

Lote No.	Fecha de Elaboración <sup>1</sup>	Sitio de Elaboración	Uso de Lotes	Escala <sup>2</sup> (Litros)
02-037	03-Abr-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40	350 l
02-038	03-Abr-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40	350 l
02-040	06-Abr-2009	Edificio 11 (Siena) después de la reforma	Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40	350 l
01-1201	13-May-2008	Edificio 40 (Rosia)	Validación de Proceso Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Estabilidad	450 l
01-1202	14-May-2008	Edificio 40 (Rosia)	Validación de Proceso Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Estabilidad	450 l
01-1203	04-Jun-2008	Edificio 40 (Rosia)	Validación de Proceso, Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Estabilidad	450 l
01-1204	05-Jun-2008	Edificio 40 (Rosia)	Validación de Proceso, Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Estabilidad	450 l
01-1205	05-Jun-2008	Edificio 40 (Rosia)	Validación de Proceso, Comparabilidad del Edificio 11/Edificio 40 Estabilidad	450 l

NIPH: Instituto Noruego para la Salud Pública

<sup>1</sup> La fecha de elaboración corresponde a la fecha de la filtración estéril del granel concentrado estéril de OMV.

<sup>2</sup> La escala indica la escala de fermentación

<sup>3</sup> El Lote 02-005 se eliminó luego de una falla de la bomba de ultrafiltración

<sup>4</sup> El Lote 02-006 se eliminó a causa de una falla en la sonda de control de DOT en el fermentador, lo que llevó a una falta de crecimiento bacteriano

<sup>5</sup> Todos los lotes de la campaña de 2008 se consideraron impactados por una investigación en presencia de partículas negras en el pelet del Lote 02-017 (uno de los lotes elaborados en la campaña de 2008 antes de la elaboración de los Lotes posteriores a consistencia 02-023, 02-024B y 02-025) y se rechazaron.

La información general de elaboración durante dos lotes del granel concentrado de OMV más recientes de los dos sitios registrados (Edificio 11 Siena, y Edificio 40 Rosia) se proporcionan en la

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

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



Tabla 29. Los análisis de lote de los respectivos principios activos OMV se proporcionan en la Tabla 35.

**Tabla 29 Información de Elaboración General para los Lotes recientes de Granel Concentrado de OMV**

Lugar de Elaboración	Número de Lote	Fecha de Elaboración	Tamaño del Lote (Litros)
Edificio 11, Siena	Lote 04-027	06 de abril de 2013	4,357
	Lote 04-029	12 de marzo de 2013	4,308
Edificio 40, Rosia	Lote 04-1201	02 de abril de 2013	4,862
	Lote 04-1202	06 de abril de 2013	5,018


Las pruebas, especificaciones y los resultados de liberación para los lotes de granel concentrado de OMV estéril se proporcionan en las tablas a continuación.

Las especificaciones en estas tablas son las efectivas al momento de la prueba, e incluyen cambios realizados durante el desarrollo del producto.

Todos los lotes cumplen las especificaciones propuestas con la excepción del Lote 02-008. Este lote tenía un resultado de pH de 6,7 en la liberación en comparación con la especificación propuesta de 7,8-8,3. Este lote se identificó como atípico. No se identificó causa madre alguna para este resultado fuera de tendencia, sin embargo, no se han observado cuestiones con este lote durante los estudios de estabilidad, y no se considera que este resultado impacte sobre la calidad de la OMV.



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

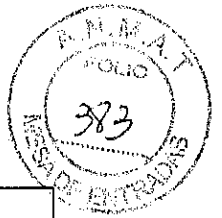


Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



**Tabla 30 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 02-007, 02-008, y 02-009**

Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-007	Lote 02-008	Lote 02-009
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de Proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1240 (µg/ml)	1126	744	999
LPS/Contenido de proteína	RP-HPLC/cálculo	0,05-0,15 (µg/µg proteína)	0,10	0,13	0,12
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	estéril	estéril	estéril
Endotoxina (LAL)	Prueba cromogénica cinética/cálculo	≤ 1,0 x 10 <sup>4</sup> (IU/µg proteína)	706	368	273
Identidad	Western Blot	Presencia de proteínas de OMV confirmadas: Clase 1 (PorA P1,4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9 Resultado	detectado detectado detectado detectado cumple	detectado detectado detectado detectado cumple	detectado detectado detectado detectado cumple
Pureza		≥ 55%	73	85	77
Patrón de proteínas	SDS-PAGE	Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas 80 kD (Omp85) 1-4% 70 kD (FrpB) 1-12% Clase 1 13-25% Clase 3 + FbpA 20-55% Clase 4 7-15% Clase 5 1-5% NspA 1-7%	2 1 20 37 8 2 5	2 1 23 46 7 2 5	2 1 20 41 7 2 4
Contenido de ADN	Espectrofluorimetría/cálculo	≤ 0,035 (µg/µg proteína)	0,002	0,002	0,001
Desoxicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 (µg/µg proteína)	0,2	0,2	0,2





Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-007	Lote 02-008	Lote 02-009
Sacarosa	Espectrofluorimetría/cálculo	Resultado informado (%)	3,5	3,2	3,3
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,6	6,7	7,3

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecilo sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; OMP: Proteína de la Membrana Externa ; FtpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FeA); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

<sup>1</sup> Las especificaciones en la tabla son las efectivas al momento de la prueba. Las especificaciones se revisaron posteriormente. Todos los lotes cumplen las especificaciones revisadas a excepción del pH del Lote 02-008. Este lote se discute en el texto anterior.

**Tabla 31 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 02-010, 02-011, y 02-012**

Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-010	Lote 02-011	Lote 02-012
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de Proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1240 µg/ml	1072	1044	1038
LPS/Contenido de proteína	RP-HPLC/cálculo	0,05-0,15 µg/µg proteína	0,11	0,11	0,10
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	estéril	estéril	estéril
Endotoxina (LAL)	Prueba cromogénica cinética/cálculo	≤ 1,0 x 10 <sup>4</sup> IU/µg proteína	229	454	316
Identidad	Western Blot	Presencia de antígenos de OMV confirmada Clase 1 (PorA P1,4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9 Resultado	detectado detectado detectado detectado cumple	detectado detectado detectado detectado cumple	detectado detectado detectado detectado cumple



Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio J. Jorjic  
Director Técnico  
MN 14840

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



Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-010	Lote 02-011	Lote 02-012
Pureza		≥ 55%	74	76	78
Patrón de Proteínas	SDS-PAGE	Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas 80 kD (Omp85) 1-4% 70 kD (FrpB) 1-12% <sup>1</sup> Clase 1 13-25% Clase 3 + FbpA 20-55% Clase 4 7-15% <sup>1</sup> Clase 5 1-5% NspA 1-7%	3 2 20 34 9 2 4	2 1 20 41 7 2 3	2 1 22 42 7 1 3
Contenido de ADN	Espectrofluorometría/cálculo	≤ 0,035 µg/µg proteína	0,001	0,001	0,002
Desoxicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 µg/µg proteína	0,2	0,1	0,2
Sacarosa	Espectrofluorometría/cálculo	Resultado informado (%)	3,4	3,3	3,1
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,5	7,5	7,7

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; OMP: Proteína de la Membrana Externa ; FrpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FeA); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

<sup>1</sup> Las especificaciones en la tabla son las efectivas al momento de la prueba. Las especificaciones se revisaron posteriormente. Todos los lotes cumplen las especificaciones revisadas.

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

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






**Tabla 32 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 02-023, 02-024B, y 02-025**

Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-023	Lote 02-024B	Lote 02-025
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1240 µg/ml	953	1142 <sup>2</sup>	998
LPS/Contenido de proteína	RP-HPLC/Cálculo	0,05-0,15 µg/µg proteína	0,13	0,12	0,12
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Endotoxina (LAL)	Prueba cromogénica cinética/cálculo	≤ 1,0 x 10 <sup>4</sup> IU/µg proteína <sup>1</sup>	491	831	475
Identidad	Western Blot	Presencia de proteínas de OMV confirmadas Clase 1 (PorA P1,4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	detectado detectado detectado detectado	detectado detectado detectado detectado	detectado detectado detectado detectado
Pureza		≥ 55%	79	73	79
Patrón de proteínas	SDS-PAGE	Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas 80 kD (Omp85) 1-4% 70 kD (FrpB) ≤ 5% Clase 1 13-25% Clase 3 + FbpA 20-55% Clase 4 2-11% Clase 5 1-5% NspA 1-7% 70 kD (FrpB) presente	3 3 20 42 7 2 4 presente	3 4 16 35 5 4 6 presente	3 3 21 42 7 1 2 presente
Contenido de ADN	Espectrofluorometría/cálculo	≤ 0,035 µg/µg proteína	0,003	0,001	0,003

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Dr. Lucio Jerez  
 Director Técnico  
 MN 14840

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





Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-023	Lote 02-024B	Lote 02-025
Desoxicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 µg/µg proteína	0,2	0,1	0,2
Sacarosa	Espectrofluorometría/cálculo	Resultado informado	3,3	3,4	3,2
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,6	7,7	7,8

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecilo sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida OMP: Proteína de la Membrana Externa ; FrpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FetA); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

<sup>1</sup> Las especificaciones en la tabla son las efectivas al momento de la prueba. Las especificaciones se revisaron posteriormente. Todos los lotes cumplen las especificaciones revisadas.

<sup>2</sup> El resultado original (1323 µg/ml) para el Lote 02-024B estaba fuera de la especificación. Se llevó a cabo una prueba expandida; el promedio de tres resultados, 1142 µg/ml cumple la especificación. (Reprueba 1 = 1141 µg/ml; Reprueba 2 = 1146 µg/ml; Reprueba 3 = 1139 µg/ml; promedio de reprueba = 1142 µg/ml)

**Tabla 33 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 02-027, 02-028, and 02-029**

Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-027	Lote 02-028	Lote 02-029
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1240 µg/ml	979	877	1098
Contenido de LPS	RP-HPLC/Cálculo	0,05-0,15 µg/ µg proteína	0,13	0,12	0,09
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Endotoxina (LAL)	Prueba cromogénica cinética/cálculo	≤1,0x10 <sup>4</sup> IU/µg proteína	577	494	487



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

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



Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 02-027	Lote 02-028	Lote 02-029
Identidad	Western Blot	Presencia de proteínas de OMV confirmadas Clase 1 (PorA P1,4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9 Resultado ≥ 55%	detectado detectado detectado detectado cumple 78	detectado detectado detectado detectado cumple 79	detectado detectado detectado detectado cumple 79
Pureza		Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas 80 kD (Omp85) 1-4% 70 kD (FrpB) ≤ 5% Clase 1 13-25% Clase 3 + FbpA 20-55% Clase 4 2-11% Clase 5 1-5% NspA 1-7% 70 kD (FrpB) presente	2 1 20 42 8 2 3 presente 0,001	3 2 21 40 8 2 4 presente 0,001	4 2 21 41 7 2 3 presente 0,001
Patrón de proteínas	SDS-PAGE				
Contenido de ADN	Espectrofluorimetría/cálculo	≤ 0,035 µg/µg proteína	0,001	0,001	0,001
Desoxicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 µg/µg proteína	0,2	0,2	0,1
Sacarosa	Espectrofluorimetría/cálculo	Resultado informado	3,6	3,1	3,4
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,5	7,4	7,7

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; OMP: Proteína de la Membrana Externa ; FrpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FeIA); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

<sup>1</sup> Las especificaciones en la tabla son las efectivas al momento de la prueba. Las especificaciones se revisaron posteriormente. Todos los lotes cumplen las especificaciones revisadas.



Novartis Argentina S.A.  
Dr. Luiso Jatónic  
Director Técnico  
MN 14840

Novartis Argentina S.A.  
Fam. Sergio Imirtzián  
Cde. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11524



**Tabla 34 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 01-1201, 01-1202, y 01-1203**

Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 01-1201	Lote 01-1202	Lote 01-1203
Apariencia	Inspección visual	Opalescente, incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1240 µg/ml	1039	1066	954
Contenido de LPS	RP-HPLC/Cálculo	0,05-0,15 µg/µg proteína	0,10	0,13	0,11
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Endotoxina (LAL)	Prueba cromogénica cinética/cálculo	$\leq 1,0 \times 10^{-4}$ IU/µg proteína <sup>1</sup>	357	336	466 <sup>2</sup>
Identidad	Western Blot	Presencia de proteínas de OMV confirmadas	detectado	detectado	detectado
		Clase 1 (PorA P1,4)	detectado	detectado	detectado
		Clase 3 (Serotipo 4)	detectado	detectado	detectado
		Clase 5 (Opc)	detectado	detectado	detectado
		LPS 3, 7, 9	detectado	detectado	detectado
Pureza		$\geq 55\%$	72	75	74
Patrón de proteínas	SDS-PAGE	Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas			
		80 kD (Omp85)	2	3	2
		70 kD (FrpB)	1	2	1
		Clase 1	20	20	21
		Clase 3 + FbpA	38	39	37
		Clase 4	6 <sup>3</sup>	7	7
		Clase 5	2	2	2
NspA	3	3	4		
Contenido de ADN	Espectrofluorometría/cálculo	$\leq 0,035$ µg/µg proteína	0,004	0,002	0,004
Desoxicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 µg/µg proteína	0,2	0,2	0,3
Sacarosa	Espectrofluorometría/cálculo	Resultado informado	4,3	3,7	3,7



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

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



Prueba	Método de Análisis	Especificación <sup>1</sup>	Lote 01-1201	Lote 01-1202	Lote 01-1203
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,7	7,7	7,8

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; OMP: Proteína de la Membrana Externa; FtpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (Fe<sup>2+</sup>); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

<sup>1</sup> Las especificaciones en la tabla son las efectivas al momento de la prueba. Las especificaciones se revisaron posteriormente.

<sup>2</sup> El resultado original de endotoxina (1373 IU/μg proteína) para el Lote 01-1203 estaba fuera de la tendencia. Se llevó a cabo una prueba expandida; el promedio de tres resultados, 466 IU/ μg proteína cumple la especificación. (Reprueba 1 = 451,781 IU/μg; Reprueba 2 = 124,737 IU/ μg; Reprueba 3 = 821,278 IU/μg/ml; promedio de reprobación = 465,9532 IU/ μg)

<sup>3</sup> La proteína Clase 4 para el Lote 01-1201 estaba fuera de las especificaciones de liberación originales. La investigación concluyó en que las especificaciones no estaban correctamente ajustadas y se dio lugar a una revisión de las especificaciones para la proteína Clase 4 de 7-15% a 2-11%, con base en datos de capacidad de proceso. Además, las especificaciones para la proteína 70 kD se modificaron de 1-12% al (> 0) actual pero ≤ 5%. Todos los lotes cumplen los límites de la especificación revisada.

**Tabla 36 Pruebas, Especificaciones, y Resultados para los Lotes de Granel Concentrado de OMV 04-027, 04-029, 04-1201, y 04-1202**

Prueba	Método de Análisis	Especificación	Lote 04-027,	Lote 04-029	Lote 04-1201	Lote 04-1202
Apariencia	Inspección visual	Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Concentración de proteínas	Valoración de Proteínas Lowry	450-1320 μg/ml	1202	1021	1005	969
Contenido de LPS	RP-HPLC/Cálculo	0,05-0,15 μg/μg proteína	0,14	0,15	0,08	0,10
Esterilidad	Filtración de membrana	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril	Estéril
Endotoxina (LAL)/proteína	Prueba cromogénica cinética/cálculo	≤ 1000 IU/μg proteína <sup>1</sup>	345	437	538	508 <sup>2</sup>

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

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





Prueba	Método de Análisis	Especificación	Lote 04-027,	Lote 04-029	Lote 04-1201	Lote 04-1202
Identidad	Western Blot	Presencia de proteínas de OMV confirmadas Clase 1 (PorA P1,4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	Detectada Detectada Detectada Detectada	Detectada Detectada Detectada Detectada	Detectada Detectada Detectada Detectada	Detectada Detectada Detectada Detectada
Pureza		≥ 67%	75	67	68	73
Patrón de proteínas		Presencia y porcentaje de proteínas de OMV confirmadas 80 kD (Omp85) 1-4% 70 kD (FrpB) <5% Clase 1 17-25% Clase 3 + FbpA 29-55% Clase 4 4-10% <sup>1</sup> Clase 5 1-5% NspA 1-7%	2 4 20 34 7 3 4	2 5 17 31 6 3 3	2 3 19 30 8 3 4	2 4 19 33 9 2 4
	SDS-PAGE	70 kD (FrpB)	Presente	Presente	Presente	Presente
Contenido de ADN	Espectrofluorimetría/cálculo	≤ 0,010 µg/µg proteína	0,001	0,001	0,002	0,002
Desexicolato/Proteína	Reacción y colorimetría de enzimas/cálculo	0,1-0,4 µg/µg proteína	0,2	0,2	0,2	0,2
Sacarosa	Espectrofluorimetría/cálculo	Resultado informado	3,2	3,3	3,4	3,4
pH	Potenciometría	Resultado informado	7,9	7,8	7,8	7,8

OMV: Vesículas de la Membrana Externa; LPS: Lipopolisacárido; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; RP-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida; OMP: Proteína de la Membrana Externa; FrpB: Proteína de la membrana externa regulada por hierro (FetA); FbpA: Proteína A de unión a Fibronectina; NspA: Proteína A de Superficie de Neisseria; PorA: Porina A; Opc: Proteína Clase 5 C; IU: Unidades Internacionales

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

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





## 6) MATERIALES DE REFERENCIA

### Estándares o Materiales de Referencia para la Confirmación de La Identidad de OMV a través de SDS-PAGE

Todos los estándares de referencia utilizados en los controles en proceso y pruebas de liberación de OMV se utilizan sólo como controles positivos para evaluar la idoneidad del sistema y no se utilizan para determinar los resultados de la muestra de prueba.

Debe prepararse un protocolo de calificación especialmente dedicado para cada lote nuevo seleccionado para su uso como un estándar de referencia. El protocolo de calificación incluye una comparación con el lote anterior de estándar de referencia y los criterios de aceptación predefinidos relacionados. Un control positivo nuevo debe cumplir con la especificación de liberación del producto, así como los criterios de aceptación específicos definidos. La calificación incluye la evaluación de la idoneidad para su uso en pruebas de liberación y los estudios de estabilidad del Estándar de Referencia. Las pruebas de estabilidad se realizan mediante una nueva verificación contra del protocolo de calificación inicial. Los resultados se presentan en un informe de calificación y se asignan las fechas de caducidad.

Los detalles del Estándar de Referencia de OMV utilizado actualmente, lotes 02-041 y 02-057, y un resumen de los criterios de aceptación para calificar nuevos estándares de referencia de OMV se proporcionan en las Tablas 37, 38 y 39, respectivamente.


Siempre que los nuevos estándares de referencia, considerados como controles positivos, se califiquen de acuerdo con los criterios de aceptación descriptos, entonces, no se prevén variaciones / modificaciones de la autorización de comercialización.

**Tabla 37 Descripción del Estándar de Referencia actual para Western Blot (Lote 02-041)**

Descripción:	Lote del Principio Activo
Número de lote:	02-041
Fecha de fabricación:	08 de Abril de 2009
Fecha de liberación:	22 de Julio de 2010
Uso del lote:	Fase II
Condiciones de conservación	- 20 ± 5° C
Período de vida útil o de nueva prueba	Septiembre de 2013 para Western Blot

**Tabla 38 Descripción del Estándar de Referencia actual para SDS-PAGE (Lote 02-057)**

Descripción:	Lote del Principio Activo
Número de lote:	02-057
Fecha de fabricación:	25 de Julio de 2011
Fecha de liberación:	16 de Noviembre de 2011
Uso del lote:	Comercial
Condiciones de conservación	-20 ± 5° C
Período de vida útil o de nueva prueba	Abril de 2015 para SDS-PAGE


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

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




**Tabla 39 Criterios de Aceptación para Validar Nuevos Estándares de Referencia para OMV**

Producto	Prueba	Criterio de Aceptación
OMV	SDS-PAGE 1	<p>Se debe cumplir con los Criterios de Idoneidad del Sistema del método.</p> <p>Los estándares de referencia anteriores y nuevos deben demostrar perfiles electroforéticos comparables.</p> <p>El porcentaje de cada antígeno del estándar a ser validado debe estar dentro de las especificaciones del producto.</p> <p>El % de CV calculado en los seis resultados de pureza obtenidos en seis sesiones diferentes debe ser <math>\leq 25\%</math>.</p>
	Identidad Western Blot	<p>Se debe cumplir con los Criterios de Idoneidad del Sistema del método.</p> <p>El estándar debe mostrar para cada antígeno una señal equivalente al estándar en uso.</p>



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



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



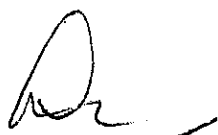
## 7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

El granel concentrado estéril de OMV se almacena en botellas de vidrio de 10 l cerradas con una tapa a rosca de polipropileno. Las botellas de vidrio están compuestas por vidrio de borosilicato que cumple con los requerimientos de Ph. Eur. y USP para vidrio de Tipo I y tienen una barra magnética en el fondo para agitarlo. La tapa a rosca (cierre) está compuesta por polipropileno que cumple con estándar de USP Clase IV y está equipada con un número de conexiones estériles, un filtro de ventilación, y un tubo indicador del nivel de silicona curado con platino con una pieza extrema de acero inoxidable para el muestreo y el retiro del producto. Los recipientes se esterilizan en autoclaves a vapor, por el uso de ciclos validados.

El granel de OMV purificado es un granel estéril y por lo tanto, se ha completado un estudio preliminar para demostrar la integridad del cierre del recipiente durante hasta 6 meses. En este estudio, un lote de Caldo de Soja Tríptico (TSB) se rellenó dentro de botellas de vidrio de 15 l y 25 l; se hace notar que estas botellas tienen el mismo sistema de cierre que las botellas de 10 L que se utilizan para las OMV y se consideran equivalentes para este estudio. Los recipientes se muestrearon y probaron en el Tiempo 0 (después del relleno de los medios) por esterilidad, promoción de crecimiento, y pH. Se mantuvieron durante un mínimo de 14 días a 20-25°C y se evaluaron por la turbidez de los medios. Los recipientes se transfirieron luego a 2-8°C durante 6 meses y se evaluaron nuevamente por esterilidad, promoción de crecimiento, y pH. Se cumplieron todos los criterios de aceptación y se demostró la integridad del cierre del recipiente durante hasta 6 meses de almacenamiento a 2-8°C.

Se inició un estudio para demostrar la integridad del cierre del recipiente de las botellas de vidrio de 10 l para el almacenamiento de las OMV durante hasta 3 años a 2-8°C. De acuerdo con el protocolo del estudio, las botellas de 10 l se rellenan con los medios (TSB) y se almacenaron a temperatura ambiente por la duración del estudio (las peores condiciones de temperatura en comparación con las OMV que se almacenan a 2-8°C). Las pruebas por esterilidad y promoción de crecimiento se llevan a cabo en el T0 y a los 12, 18, 24, 36, y 40 meses. Se cumplieron todos los criterios de aceptación y se demostró la integridad del cierre del recipiente por hasta 24 meses.

La vida útil propuesta para el granel concentrado de OMV es de 36 meses a 2-8°C (Sección 8. Estabilidad). Sin embargo, como medida conservadora y basados en la disponibilidad de los datos de la integridad del cierre del recipiente de 24 meses, el granel concentrado de OMV se utiliza hasta 24 meses en la formulación final del producto final. Este tiempo puede extenderse hasta 36 meses cuando los datos estén disponibles, y siempre que se cumplan los criterios de aceptación, no se prevee ninguna variación en la autorización de comercialización.



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



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



## 8) ESTABILIDAD

### SEMILLA MAESTRA

Se prueban semillas maestra cada cinco años de acuerdo con el procedimiento de la compañía. Se presentan en la tabla a continuación los datos de reprobación disponibles para el lote de la Semilla Maestra S823P10MS03:

**Tabla 40 Datos de Reprobación Periódica para el Lote de la Semilla Maestra S823P10MS03**

Prueba	Criterios de Aceptación	Liberación (2006)	Reprobación 2011
Vitalidad (Recuento de colonias)	$\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml	$5,6 \times 10^8$ CFU/ml	$4,9 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad (Aglutinación)	Positiva	Positiva	Positiva
Pureza	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	Cumple	Cumple	Cumple

CFU: Unidades de Formación de Colonias; LPS: Lipopolisacárido; Opc: Proteína Clase 5 c.

### SEMILLA DE TRABAJO

Se prueban semillas de trabajo cada año de acuerdo con el procedimiento de la compañía. Los datos de reprobación disponibles para el lote de la Semilla de Trabajo S823P12WS02, 823P12W3 y 823P12W4 se presentan en las Tablas a continuación.

**Tabla 41 Datos de Reprobación Periódica para la Semilla de Trabajo S823P12WS02**

Prueba	Criterios de Aceptación	Liberación (2006)	Reprobación 2007	Reprobación 2008	Reprobación 2009	Reprobación 2010	Reprobación 2011	Reprobación 2012
Vitalidad (Recuento de colonias)	$\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml	$3,1 \times 10^8$ CFU/ml	$6,6 \times 10^8$ CFU/ml	$9,2 \times 10^8$ CFU/ml	$1 \times 10^9$ CFU/ml	$6,0 \times 10^8$ CFU/ml	$5,0 \times 10^8$ CFU/ml	$8,5 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Cumple	Cumple	Cumple	NA <sup>1</sup>	NA <sup>1</sup>	Cumple	Cumple	Cumple
Pureza	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	NA <sup>1</sup>	NA <sup>1</sup>	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes
Identidad (Aglutinación)	Positiva	Positiva	Positiva	NA <sup>1</sup>	NA <sup>1</sup>	Positiva	Positiva	Positiva
Identidad de Proteína y Antígenos lipopolisacáridos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple



Identidad (detección de polisacáridos del serogrupo B de <i>N. meningitidis</i> por Dot Blot) <sup>2</sup>	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	NA	NA	NA
---	----------	----------	----------	----------	----------	----	----	----

CFU: Unidades de Formación de Colonias; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*

<sup>1</sup> Pureza, vitalidad (crecimiento confluyente) e Identidad (aglutinación) no se realizaron debido a una revisión incorrecta de los procedimientos que rigen el control periódico de las semillas maestra y de trabajo que eliminaron estas pruebas de la especificación. Una investigación llegó a la conclusión de que los resultados de las pruebas faltantes no afectaron la idoneidad de las semillas para su uso. La prueba completa se realizó hasta el año 2008 sin ningún tipo de no conformidad. El uso de las semillas en la producción no condujo a ninguna desviación relacionada con la pérdida de la vitalidad. Estos controles fueron posteriormente re-introducidos en la unidad de mando de rutina.

<sup>2</sup> 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 immunoblotting es más específica para la cepa.

**Tabla 42 Datos de Reprueba Periódica para Lote de Semilla de Trabajo S82P11W3**

Prueba	Criterios de Aceptación	Liberación (2010)	Reprueba 2011	Reprueba 2012
Vitalidad (Recuento de colonias)	$\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml	$1,5 \times 10^8$ CFU/ml	$3,0 \times 10^8$ CFU/ml	$2,7 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad (Aglutinación)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Pureza	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

CFU: Unidades de Formación de Colonias; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*

**Tabla 43 Datos de Reprueba Periódica para Lote de Semilla de Trabajo S82P11W4**

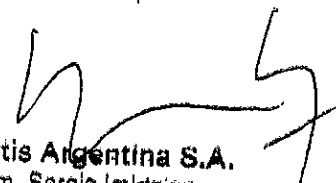
Prueba	Criterios de Aceptación	Liberación (2010)	Reprueba 2012
Vitalidad (Recuento de colonias)	$\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml	$4,2 \times 10^8$ CFU /ml	$4,8 \times 10^8$ CFU/ml
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Cumple	Cumple	Cumple
Identidad (Aglutinación)	Positiva	Positiva	Positiva
Pureza	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes
Identidad de Proteína y Antígenos LPS	Cumple	Cumple	Cumple

CFU: Unidades de Formación de Colonias; *N. meningitidis*: *Neisseria meningitidis*

### Comparabilidad de Nuevas Semillas de Trabajo

Novartis elaborará nuevas semillas de trabajo de acuerdo con los procedimientos descritos en esta sección y controlará las semillas de acuerdo con las especificaciones y métodos descritos.

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

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



Con la condición de que se produzcan nuevas semillas de trabajo de acuerdo con la información reportada en la presente, no se preveen variaciones/correcciones a la autorización de comercialización para este producto. Un cambio en el número de semillas se comunicará al laboratorio responsable para la liberación de lotes con el primer lote afectado.

### GRANEL CONCENTRADO

#### **Síntesis de estabilidad y conclusiones**

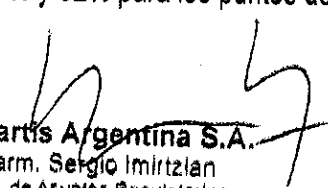
Están disponibles datos satisfactorios a través de 36 meses para los lotes elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma), Edificio 11 (después de la reforma) y el Edificio 40, lo que da sustento a la vida útil de 36 meses para el granel concentrado estéril de OMV cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz. Además, el granel se puede almacenar a la temperatura acelerada de 25°C ± 2°C durante hasta 1 mes, sin un impacto significativo para la estabilidad del granel.

#### Resultados para los Lotes de Consistencia Elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma)

Para el primer estudio, los resultados de la estabilidad a largo plazo a través de 36 meses a 2-8°C para el granel concentrado estéril de OMV se proporcionan en la Tabla 47, Tabla 48, y Tabla 49, para los Lotes de consistencia 02-007, 02-008, y 02-009, respectivamente. Se cumplieron todas las especificaciones a través de 36 meses para los tres lotes, con excepción de la especificación de pureza para la proteína de la membrana externa de Clase 4 a 24 y 36 meses (6%) para el Lote 02-007, que no cumplió con la especificación de 7-15%.

Como un resultado del resultado fuera de la especificación (OOS) a los 24 meses para el Lote 02-007, se inició una investigación. Durante las actividades del desarrollo del proceso (2002-2003) para OMV, se decidió mantener los límites de especificación para todas las proteínas de la membrana externa de acuerdo con lo definido por el Instituto Noruego por la Salud Pública (NIPH) para las OMV elaboradas con la cepa H44/76-SL del serogrupo B de *N. meningitidis* (cepa noruega utilizada en MenBvac). Sin embargo, un análisis de los datos históricos para las OMV elaboradas con la cepa NZ 98/254 del serogrupo B de *N. meningitidis* (cepa de Nueva Zelanda) resaltó que los límites que se aplicaban a la proteína de Clase 4 no reflejaban de manera apropiada la aptitud del proceso de elaboración. La mayor parte de los datos era alrededor del límite de especificación inferior y a menudo el hecho de que sólo se redondeaba para arriba condujo a resultados que cumplieran con la especificación. Este análisis resultó en la revisión de las especificaciones de 7-15% a 2-11% para la proteína de Clase 4. Los datos también indicaron que el límite de la proteína 70kD también se debería modificar de 1-12% a detectable (> 0) pero ≤ 5%. Las especificaciones se revisaron en consecuencia en octubre de 2008 y se aplicaron a los estudios en curso. Los resultados para la proteína de Clase 4 a 24 (y a 36 meses) para el Lote 02-007 cumplió con los criterios de aceptación revisados y por lo tanto, no se considera que sean un resultado OOS real. Además, la pureza general no se vio afectada por el valor de OOS, que permaneció muy por encima del límite de especificación de ≥ 55% (77% y 82% para los puntos de

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

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



tiempo del mes 24 y 36, respectivamente). Por lo tanto, se concluyó que esta desviación no impactó sobre la evaluación de la calidad del producto durante el estudio de estabilidad.

No se establecieron límites de pH en el momento de este estudio.

El Lote 02-008 demostró un perfil de pH estable pero los resultados de pH fueron consistentemente menores que el nuevo límite (7,0-8,3) que se aplicó a los estudios en curso y futuros. Este nuevo límite se basó en los datos de aptitud del proceso de los lotes de OMV elaborados desde 2005 hasta 2009. Durante el análisis de los datos de liberación para pH, el Lote 02-008 se identificó como atípico. No se identificó la causa de origen para este resultado fuera de la tendencia. Sin embargo, no se observaron problemas con los otros parámetros indicadores de la estabilidad en el estudio, y por lo tanto no se consideró que este resultado impacte en la calidad de la OMV. El resultado de pH en el punto de tiempo del mes 36 para el Lote 02-007 mostró una disminución con respecto a los puntos de tiempo anteriores y con respecto al perfil de estabilidad de los otros dos lotes (02-008 y 02-009). Se consideró que este valor no tenía ningún impacto en la estabilidad del producto y que el resultado de pureza total en este punto de tiempo estaba bien dentro de la especificación (82%).

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada que se llevó a cabo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  se proporcionan en la Tabla 50. Se cumplieron todas las especificaciones para las pruebas aceleradas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a través del período de prueba programado de dos meses. Ocurrieron varias desviaciones a las fechas de las pruebas durante el estudio en las que las pruebas se llevaron a cabo hasta 20 días después de la fecha de prueba requerida. Estas desviaciones no impactaron en el estudio dado que todas las especificaciones efectivas se cumplieron y las extensión de fechas de pruebas representaban el peor caso.

#### Resultados para los Lotes de Consistencia Elaborados en el Edificio 40

Para el segundo estudio, los resultados de la estabilidad a largo plazo a través de 36 meses a  $2-8^{\circ}\text{C}$  para el granel concentrado estéril de OMV se proporcionan en la Tabla 51, Tabla 52, y Tabla 53, para los Lotes de consistencia 01-1201, 01-1202, y 01-1203, respectivamente. Se cumplieron todas las especificaciones a través de 36 meses para los tres lotes, con excepción de la especificación de pureza para la proteína de la membrana externa de Clase 4 en el Tiempo 0 y a los 3 meses (6%) para el Lote 01-1201, que no cumplió con la especificación original de 7-15%.

Como un resultado de la investigación dentro de un resultado fuera de la especificación (OOS) para el Lote 02-007, se aplicaron las nuevas especificaciones para las proteínas de Clase 4 (2-11%) de manera retrospectiva a este estudio. Los resultados cumplieron los criterios de aceptación revisados y los resultados de pureza general estaban bien dentro de los límites de especificación. Por lo tanto, la desviación no impactó la evaluación de la calidad del producto durante el estudio de estabilidad. La estabilidad para los tres lotes de consistencia elaborados en el Edificio 40 se demostró a través de 36 meses a  $2-8^{\circ}\text{C}$  y el perfil de estabilidad fue comparable con aquellos obtenidos para los lotes elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma).



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



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



Los resultados del estudio de estabilidad acelerada que se llevó a cabo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$  se proporcionan en la Tabla 54. Se cumplieron todas las especificaciones para las pruebas aceleradas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a través del período de prueba programado de dos meses, con excepción de la proteína de Clase 4. Todos los resultados para la proteína de Clase 4, excepto en el Tiempo 0 para los Lotes 01-1202 y 01-1203, estaban fuera de la especificación en comparación con los límites originales de 7-15%, sin embargo, todos los resultados cumplieron con los criterios de aceptación revisados (2-11%).

Resultados para los Lotes de Consistencia Elaborados en el Edificio 11 (después de la reforma)

Para el tercer estudio, los resultados de estabilidad a largo plazo a través de 36 meses a  $2-8^{\circ}\text{C}$  para el granel concentrado estéril de OMV se proporcionan en la Tabla 55, Tabla 56, y Tabla 57, para los Lotes elaborados de manera consecutiva 02-027, 02-028, y 02-029, respectivamente. Se cumplieron todas las especificaciones a través de 36 meses para los tres lotes y el perfil de estabilidad fue comparable con el que se observó para los lotes elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma).

La especificación de proteína total se modificó para este estudio de  $450-1240 \mu\text{g/ml}$  a  $450-1,320 \mu\text{g/ml}$ , con base en los datos de aptitud del proceso luego de una investigación dentro de un resultado fuera de la especificación durante el estudio de tiempo de espera para el pre granel concentrado filtrado de OMV.

Los resultados del estudio de estabilidad acelerada que se llevó a cabo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$  se proporcionan en la Tabla 58. Se cumplieron todas las especificaciones para las pruebas aceleradas a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a través del período de prueba programado de dos meses, con excepción de la ausencia de la banda de 70kD en la valoración de SDS-PAGE, para los Lotes 02-028 y 02-029. Sin embargo, se observó que una banda estaba cerca de la posición esperada para el Lote 02-027. No se observó ninguna anomalía de banda a  $2-8^{\circ}\text{C}$  para ninguno de los tres lotes. Se inició una investigación y no se determinó la causa de origen. Por lo tanto, se concluyó que el granel concentrado estéril de OMV es estable durante hasta 1 mes a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

### Plan de estabilidad

La elaboración del pre granel concentrado de OMV filtrada se puede llevar a cabo en Siena (Edificio 11) o Rosia (Edificio 40). La validación del proceso en el Edificio 11 se llevó a cabo en el año 2007 luego del establecimiento de un nuevo banco interno de semillas maestra y de trabajo de Novartis. Si bien el protocolo de la validación del proceso requería la elaboración de tres lotes consecutivos de OMV, todos los lotes de la campaña de 2007 se incluyeron en el estudio de validación luego de una investigación dentro y fuera de un resultado de especificación para la prueba de pirógeno en el Lote de Medicamento X38D21N1. Se elaboraron doce lotes en total, dos de los cuales fueron rechazados debido a fallas en el equipamiento. Tres de los diez lotes de consistencia restantes se colocaron en el estudio de estabilidad. Estos lotes se denominan como "antes de la reforma" en el texto a continuación.



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



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



La validación del proceso se llevó a cabo en el Edificio 40 en el año 2008. Se elaboraron cinco lotes de consistencia y tres de estos lotes se colocaron en el estudio de estabilidad.

En el año 2008, se llevó a cabo un estudio de validación adicional en el Edificio 11 para dar sustento a una modificación menor en el paso de la preparación del inóculo (sustitución de una cámara termoestática por medio de agitadores/incubadores con una modificación consecuente en la velocidad del agitador y el tiempo de incubación), en conjunto con una mejora de GMP de la instalación. Estos lotes se denominan como "después de la reforma" en el texto a continuación. Se elaboraron tres lotes de consistencia y cumplieron con los criterios de aceptación de validación. Sin embargo, todos los lotes de la campaña de 2008 fueron rechazados luego de una investigación en busca de la presencia de partículas negras en el pelet del Lote 02-017 (un lote que se produjo en la campaña del 2008 antes de los lotes de consistencia). Por esta razón, los primeros tres lotes elaborados en la campaña del 2009 se colocaron en el estudio de estabilidad para representar el proceso posterior a la modificación.

#### **Diseño del Estudio de estabilidad para la Confirmación de la Vida Útil**

Todos los estudios de estabilidad se llevan a cabo de acuerdo con protocolos de estabilidad preaprobados. El primer estudio de estabilidad se llevó a cabo para dar sustento al establecimiento de un nuevo banco interno de semillas madre y de trabajo de Novartis. Para este estudio, tres de los diez lotes de consistencia (02-007, 02-008, y 02-009) elaborados en el Edificio 11 (antes de la reforma) en el año 2007 por el uso Lote de Semillas de Trabajo S823P12WS02 (producido el 12 de octubre de 2006) se colocaron en el estudio de estabilidad a largo plazo (a 2-8°C) y el estudio de estabilidad acelerada (a 25°C ± 2°C).

El segundo estudio de estabilidad se llevó a cabo para dar sustento a las actividades de la validación del proceso que se llevaron a cabo en el Edificio 40. Para este estudio, tres de los cinco lotes de consistencia (01-1201, 01-1202, y 01-1203) se colocaron en el estudio de estabilidad a largo plazo (a 2-8°C) y el estudio de estabilidad acelerada (a 25°C ± 2°C).

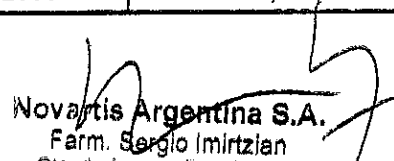
El tercer estudio de estabilidad se llevó a cabo para dar sustento a una modificación menor en el paso de la preparación del inóculo en el Edificio 11. Para este estudio, tres lotes consecutivos que se produjeron a principios de la campaña de 2009 (07-027, 07-028, y 07-029) se colocaron en el estudio de estabilidad a largo plazo (a 2-8°C) y el estudio de estabilidad acelerada (a 25°C ± 2°C).

La información de elaboración para estos nueve lotes de estabilidad se provee en la tabla siguiente.

**Table 44 Información de Elaboración para Lotes Sometidos a Estabilidad**

Propósito del Estudio	Número de Lote a Granel	Fecha de Elaboración	Tamaño de la Producción a Granel (Litros) <sup>2</sup>
Lotes de Consistencia fabricados en el Edificio 11 (Siena previo a la reforma) con nuevas Semillas de Trabajo	02-007	09-May-2007	2,6
	02-008	15-May-2007	2,0
	02-009	31-May-2007	2,5
Lotes de Consistencia fabricados	01-1201	13-May-2008	3,3

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

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

