



U0130256317
CLIENTE 748 DOCADEA 442232

3^o CUERPO

EXPTA:

20525.13.6



en el Edificio 40 (Rosia)	01-1202	14-May-2008	3,6
	01-1203	04-June-2008	3,3
Lotes de Consistencia fabricados en el Edificio 11 (Siena posterior a la reforma) luego del cambio en la etapa de preparación del inóculo	02-027	12-Feb-2009	3,0
	02-028	13-Feb-2009	2,6
	02-029	18-Feb-2009	3,2

¹ Fecha de Fabricación del Granel Concentrado es la fecha de la filtración estéril.

² Los volúmenes se redondean a un punto decimal único.


Las muestras de cada uno de los nueve lotes fueron distribuidas proporcionalmente en frascos de vidrio de 25 ml, con cierre de tapas a rosca de polipropileno. Estos envases de estabilidad eran del mismo material de construcción y el mismo tipo de sistema de cierre del envase al utilizado para almacenar los lotes de producción, a excepción de una reducción en el tamaño. Esto se considera como el peor caso en términos de la relación superficie / volumen. Todas las muestras utilizadas para el estudio de estabilidad se conservaron en posición vertical.


Los estudios de estabilidad se condujeron en dos temperaturas. Los estudios de estabilidad a largo plazo se llevaron a cabo a la temperatura de almacenamiento recomendada de 2-8°C para confirmar la vida útil de 36 meses. Los estudios acelerados a 25°C ± 2°C se llevaron a cabo para generar información adicional sobre el perfil de estabilidad térmica del principio activo.

Las pruebas a largo plazo y aceleradas y cronogramas se proporcionan en la tabla a continuación. Se validaron todos los métodos de prueba de estabilidad. Se realizó un número de modificaciones a las especificaciones de liberación y estabilidad durante el desarrollo del principio activo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión del dossier y las especificaciones actualizadas que se están aplicando en los estudios de estabilidad en curso también se informan en la tabla a continuación. Se debería destacar que estos límites no estaban estipulados en todos los casos en el momento de aprobación de los protocolos del estudio de estabilidad original.

Tabla 45 Cronogramas de Pruebas de Estabilidad a Largo Plazo y Acelerada

Prueba de Estabilidad	Especificaciones	Puntos de Tiempo Programados	
		Pruebas a largo plazo a 2-8°C	Pruebas aceleradas a 25°C±2°C
Aspecto (inspección visual)	Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible ²	0 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, y 36 meses	0 1, 0,5, 1, y 2 meses
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 67% ³		
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	80 kD (Omp85) 1-4%		
	70kD (FrpB) ≤ 5% ³		
	Clase 1 17-25% ³		
	Clase 3 + FbpA 29-55% ³		
	Clase 4 4-10% ³		
	Clase 5 1-5%		
	NspA 1-7%		


 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

	70kD (FrpB)		
Identidad (Inmunoblotting)	Presencia de Proteínas de OMV confirmada: Clase 1 (PorA P1.4) Clase 3 (Serotipo 4) Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9		
Contenido de Endotoxina	< 1000 IU/µg Proteína ⁴		
Proteína Total (Lowry)	450-1.320 µg/ml ⁵		
pH	7,0-8,3 ⁶		

¹ Las pruebas se llevan a cabo durante la liberación.

² Las especificaciones para aspecto se cambiaron de "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo" a "Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitado visible".

³ Las especificaciones de Pureza y patrón de proteínas (SDS-PAGE) se revisaron durante el desarrollo y tras las peticiones de las autoridades regulatorias durante la revisión de dossier. El límite para las Proteínas de Clase 1 se modificó de 13-25% a 17-25%. El límite para proteínas de Clase 3 se modificó de 20-55% a 29-55%. El límite para proteínas de Clase 4 se modificó de 7-15% a 2-11% y finalmente a 4-10%. El límite para 70kD (FrpB) se modificó de 1-12% al presente (> 0) pero ≤ 5%. La pureza general se modificó de ≥55% a ≥67%. Estos límites se aplicaron de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

⁴ Los límites de endotoxina se ajustaron de < 1 × 10⁴ IU/µg proteína a < 2000 IU/µg proteína y luego a < 2000 IU/ µg proteína con base en datos de aptitud del proceso y se aplicó de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizó para la evaluación final de resultados de estabilidad.

⁵ Los límites de especificación para la Proteína Total (Lowry) se modificaron de 450-1240 µg/ml a 450-1.320 µg/ml en agosto de 2009 con base en los datos de aptitud del proceso. Estos límites se aplicarán de manera retrospectiva a todos los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

⁶ No había límites de especificación para el pH en vigencia. Se introdujo una nueva especificación de pH de 7,0-8,3 en abril de 2011 con base en los datos de aptitud del proceso y se aplicó retrospectivamente a los estudios en curso y se utilizaron para la evaluación final de resultados de estabilidad.

Protocolo de Estabilidad Posterior a la Aprobación y Compromiso de Estabilidad

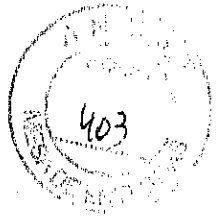
Un mínimo de un lote de granel concentrado de Vesículas de la membrana externa (OMV) se colocará anualmente en estabilidad. El programa de estabilidad anual del granel incluirá, como mínimo, las pruebas e intervalos enumerados en la tabla a continuación.

Tabla 46 Plan de Pruebas para el Programa de Estabilidad Anual para el Granel Concentrado Estéril de OMV, para almacenamiento a 2-8°C

Prueba	Especificación	Puntos de tiempo (meses)					
		0	3	6	12	24	36
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	80 kD (Omp85) 1-4%	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
	70kD (FrpB) ≤ 5%						
	Clase 1 17-25%						
	Clase 3 + FbpA 29-55%						
	Clase 4 4-10%						
	Clase 5 1-5%						
	NspA 1-7%						
70kD (FrpB) presente							
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 67%	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
Contenido de Proteína	450-1.320 µg/ml	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
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	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
pH	7,0-8,3	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
Endotoxina/Proteína	< 1.000 IU/µg Proteína	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD


 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



Aspecto	Líquido opalescente, incoloro a ligeramente amarillo, libre de precipitados visibles	R	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD
---------	--	---	-----	-----	-----	-----	-----

R: Los resultados informados son de liberación; SDS-PAGE: electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; TBD: A determinar

Resultados

Se presentan a continuación las tablas que contienen los datos de estabilidad.


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


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

Prueba	Especificación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)											
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36				
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	80 kD (1-4%)	2	3	3	2	3	2	2	3	2	2	2	2
	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) ¹	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 1 (13-25%)	20	19	20	22	19	22	22	19	22	21	23	23
	Clase 3 (20-55%)	37	32	40	44	36	43	43	36	43	42	45	45
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) ¹	8	7	7	7	7	7	7	7	7	6 (OOS) ¹	6 (OOS) ¹	6 (OOS) ¹
	Clase 5 (1-5%)	2	1	1	2	2	1	1	2	1	2	2	2
	NspA (1-7%)	5	4	4	3	5	2	2	5	2	4	3	3
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 55%	73	67	77	81	72	78	78	72	78	77	82	82
Identidad	Presencia confirmada: Clase 1 P1.4 Clase 3 Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Endotoxina	≤ 1 x 10 ⁴ IU/μg Proteína ²	706	286	370	399	453	388	388	453	388	592	269	269
Proteína Total	450-1240 μg/ml ²	1126	1020	1027	996	975	902	902	975	902	1099	1175	1175
pH	Resultado informado ²	7,6	7,5	7,5	7,4	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5	7,4	6,9	6,9

OOS: Resultado fuera de la especificación

¹ En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína 70kD era de 1-12% y la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Las especificaciones se revisaron en octubre de 2008. El límite para las proteínas de Clase 4 se modificó a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (> 0) pero ≤ 5%. De acuerdo con la especificación original los resultados de la Clase 4 en el punto de tiempo de 24 y 36 meses estaban fuera de la especificación. Sin embargo, el lote cumplió los criterios de aceptación revisados y por lo tanto, no se considera que sea un resultado OOS real.

² Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.



Prueba	Criterios de aceptación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)									
		Tiempo 0	3	6	9	12	18	24	36		
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	80 kD (1-4%)	2	3	3	2	3	3	2	3	2	2
	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) ¹	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	Clase 1 (13-25%)	23	19	19	21	19	22	21	22	22	22
	Clase 3 (20-55%)	46	31	33	37	35	42	41	42	41	41
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) ¹	7	7	8	7	7	7	7	7	7	7
	Clase 5 (1-5%)	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2
	NspA (1-7%)	5	6	6	5	7	3	5	5	3	6
Pureza (SDS-PAGE)	≥ 55%	85	70	73	76	74	80	79	80	80	80
Identidad	Presencia confirmada:										
	Clase 1 P1.4										
	Clase 3	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
	Clase 5 (Opc)										
	LPS 3, 7, 9										
Endotoxina	≤ 1 x 10 ⁴ IU/μg Proteína ²	368	212	294	166	215	215	235	215	218	
Proteína Total	450-1240 μg/ml ²	744	850	956	886	1078	938	1080	938	932	
pH	Resultado informado ²	6.7	6.7	6.3	6.6	6.7	6.6	6.5	6.6	6.5	

¹ En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína 70kD era de 1-12% y la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Las especificaciones se revisaron en octubre de 2008. El límite para las proteínas de Clase 4 se modificó a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (> 0) pero ≤ 5%

² Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7.0-8.3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

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

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



Prueba	Criterios de aceptación	Tiempo de Almacenamiento (Meses)								
		0	3	6	10 ⁽³⁾	12	18	24	36	
Aspecto	Líquido opalescente incoloro a ligeramente amarillo	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Patrón de Proteína (SDS-PAGE)	80 kD (1-4%)	2	4	3	3	3	3	2	3	
	70kD (Límite original 1-12%; Nuevo Límite Presente pero ≤ 5%) ¹	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Clase 1 (13-25%)	20	19	20	19	20	20	21	21	
	Clase 3 (20-55%)	41	33	34	38	35	38	41	35	
	Clase 4 (Límite original 7-15%; Nuevo Límite 2-11%) ¹	7	9	7	7	7	7	7	8	
Pureza (SDS-PAGE)	Clase 5 (1-5%)	2	2	3	2	3	2	2	3	
	NspA (1-7%)	4	5	6	6	6	4	3	6	
Identidad	≥ 55%	77	74	73	75	76	76	76	77	
	Presencia confirmada;									
	Clase 1 P1.4	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
	Clase 3									
	Clase 5 (Opc) LPS 3, 7, 9									
Endotoxina	≤ 1 x 10 ⁴ IU/μg Proteína ²	273	179	220	241	261	253	286	208	
Proteína Total	450-1240 μg/ml ²	999	1062	979	1089	1109	1103	988	1084	
pH	Resultado informado ²	7,3	7,3	7,3	7,1	7,2	7,3	7,2	7,2	

¹ En el momento del inicio del estudio, la especificación para la Proteína 70kD era de 1-12% y la especificación para la Proteína de Clase 4 era de 7-15%. Las especificaciones se revisaron en octubre de 2008. El límite para las proteínas de Clase 4 se modificó a 2-11% y los límites para la Proteína 70kD se modificaron a presente (> 0) pero ≤ 5%

² Los criterios de aceptación son aquellos establecidos al comienzo del estudio de estabilidad. Los nuevos límites de especificaciones para endotoxina, (< 2.000 IU/μg proteína), proteína total (450-1.320 μg/ml) y pH (7,0-8,3) se aplicaron retrospectivamente y se utilizaron para la evaluación final de los resultados de estabilidad.

³ Debido a un error en el planeamiento, el análisis para el punto de tiempo del mes 9 no se llevó a cabo y todos los análisis se llevaron a cabo a los 10 meses.

