

		<p>en tres sesiones analíticas para tres lotes de granel.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La comparación de un nuevo lote de anticuerpo conjugado con enzimas del mismo elaborador debería exhibir patrones de señales similares cuando se compara con el lote anterior, en tres sesiones analíticas para los tres lotes. • El uso de dilución y tiempos de desarrollo del color evaluados para el anticuerpo monoclonal Anti-Clase 3, Serotipo 4, debería exhibir patrones de señales similares cuando se compara con las condiciones anteriores, en tres sesiones analíticas para los tres lotes. • El uso de dilución y cargas de muestra evaluadas para el anticuerpo monoclonal Anti-LPS deberían exhibir patrones de señales similares cuando se compara con las condiciones anteriores, en tres sesiones analíticas para los tres lotes 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrones de señales equivalentes obtenidos para lotes viejos y nuevos de anticuerpo conjugado con enzimas del mismo elaborador. • Patrones de señales equivalentes obtenidos para todas las condiciones probadas. • Patrones de señales equivalentes obtenidos para todas las condiciones probadas.
--	--	--	---


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


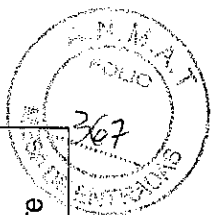

 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gts. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11621
 Apoderado



Tabla 20 Resultados de Validación para Contenido de LPS

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 de reacción (Ciego).	No se observan diferencias entre la absorbancia promedio para el blanco y la matriz sintética (0,0000).
Exactitud	Un lote de Granel Estéril se enriqueció con cantidades variables de estándar (3-OH-12:0), por cuadruplicado. Se calculó la recuperación enriquecida.	La recuperación porcentual media para muestras enriquecidas con estándar 0,69, 1,39, y 2,08 nmol debería ser 80-120% del valor teórico.	La recuperación porcentual fue 100%, 97%, y 96%, para muestras enriquecidas con estándar 0,69, 1,39, y 2,08 nmol, respectivamente.
Repetibilidad	Se preparó un lote de granel estéril a tres concentraciones (tres repeticiones para cada concentración) con el fin de cubrir el rango de calibración (0,1 a 1,6 µg / vial). Se calcularon el promedio, desviación estándar, y el coeficiente de variación porcentual (% CV).	% CV ≤ 15% para cada uno de tres volúmenes (25, 75 y 100 µl) de OMV lote 02-058 probado por triplicado Cada muestra analizada cumple las especificaciones del producto de 0,05-0,15 g de LPS / µg de proteínas.	% CV = 2 % para volumen de 25 µl % CV = 2 % para volumen 75 µl % CV = 4 % para volumen 100 µl Cada muestra analizada cumple las especificaciones del producto (los valores oscilaron entre 0,12 y 0,14 µg of LPS/µg protein)
Precisión Intermedia	Se prepararon tres lotes a diferentes niveles de concentración con el fin de cubrir el rango de calibración (0,1 a 1,6 mg / vial). Se realizaron seis análisis en cada lote. La prueba se llevó a cabo por dos operadores. Para cada nivel de concentración del promedio, se calcularon la desviación estándar (SD) y el CV% de los seis	% CV ≤ 20% para 25 µl de OMV lote 03-006 probado por triplicado por cada uno de los dos analistas % CV ≤ 20% para 50 µl de OMV lote 03-007 probado por triplicado por cada uno de los dos analistas	% CV = 6% para volumen de 25 µl % CV = 3% para el volumen 50 µl % CV = 9% para el volumen 100 µl Cada muestra analizada cumple las especificaciones del producto Para el lote OMV 03-006 los valores oscilaron entre



	repeticiones.		% CV \leq 20% para μ l de OMV lote 02-058 probado por triplicado por cada uno de los dos analistas. Cada muestra analizada debe cumplir la especificación del producto de 0,05-0,15 mg de LPS/g de proteína	0,09 y 0,11 g de LPS/ μ g de proteína Para el lote OMV 03-007 los valores oscilaron entre 0,10 y 0,11 g de LPS/ μ g de proteína Para el lote OMV 02-058 los valores oscilaron entre 0,10 y 0,12 g de LPS/ μ g de proteína
Reproducibilidad	Tres lotes de Granel Estéril se analizaron por dos operadores diferentes, por el uso de dos columnas y sistemas cromatográficos diferentes, tres días diferentes.		CV% < 20% análisis combinado para cada lote.	9%, 10%, y 10% para los Lotes RS16-07-01, RS16-08-PD, y RS16-09-01, respectivamente.
Linealidad	Se prepararon cinco soluciones de un lote de granel estéril, que cubren el rango de calibración (de 0,46-7,40 nmoles de 3-OH-12: 0, equivalente a 0,1-1,6 μ g de 3-OH-12:0). Se analizaron tres repeticiones para cada concentración con el fin de evaluar la linealidad.		Cuadrado del coeficiente de correlación de la curva de calibración (r^2) \geq 0,980; construido a partir de volúmenes de 25, 50, 75, 100 y 125 μ l de OMV lote 02-058.	r^2 de 0,996
Rango	Los resultados de los Estudios de Repetibilidad y Exactitud se utilizaron para determinar el rango.		Establecidos con base en los resultados de validación de Repetibilidad y Exactitud.	Rango de trabajo de 0,46 a 3,70 nmol
Límite de Cuantificación (LOQ)	Los resultados de los Estudios de Linealidad se utilizaron para determinar LOQ		Punto más bajo sobre la curva de calibración	0,46 nmol
Resistencia	Se prepararon muestras por cuadruplicado para evaluar la estabilidad en el autoanalizador. Las muestras se analizaron en tiempos entre el tiempo 0 y 72 horas.		CV% < 20% para los resultados combinados en cada punto de tiempo.	CV% = 2%

CV%: Coeficiente porcentual de variación

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrlitzlan
Gte. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521



Tabla 21 Resultados de Validación para pH

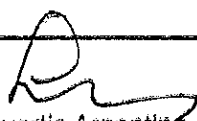
Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Precisión de Intermediarios	Tres lotes de Granel Estéril se analizaron por dos operadores diferentes tres días diferentes.	CV% combinado para tres lotes de OMV, por dos operadores, tres días diferentes, luego de tiempos de espera a temperatura ambiente de 0,5, 2, y 4 horas antes de la prueba, debe ser < 3%.	<ul style="list-style-type: none"> CV% (combinado): 1% para el Lote TRUNMEB01 CV% (combinado): 2% para el Lote TRUNMEB02 CV% (combinado): 2% para el Lote TRUNMEB03

CV%: Coeficiente porcentual de variación

Tabla 22 Resultados de Validación para Concentración de Proteínas (Valoración Lowry)

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 absorbancia promedio para la matriz sintética es 0,0027.
	Una matriz sintética se preparó por triplicado, compuesta por sustancias probablemente interferentes del proceso de cosecha.		La diferencia entre la absorbancia promedio para el blanco y la absorbancia promedio para la matriz sintética es 0,0009.
Exactitud	Tres lotes de Granel Estéril se diluyeron a una concentración en la parte más baja de la curva estándar, y luego se enriquecieron con estándar de BSA en tres concentraciones. Las muestras se	La recuperación porcentual media para muestras de tres lotes diluidos a concentración de proteínas sobre la totalidad de un rango de curva estándar, y enriquecidos con BSA 20, 40, y 60 µg/ml, debería	<ul style="list-style-type: none"> rango de recuperación porcentual: 91-99% para el Lote 01-1201 rango de recuperación porcentual: 95-105% para el Lote 01-1202

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
	prepararon por triplicado. Se calculó la recuperación enriquecida.	ser 90-110% del valor teórico.	<ul style="list-style-type: none"> rango de recuperación porcentual: 90-100% para el Lote 02-007
	Una muestra durante el proceso del paso de cosecha se diluyó y enriqueció en la forma descrita con anterioridad.	La recuperación porcentual media para muestras de un lote enriquecido con BSA 12,5, 37,5, y 62,5 ppm debería ser 80-120% del valor teórico.	La recuperación porcentual media para el Lote RS16-04-01 fue 114, 106, y 95, para BSA 12,5, 37,5 y 62,5 ppm, respectivamente
Repetibilidad	Seis repeticiones de Granel Estéril se analizaron en una sesión analítica única.	CV% ≤ 5% para análisis de seis repeticiones en una única sesión analítica; debe cumplir la especificación del producto.	CV% = 1,6
	Seis repeticiones de un paso de cosecha durante el proceso se analizaron en una sesión analítica única.	CV% ≤ 6% para análisis de repeticiones por dos operadores tres días diferentes; debe cumplir la especificación del producto	CV% = 0,4
Precisión de Intermediarios	<ul style="list-style-type: none"> Parte 1: Tres lotes de Granel Estériles se analizaron por dos operadores tres días diferentes. Parte 2: Dos lotes adicionales se diluyeron por triplicado a concentraciones que caen en las partes más bajas y más altas de la curva de calibración. Las muestras se analizaron por tres operadores tres días diferentes, reactivos variables. 	CV% ≤ 10% para análisis de repeticiones por dos operadores tres días diferentes y debe cumplir la especificación del producto.	<ul style="list-style-type: none"> Parte 1: CV% fue 4,4, 4,1, y 2,7% para los Lotes RS16-07-01, RS16-08-PD, y RS16-09-01, respectivamente Parte 2: CV% fue 1,2 y 2,8%, para los Lotes 01-1201 y 02-007


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeronilo
 Director Técnico

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



Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Linealidad	<p>Linealidad del estándar: Se prepararon seis repeticiones de una curva estándar de cinco puntos.</p> <p>Linealidad de la muestra: Se preparó una curva de dilución de cinco puntos a partir de un lote de Granel Estéril, en el rango lineal de la valoración.</p>	<p>Coefficiente de correlación de la curva de BSA (r) > 0,990</p>	<p>$r = 0,9956$ para el estándar y $0,9913$ para la muestra.</p>
Rango	<p>Los resultados de los Estudios de Linealidad, Precisión, y Exactitud 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 12,5 a 112,5 µg/ml</p>
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba A: Se analizaron muestras entre 60 y 120 minutos después de la preparación por duplicado dos días diferentes. • Prueba B: Se llevó a cabo un análisis sobre muestras retiradas del refrigerador entre 30 y 240 minutos antes del análisis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba A: CV% para los tres valores determinado por el análisis de una muestra luego 60, 90 y 120 minutos después de la adición de reactivo < 5%. • Prueba B: la diferencia máxima entre los tres valores, determinada por el análisis de una muestra luego de tiempos de espera a temperatura ambiente de 30 minutos, 2 y 4 horas, no debe ser mayor que la diferencia máxima registrada en la prueba de Precisión de Intermedarios. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba A: CV% es 1,5% y 1,0% para los Días de Prueba 1 y 2, respectivamente, lo que demuestra que la muestra es estable cuando se incubó durante hasta 120 minutos a temperatura ambiente después de la adición de reactivo • Prueba B: Se halló una diferencia máxima entre la muestra tomada durante 30 minutos y la tomada durante 2 horas a temperatura ambiente (51,9 µg/ml). La diferencia entre las muestras mantenidas a T ambiente durante 30 minutos y durante 4 horas es insignificante. Por lo tanto, incluso si la diferencia máxima hallada es ligeramente mayor que la de



Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
			Precisión de Intermedarios (28,8 µg/ml), el resultado no se refiere al almacenamiento de la muestra a T ambiente.

CV%: Coeficiente porcentual de variación; BSA: Albúmina de suero bovino; TA: Temperatura Ambiente

Tabla 23 Resultados de Validación para SDS-PAGE

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Repetibilidad	Seis repeticiones de un lote de Granel Estéril se probaron por un operador.	CV% para pureza total $\leq 20\%$	CV% calculado para pureza total fue 2,55%.
Reproducibilidad	Tres lotes de Granel Estéril se probaron por dos operadores, tres veces.	CV% para pureza total entre los dos operadores $\leq 25\%$	El CV% calculado para pureza total fue 4,49%, 5,79%, y 3,85%, para los Lotes RS16-09-01, RS16-08-PD, y RS16-07-01, respectivamente.
Resistencia	La resistencia se evaluó de dos maneras: Muestras de tres graneles se desnaturalizaron a diferentes temperaturas. Luego de la tinción, los geles se mantuvieron entre 24 y 72 horas antes del barrido.	CV% para pureza total $\leq 20\%$, para temperaturas y tiempos de almacenamiento probados.	<ul style="list-style-type: none"> • Para diferentes temperaturas, el CV% más observado fue 13,20%, 6,64%, y 15,69%, para los Lotes RS16-07-01, RS16-08-PD, y RS16-09-01, respectivamente • Para diferentes tiempos de almacenamiento luego de la tinción, se obtuvieron datos luego de 24 horas que no cumplieron los criterios. Por lo tanto, los geles se barrerán inmediatamente después de la tinción.

