

Exactitud	<p>Cinco concentraciones decrecientes de granel estéril se enriquecieron con cantidades proporcionalmente decrecientes de BSA:</p> <p>10% granel y BSA 0,5 µg 20% granel y BSA 1,0 µg 30% granel y BSA 1,5 µg 40% granel y BSA 2,0 µg 50% granel y BSA 2,5 µg</p> <p>Se calculó la potencia observada/esperada (O/E).</p>	<p>La proporción porcentual O/E debe caer entre 80-120%.</p>	<p>La proporción porcentual O/E osciló de 82 a 96%</p>
Rango	<p>Los resultados de los Estudios de Repetibilidad y Exactitud se utilizaron para determinar el rango.</p>	<p>Establecidos con base en los criterios de Exactitud y Repetibilidad.</p>	<p>Véase arriba.</p>
Especificidad	<p>Se analizaron diversas diluciones de sacarosa en tampón.</p>	<p>La mezcla de sacarosa no específica no debería exhibir tinción.</p>	<p>No se observa tinción.</p>
<p>Límite de detección (LOD) / Límite de cuantificación (LOQ)</p> <p>CV%: Coeficiente porcentual de variación</p>	<p>Se analizaron cinco geles en diferentes sesiones analíticas. Para cada sesión analítica, el estándar OMV-NZ (Lote 02 a 057), a una concentración de 5 µg / pocillo y BSA, a una concentración de 0,2 µg / pocillo, sirvieron como controles. BSA a concentraciones de 0,2, 0,1, y 0,05 µg / pocillo se añadieron a 5 µg del estándar OMV-NZ, por duplicado</p>	<p>Proporción LOD SIN ≥ 3:1 Proporción LOQ SIN ≥ 10:1</p>	<p>LOQ = 0,1 µg/banda LOD = 0,05 µg/banda</p>

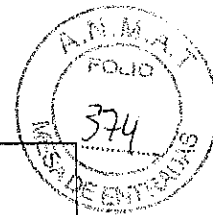


Tabla 24 Resultados de Validación para Esterilidad

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Bacteriostasis/ Fungistasis	Cultivos vivos de <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , and <i>Clostridium sporogenes</i> se inocularon en el producto que contenía el medio adecuado. Se evaluaron muestras de tres graneles concentrados por el método de filtración de membrana.	Sin inhibición del crecimiento detectada por cepas bacterianas y fúngicas enriquecidas en la matriz de muestra.	Sin inhibición observada en ninguna de las cepas probadas.

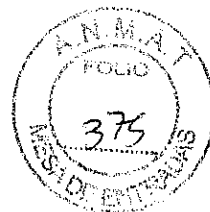
Tabla 25 Resultados de Validación para Sacarosa

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.	Las absorbancias medias para el blanco y la matriz sintética fueron comparables.
Exactitud	Un lote de Granel Estéril se diluyó a concentraciones en el extremo más bajo de la curva estándar, y luego se enriqueció con estándar de referencia de sacarosa. Cada muestra se analizó por triplicado y se calculó la	La recuperación porcentual media para muestras de un lote enriquecido con 10, 25, 75, y 100 µg/ml de estándar de sacarosa debería ser 80-120% del valor teórico.	Rango de recuperación porcentual: 102-105% para el Lote 02-007



	recuperación enriquecida.			
Repetibilidad	Seis repeticiones de un Granel Estéril se analizaron en una sesión analítica única.	CV% < 5% para análisis de seis repeticiones en una única sesión analítica.	CV% = 1,6%	
Precisión de Intermedios	El estudio se llevó a cabo en dos partes. En la Parte 1, un lote de Granel Estéril se analizó por dos operadores diferentes tres días diferentes. En la Parte 2, temperatura de almacenamiento se evaluó por la difusión de dos lotes de Granel Estéril a concentraciones en los extremos bajos y altos de la curva estándar. Seis análisis se llevaron a cabo por diferentes operadores en diferentes días en tiempos variables a temperatura ambiente antes del tiempo de prueba e incubación en un baño de agua en ebullición.	CV% < 10% para análisis de repeticiones por dos operadores en días diferentes.	CV% combinado de ambos operadores fue 2,8%, 2,8%, y 3,5% para los Lotes BP16-03-01 (Parte 1), 02-1202, y 02-007 (Parte 2), respectivamente; 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 en un baño de agua en ebullición.	
Linealidad	Linealidad del estándar: Se prepararon seis repeticiones de una curva estándar de cinco puntos. Linealidad de la muestra: Se preparó una serie de difusión de cinco puntos en el rango lineal.	Coefficiente de correlación de la curva (r) > 0,990	r = 0,9999 para el estándar y r = 0,9996 para la muestra	
Rango	Se utilizaron los resultados de los Estudios de Linealidad, Precisión, y Exactitud para determinar el rango.	Establecidos con base en los resultados de validación de linealidad, precisión, y exactitud.		Rango de trabajo de 12,5 a 150,0 µg/ml

CV%: Coeficiente porcentual de variación



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

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

5) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

Semilla Maestra

En 2006 se elaboró un nuevo Lote de Semilla Madre S823P10MS03 y se probó en Novartis Vacunas y Diagnósticos. Los resultados se informan en la Tabla 26 a continuación.

Tabla 26 Análisis de Lote para la Semilla Maestra (S823P10MS03)

Prueba	Método	Criterios de Aceptación	Resultado de Liberación
Vitalidad (Recuento de colonias)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	$\geq 1 \times 10^8$ CFU/ml	$5,6 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Cumple	Cumple
Identidad	Aglutinación	Positivo	Positivo
Pureza	Métodos microbiológicos (Placas de agar y caldos de cultivo)	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminación
Prueba de Oxidasa	Producción de Oxidasa	Positivo	Positivo
Utilización de Glucosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Utilización de Maltosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	SDS-Page e Immunoblotting	Cumple	Cumple
Identidad (detección de polisacáridos del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i>) ¹	Dot blot	Positivo	Positivo

CFU: Unidades de Formación de Colonias; LPS: Lipopolisacárido; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; Opc: Proteína Clase 5 C; PorA: Porina A; Por B: Porina B; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida.

¹ La identidad por dot blot se ha excluido posteriormente de la especificación para la liberación de semillas madre dado que la identidad de proteína y antígenos LPS por immunoblotting es más específica para la cepa.

Semilla de trabajo

En 2006, 2010 y 2011 se elaboraron nuevas Semillas de Trabajo (respectivamente S823P12WS02, 82312W3 y 82312W4) y se probaron en Novartis Vacunas y Diagnósticos. Los resultados se informan en las tablas a continuación.

Tabla 27-1 Análisis de Lote para la Semilla de Trabajo S823P12WS02

Prueba	Método	Criterios de Aceptación	Resultado de Liberación
Vitalidad	Métodos	$\geq 1 \times 10^8$ CFU/ml	$3,1 \times 10^8$ CFU/ml

Novartis Argentina S.A.
Dr. Ezequiel Jarencio
Director Técnico
MN 14840

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

(Recuento de colonias)	microbiológicos (Placas de agar)		
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Cumple	Cumple
Identidad	Aglutinación	Positivo	Positivo
Pureza	Métodos microbiológicos (Placas de agar y caldos de cultivo)	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminación
Prueba de Oxidasa	Producción de Oxidasa	Positivo	Positivo
Utilización de Glucosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Utilización de Maltosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	SDS-Page e Inmunoblotting	Cumple	Cumple
Identidad (detección de polisacáridos del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i>) ¹	Dot blot	Positivo	Positivo

CFU: Unidades de Formación de Colonias; LPS: Lipopolisacárido; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; Opc: Proteína Clase 5 C; PorA: Porina A; Por B: Porina B; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio.

¹ La identidad por dot blot se ha excluido posteriormente de la especificación para la liberación de semillas de trabajo dado que la identidad de proteína y antígenos LPS por inmunoblotting es más específica para la cepa.

Tabla 27-2 Análisis de Lote para la Semilla de Trabajo S823P12W3

Prueba	Método	Criterios de Aceptación	Resultado de Liberación
Vitalidad (Recuento de colonias)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	$\geq 1 \times 10^8$ CFU/ml	$3,1 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Cumple	Cumple
Identidad	Aglutinación	Positivo	Positivo
Pureza	Métodos microbiológicos (Placas de agar y caldos de cultivo)	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminación
Prueba de Oxidasa	Producción de Oxidasa	Positivo	Positivo
Utilización de Glucosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo

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

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

Utilización de Maltosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	SDS-Page e Inmunoblotting	Cumple	Cumple

CFU: Unidades de Formación de Colonias; LPS: Lipopolisacárido; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; Opc: Proteína Clase 5 C; PorA: Porina A; Por B: Porina B; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poli(acrilamida con dodecil sulfato de sodio).

Tabla 27-3 Análisis de Lote para la Semilla de Trabajo S823P12W4

Prueba	Método	Criterios de Aceptación	Resultado de Liberación
Vitalidad (Recuento de colonias)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	$\geq 1 \times 10^8$ CFU/ml	$3,1 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Cumple	Cumple
Identidad	Aglutinación	Positivo	Positivo
Pureza	Métodos microbiológicos (Placas de agar y caldos de cultivo)	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminación
Prueba de Oxidasa	Producción de Oxidasa	Positivo	Positivo
Utilización de Glucosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Utilización de Maltosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Positivo	Positivo
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	SDS-Page e Inmunoblotting	Cumple	Cumple

CFU: Unidades de Formación de Colonias; LPS: Lipopolisacárido; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*; Opc: Proteína Clase 5 C; PorA: Porina A; Por B: Porina B; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de poli(acrilamida con dodecil sulfato de sodio).

Granel concentrado

La elaboración del pre granel concentrado de OMV filtrado puede llevarse a cabo en Siena (Edificio 11) o Rosia (Edificio 40). La filtración estéril para producir la concentración del granel estéril de OMV se lleva a cabo en Rosia (Edificio 42). Los detalles de todos los lotes de OMV descriptos en el dossier se proporcionan en la Tabla 28.


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


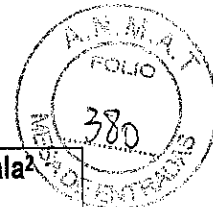

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 28 Información de Elaboración General para los Lotes de Granel Concentrado Estéril OMV

Lote No.	Fecha de Elaboración ¹	Sitio de Elaboración	Uso de Lotes	Escala ² (Litros)
01-012	11-May-2005	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Fase Clínica I (Semilla de NIPH)	350 l
01-018	6-Jul-2005	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Fase Clínica II (Semilla de NIPH)	350 l
02-001	29-Mar-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-002	05-Abr-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-003	10-Abr-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-004	20-Abr-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-005	Lote eliminado ³	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-006	Lote eliminado ⁴	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis)	350 l
02-007	09-May-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Estabilidad	350 l
02-008	15-May-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Estabilidad	350 l
02-009	31-May-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Fase Clínica III Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma Estabilidad	350 l
02-010	06-Jun-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Fase Clínica III Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma	350 l

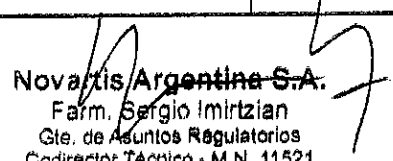
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronico
Director Técnico
MN 44840

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



Lote No.	Fecha de Elaboración ¹	Sitio de Elaboración	Uso de Lotes	Escala ² (Litros)
02-011	06-Jun-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma	350 l
02-012	20-Jun-2007	Edificio 11 (Siena) antes de la reforma	Fase Clínica III, Validación de Proceso (Nueva semilla de Novartis) Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma	350 l
02-023	Lote rechazado ⁵	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Validación de Proceso (cambio en el paso de preparación del inóculo)	350 l
02-024B	Lote rechazado ⁵	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Validación de Proceso (cambio en el paso de preparación del inóculo)	350 l
02-025	Lote rechazado ⁶	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Validación de Proceso (cambio en el paso de preparación del inóculo)	350 l
02-027	12-Feb-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma Estabilidad	350 l
02-028	16-Feb-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma Estabilidad	350 l
02-029	18-Feb-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma Estabilidad	350 l
02-030	03-Mar-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma	350 l
02-031	03-Mar-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11 antes y después de la reforma	350 l


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 M.N. 14840


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

