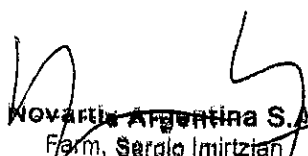

Tabla 29 Volumen Extraíble

Muestras de Prueba	Producto llenado
<p>Descripción de la Valoración</p>	<p>Cinco jeringas prerellenadas se muestrean para la muestra. Se lleva a cabo una inspección visual para asegurar que los contenidos de todos los recipientes tengan el mismo volumen. La densidad del líquido se determina según SOP interno. Las jeringas se voltean y el émbolo se deprime hasta expelerse el aire dentro del cilindro de la jeringa, luego, el líquido se transfiere lentamente a un recipiente tarado. El peso se determina para los contenidos de cada jeringa probada y el volumen se determina por la división del peso en gramos por la densidad. La media del volumen extraíble se calcula como: Suma de los diversos volúmenes calculados + Número de recipientes utilizados.</p> <p>La prueba es satisfactoria (cumple) si se determina por examinación visual que todos los contenidos de todos los dispensadores tienen el mismo volumen y si se determina que el volumen calculado para cada dispensador no es menor que el volumen declarado. Si la partida cumple (cumple ambos criterios), el resultado final se informa como la media del volumen extraíble (en ml). Si no se cumple uno de los requerimientos enumerados con anterioridad, la prueba no cumple y el resultado final se informa como el volumen más bajo obtenido en la prueba de volumen nominal.</p>
<p>Consistencia a Farmacopeas</p>	<p>USP <1> Determinación del Volumen de Inyección en Recipientes</p> <p>Ph. Eur. Sección 2.9.17 Prueba para Volumen Extraíble de Preparaciones Parenterales</p>

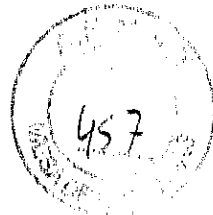


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncic
Director Técnico
MN 14840



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





Tabla 30 Partícula Visible


Muestras de Prueba	Producto llenado
Descripción de la Valoración	<p>El análisis consiste en un examen visual en contra de un panel negro mate y uno blanco sin brillo, a una intensidad luminosa entre 2000 y 3750 lux, para la determinación de partículas extrañas en solución.</p> <p>Para el análisis, se evalúan 10 muestras, estas muestras deben tener las etiquetas retiradas y el exterior del recipiente debe estar limpio y seco. Cada recipiente se agita o invertirse suavemente con cuidado para evitar la introducción de burbujas de aire y se observado durante aproximadamente 5 segundos enfrente del panel blanco.</p> <p>El procedimiento se repite enfrente del panel negro. Se registra la presencia de las partículas, si acaso están presentes. Se considera que la muestra cumple si no se detectan partículas extrañas.</p>
Consistencia a Farmacopeas	Ph. Eur. Capítulo 01/2008:2.9.20 Contaminación con Partículas: Partículas Visibles

Caracterización de Impurezas

En general, las posibles impurezas halladas en los principios activos se controlan en una etapa más temprana, en parte por la dificultad de llevar a cabo un análisis detallado del producto final una vez que los antígenos se hayan formulado con adyuvante. El esquema de prueba para la vacuna final llenada se pretende para asegurar la seguridad del producto por la confirmación de la esterilidad del producto terminado y también por el control del efecto biológico de LPS (Lipopolisacáridos), cuya presencia como parte del Principio Activo de vesículas de la membrana externa (OMV) es conocida.

De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, el control principal de impurezas se lleva a cabo sobre los antígenos concentrados en el granel único antes de la formulación de la vacuna final. Estas impurezas se controlan contra criterios pre-especificados y, por lo tanto, no se considera que el granel de estas pruebas se repita durante la prueba del producto final. No se han detectado sustancias de degradación, pretendidas como impurezas relacionadas con el producto, tales como las definidas como variantes moleculares de los antígenos de proteína en el granel que no tienen productos de propiedades inmunológicas con respecto a actividad, eficacia, y seguridad, en ninguno de los lotes elaborados antes de los lotes de consistencia para la investigación clínica de Fase 3. Se han caracterizado sustancias de degradación de la proteína recombinante NadA y de la proteína recombinante de fusión NHBA, pretendidas como impurezas relacionadas con el producto, tales como las definidas como variantes moleculares de los antígenos de proteína en el granel, por el uso de un


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

punto de vista físico-químico y por su respuesta inmunológica, con resultados comparables a los antígenos principales.

El esquema de prueba para el producto terminado llenado incluye esterilidad, que asegura la ausencia de microorganismos en el producto final. Además, se llevan a cabo pruebas para endotoxina, pirógeno y adsorción porcentual. Las últimas tres pruebas tienen por objetivo el control de LPS, cuya presencia en el Principio Activo de vesículas de la membrana externa (OMV) es conocida pero que podría aumentar la potencialidad por reactogenicidad si el LPS no está complejado con proteínas de membrana en la OMV o adsorbido al adyuvante. Con base en la literatura disponible y en la experiencia en ensayos clínicos con vacunas basadas en vesículas de la membrana externa (OMV), la biodisponibilidad de LPS se reducen en primer lugar por la retención/incorporación de vesículas durante la purificación de OMV y luego se reduce en forma adicional cuando la vacuna se formula con alumbre. Las pruebas de endotoxina y pirógeno prueban directamente la cantidad de LPS biodisponible presente en el producto terminado mientras que la adsorción porcentual verifica que todo el material presente de la OMV esté físicamente adsorbido al adyuvante.

4.3 Justificación de Especificaciones

La justificación de especificaciones para la elaboración granel final y de producto llenado Bexsero se proporciona en la Tabla 31 a continuación. Las pruebas para pH, osmolaridad, y endotoxina se han eliminado de la especificación del granel final dado que estas pruebas ya se llevan a cabo para la especificación de producto llenado. Las especificaciones del granel final para el título de hidróxido de aluminio y esterilidad se conservarán para monitorear el desempeño de la elaboración.

Tabla 31 Justificación de Especificaciones para el Granel Final y la vacuna Bexsero


Prueba	Método de Análisis	Especificación	Justificación de Especificaciones
Granel Final			
Título de Hidróxido de Aluminio	Titulación	2,4-3,6 mg/ml	La especificación para el título de hidróxido de aluminio refleja el estándar de NVD para este parámetro que se ha demostrado seguro y efectivo para productos con adyuvantes similares producidos por la Compañía. El blanco de 3 mg/ml es la cantidad definida durante el desarrollo de la formulación, para asegurar para cada antígeno una adsorción de $\geq 90\%$.
Esterilidad	Inoculación directa	Estéril	Como para cualquier producto inyectable, la esterilidad se asegura por la prueba de muestras de producto representativas de

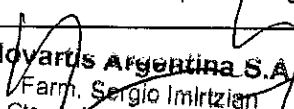
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jaronic
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Indirector Técnico - M.N. 11527
Apoderado

459


			<p>acuerdo con requerimientos de la farmacopoea.</p> <p>La prueba es del compendio y se ajusta a los Requerimientos de Ph. Eur. y USP.</p>	
Producto llenado (en Jeringas Preenadas)				
Identidad	proteína recombinante NadA	Inmunoquímico	Positiva	La Identidad por Western blot se pretende para asegurar que el producto terminado contenga cada uno de los 4 cuatro componentes del principio activo.
	proteína recombinante de fusión fHbp		Positiva	
	proteína recombinante de fusión NHBA		Positiva	
	Vesículas de la membrana externa (OMV)		Positiva	
Volumen	Volumen Extraible	≥ 0,50 ml	Esta prueba asegura que la dosis de 0,5 ml prescrita pueda siempre retirarse de los recipientes de vacuna monodosis y se lleva a cabo de acuerdo con los Requerimientos de Ph. Eur. y USP. La especificación de liberación para la prueba se ha ajustado en forma apropiada como ≥ 0,5 ml.	
Aspecto	Inspección visual	Líquido opalescente con suspensión blanca	El producto terminado se describe como un líquido opalescente con suspensión blanca. El hidróxido de aluminio es responsable por dicho aspecto.	
Título de Hidróxido de Aluminio	Titulación	2,4-3,6 mg/ml	La especificación para el título de hidróxido de aluminio refleja el estándar de NVD para este parámetro que se ha demostrado seguro y efectivo para productos con adyuvantes similares producidos por la Compañía. El blanco de 3 mg/ml es la cantidad definida durante el desarrollo de la formulación, para asegurar para cada antígeno una adsorción de ≥ 90%.	
Homogeneidad de		≤ 20%	La especificación se diseña para asegurar	



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


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

460

Hidróxido de Aluminio			que se mantenga una homogeneidad adecuada a través del llenado por la evaluación de muestras del comienzo, mitad y fin del proceso de llenado. Esta especificación también está en línea con otros productos con adyuvantes producidos por NVD.
Uniformidad de Hidróxido de Aluminio		Cumple	La uniformidad del contenido también se evalúa sobre muestras representativas de viales individuales para asegurar que los recipientes monodosis se hayan llenado con la cantidad requerida de producto terminado, en términos de hidróxido de aluminio, dado que cada antígeno es adsorbido al adyuvante ($\geq 90\%$).
pH	Potenciómetro	6,0-7,0	La especificación de pH se diseña para demostrar que la formulación final se haya llevado a cabo en forma adecuada y que el producto terminado se mantenga en un sistema de tampón donde se haya demostrado la estabilidad.
Osmolaridad	Osmometría, punto de congelamiento	240-360 mOsm/kg	La especificación de 240-360 mOsm/kg se basa en un límite de $\pm 20\%$ de la osmolaridad teórica de 300 mOsm/kg, similar al valor para una solución de cloruro de sodio isotónico. Este rango se ha ajustado para limitar la potencialidad de cualquier reacción local tal como dolor o irritación del sitio de inyección que podría atribuirse a la inyección de una solución no fisiológica.
Endotoxina	Método cinético	< 9600 IU/ml	Debido a la presencia de LPS en el Principio Activo, el producto terminado tiene cierta actividad de endotoxina que está vinculada a la OMV presente en la vacuna. Las especificaciones se basan en datos de cinco lotes clínicos de Bexsero.
Tasa de Adsorción	SDS-PAGE	$\geq 90\%$	La adsorción porcentual se lleva a cabo para dar conformidad a los Requerimientos


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


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

961

			de Ph. Eur. para una vacuna adsorbida. La especificación se ha ajustado para verificar la adsorción de principio activo al adyuvante. El grado de adsorción de antígenos de $\geq 90\%$ al hidróxido de aluminio asegura la Inmunogenicidad del producto terminado, de acuerdo con lo demostrado durante los ensayos clínicos.
Esterilidad	Inoculación directa	Estéril	<p>Como para cualquier producto inyectable, la esterilidad se asegura por la prueba de un número representativo de viales de acuerdo con requerimientos de la farmacopea.</p> <p>La prueba es del compendio y se ajusta a los Requerimientos de Ph. Eur. y USP.</p>
Pirógeno	In vivo, conejos	No Pirogénico	<p>La prueba de pirógeno se lleva a cabo en adición a la prueba de endotoxina por aspectos de calidad y consistencia del producto. El artículo de prueba final es pirogénico debido a la naturaleza intrínseca de las Vesículas de la membrana externa (OMV). La estrategia global de la Compañía para Endotoxina/Pirogenicidad incluye pruebas en el nivel del principio activo con especificaciones obtenidas del historial de elaboración, así como también Especificaciones del producto terminado previamente demostradas como adecuadas para otras vacunas basadas en las Vesículas de la membrana externa (OMV).</p> <p>La prueba para pirogenicidad es compendial y cumple los Requerimientos de USP.</p> <p>En forma similar a las otras vacunas basadas en vesículas de la membrana externa (OMV) (MenBvac y MeNZB), los datos animales y clínicos sugieren que la prueba de pirogenicidad es más un medio para controlar una elaboración consistente de lotes de vacuna que para determinar el riesgo de pirogenicidad para humanos. En</p>

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

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

