado.</p>	<p>La cantidad más baja de ADN que cumple los criterios de aceptación de CV% < 15%, y la recuperación porcentual promedio está dentro de 80-120%.</p>	<p>LOQ = 6,3 pg/ml (CV% = 6,5, y la recuperación porcentual promedio de la teórica es 85,7%).</p>
<p>Rango</p>	<p>Los resultados de los Estudios de Linealidad, Precisión de Intermedios, Exactitud, y LOQ se utilizaron para determinar el rango.</p>	<p>Deben cumplirse los criterios de aceptación para Linealidad, Exactitud, Precisión, y LOQ sobre el rango de análisis.</p>	<p>El rango abarca de 6,3 a 400 pg/ml.</p>

CV%: Coeficiente porcentual de variación


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


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



Tabla 18 Resultados de Validación para Endotoxina

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	Se analizaron diluciones por triplicado de tres lotes de Granel Estériles sobre dos placas, por dos operadores diferentes en una sesión analítica única.	CV% <20% para cada operador, para cada lote.	CV% = 10,4%, 9,6%, y 9,5%, para los Lotes RS16-07-01, RS16-08-01, y RS16-09-01, respectivamente.
Precisión de Intermedios	Se diluyeron tres lotes a concentraciones en el extremo bajo de la curva estándar, y se enriquecieron con 0,5 IU/ml de CSE. Se calculó la recuperación enriquecida.	CV% <25 % para resultados combinados por dos operadores.	CV% combinado de ambos operadores fue 17,9%, 21,7%, y 21,3%, para los Lotes RS16-07-01, RS16-08-01, y RS16-09-01, respectivamente.
Exactitud	Los resultados del Estudio de Exactitud se utilizaron para determinar Especificidad.	La recuperación porcentual debe caer entre 50-200% del valor teórico.	La recuperación porcentual osciló de 76,37% a 152,7%
Linealidad	Se prepararon por triplicado curvas estándar de seis puntos.	La recuperación de la CSE enriquecida para Exactitud fue aceptable para cada lote, demostrando así la Especificidad	Véanse los resultados para Exactitud
Límite de Cuantificación (LOQ)	Los resultados del Estudio de Linealidad se utilizaron para determinar el LOQ.	Coefficiente de correlación de la curva (r) > 0,980	r > 0,999
		LOQ se estableció como el punto más bajo de la curva estándar.	LOQ = 0,005 IU/ml

CV%: Coeficiente porcentual de variación; CSE: Endotoxina Estándar de Control

Tabla 19 Resultados de Validación para Identidad

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Especificidad	Tres lotes de Granel Estéril se evaluaron por duplicado contra un panel de anticuerpos primarios dirigido contra los antígenos de OMV principales.	Las señales y patrones de banda para los antígenos de OMV (Cepa de Nueva Zelanda) deben alinearse con el estándar de peso molecular (PM) y el estándar de referencia NZ de OMV correspondiente para los tres lotes, en tres sesiones analíticas.	La señal de muestra y los patrones de banda migran con el estándar de referencia y están correctamente alineados con el estándar de PM, para los tres lotes.
Reproducibilidad	Tres lotes de Granel Estéril se evaluaron por duplicado con seis anticuerpos dirigidos contra antígenos de OMV principales. Las muestras se analizaron por dos operadores de laboratorios diferentes, tres días diferentes.	Un patrón de señal equivalente debe obtenerse para cada uno de los tres lotes de antígenos de OMV (cepa NZ) para los análisis llevados a cabo por cada uno de los dos operadores, en dos laboratorios, en tres sesiones analíticas.	<ul style="list-style-type: none"> Se obtuvieron patrones de señales equivalentes entre los análisis en diferentes laboratorios.
Tres lotes de Granel Estéril se evaluaron para temperatura de desnaturalización, acetato de sodio tiempo de almacenamiento, variabilidad en lotes de reactivos, y dilución del anticuerpo principal.	<ul style="list-style-type: none"> Las temperaturas de desnaturalización de muestra (65°C, 70°C y 75°C) deberían exhibir patrones de señales similares cuando se evalúan en tres sesiones analíticas para los tres lotes. El almacenamiento de 0,05 M de tampón de acetato de sodio durante hasta 100 días, debería exhibir patrones de señales similares cuando se compara con el almacenamiento durante 30 días, 	<ul style="list-style-type: none"> Patrones de señales equivalentes obtenidos en las tres temperaturas de desnaturalización de muestra. 	<ul style="list-style-type: none"> Patrones de señales equivalentes obtenidos para muestras tratadas con acetato de sodio luego de almacenamiento durante hasta 100 días, para todos los lotes probados.

