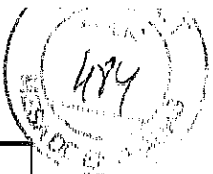


Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
		<p>Los tiempos de incubación de sueros, conjugado, y sustrato deben caer dentro de 100 ± 15% de SOP</p> <p>El título para concentración de tampón de recubrimiento variable a 100 ± 15% de 0,148M</p> <p>Incubación concentrada y tampones de lavado a 100 ± 15% de 0,074M</p> <p>Tiempo de incubación de recubrimiento</p>	<p>Las proporciones oscilaron de 87,6-98,2%, verificando tiempos de incubación para sueros (110-130 minutos a 37 ± 1°C), conjugado (80-100 minutos a 37 ± 1°C), y sustrato (27-33 minutos a TA)</p> <p>Título a 0,160 M (113%) cumple los criterios de aceptación</p> <p>Los títulos fueron 96% y 94% para concentraciones a 0,065 M y 0,085 M, verificando el rango de concentración del tampón</p> <p>Tiempo de recubrimiento de incubación a 14-18 horas, 2-8°C y tiempo de recubrimiento posterior a la incubación a 110-130 minutos a 37 ± 1°C confirmados.</p>
Estabilidad	<p>Se evaluó el tiempo máximo de almacenamiento de placa luego de un almacenamiento de hasta 18 días; la prueba se llevó a cabo con estándar de referencia y sueros de control positivo.</p> <p>Se midió la estabilidad del estándar de referencia y sueros de control positivo luego de múltiples ciclos de congelamiento / descongelamiento.</p>	<p>Para un tiempo máximo de almacenamiento de placas, los títulos obtenidos no difieren en más que 20% (80-120%) del título del Tiempo 0.</p> <p>Para estabilidad de congelamiento/descongelamiento de sueros de referencia y control, los títulos obtenidos no difieren en más que 20% (80-120%) del título del Tiempo 0.</p>	<p>La actividad porcentual osciló de 89,9-104,9%; por lo tanto, las placas pueden almacenarse hasta 18 días a 2-8°C.</p> <p>La actividad porcentual fue 103,5% y 100,7% para el estándar de referencia y control positivo, respectivamente, para ciclo de congelamiento/descongelamiento</p>

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

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



Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
	Se evaluaron tiempos de espera de hasta 30 días para tampones de recubrimiento, lavado, y dilución, por un único operador por el uso de sueros de control positivo.	Tiempos de Espera para tampones de recubrimiento, lavado, y dilución	Tiempos de espera máximos de 15 días a temperatura ambiente para los tampones de recubrimiento y lavado, y de 7 días para el tampón de dilución cuando se almacena a 2-8°C.
	Se evaluaron tiempos de espera durante hasta 30 días para sueros de referencia y control por un único operador.	Tiempos de espera para sueros de referencia y control	Los sueros debería descongelarse y utilizarse durante hasta 15 días cuando se almacenan a 2-8°C.

CV%: Coeficiente porcentual de variación ; MEU: Unidad ELISA de Ratones; OD: Densidad Óptica; TA: Temperatura Ambiente

* basado en los resultados obtenidos durante la validación del SOP interno, con valores de DO aceptables que van de 0,1 a 3,5. La dilución 1/1000 es la dilución mínima de los sueros de prueba para ser utilizados en el ensayo.


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



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



Tabla 43 Resultados de Calificación para la Prueba de Osmolaridad

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de validación	Criterios de Aceptación de la Calificación	Resultados de la Calificación
Precisión de Intermediarios	Tres lotes de vacuna se evaluaron por dos operadores diferentes tres días diferentes, con variación de los tiempos de espera a temperatura ambiente antes de la prueba.	El CV% combinado para tres lotes, calculado entre seis análisis llevados a cabo 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 < 7%.	<ul style="list-style-type: none"> • CV% (combinado): 0,5 para el Lote No. X38D21N1 • CV% (combinado): 0,5 para el Lote No. W38D20C3 • CV% (combinado): 0,5 para el Lote No. W38D18N1 • Tiempo de espera de la muestra confirmado.

CV%: Coeficiente porcentual de variación

Tabla 44 Resultados de Calificación para la Prueba de pH

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Calificación	Resultados de la Calificación
Precisión de Intermediarios	Tres lotes de vacuna se analizaron por dos operadores diferentes tres días diferentes, con variación de los tiempos de espera a temperatura ambiente antes de la prueba.	El CV% combinado para tres lotes de vacuna, 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): 0,0 para el Lote No. W38D18N1 • CV% (combinado): 0,0 para el Lote No. W38D20C3 • CV% (combinado): 0,0 para el Lote No. X38D21N1 • Tiempo de espera de la muestra confirmado.

CV%: Coeficiente porcentual de variación

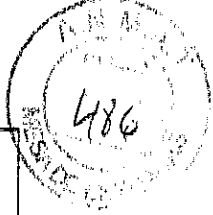


Tabla 45 Resultados de Validación para la Prueba de Pirógenos

Parámetros Probados	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la validación
<p>Esta prueba se utiliza para evaluar la ausencia de sustancias pirógenas en jeringas prellenadas con Bexsero. Dado que el método de ensayo cumple con el Capítulo 151 USP y 21 CFR Sección 610.13.79, no se requiere, validación/calificación del método.</p> <p>Sin embargo, se llevaron a cabo la verificación de los parámetros de prueba, la sensibilidad y reproducibilidad, para la dilución y el modelo animal elegidos.</p>	No aplicable	No aplicable

CV%: Coeficiente porcentual de variación

Tabla 46 Resultados de Validación para la Prueba de Esterilidad

Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de la Validación
Bacteriostasis/Fungistasis	<p>Cultivos vivos de <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Aspergillus niger</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, y <i>Clostridium sporogenes</i>, y cinco contaminantes ambientales locales, se inocularon en el medio adecuado que contiene producto. Se evaluaron muestras de tres lotes de producto llenados para cada especie por el método de inoculación directa.</p>	<p>Ninguna inhibición de crecimiento detectada para cepas bacterianas y fúngicas enriquecidas en matrices de prueba</p>	<p>Ninguna inhibición observada para ninguna de las cepas probadas</p>

 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 47 Resultados de Calificación para la Prueba de Volumen

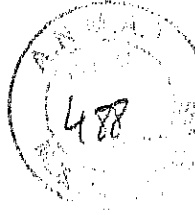
Parámetros Probados	Descripción de la Prueba de Validación	Criterios de Aceptación de la Calificación	Resultados de la Calificación
Precisión de Intermediarios	Tres lotes de vacuna se evaluaron por dos operadores diferentes tres días diferentes. Para un lote, se evaluaron variaciones de los tiempos de espera a temperatura ambiente antes de la prueba.	Para cada lote, el CV% combinado para los valores obtenidos por dos operadores debe ser < 8%. Todos los resultados deben estar dentro de la especificación ($\geq 0,5$ ml)	<ul style="list-style-type: none"> CV% (combinado): 1,9% para el Lote No. W38D18N1 CV% (combinado): 1,0% para el Lote No. 101301 CV% (combinado): 2,3% para el Lote No. X38D21N1 Tiempo de espera de la muestra confirmado.

CV%: Coeficiente porcentual de variación

Tabla 48 Resultados de Validación para Partículas Visibles

Parámetros Probados	Criterios de Aceptación de la Validación	Resultados de Validación
La prueba de la partícula visible es un método compendial. No se realizó la validación / cualificación. La validación se ha sustituido por el programa de capacitación de Novartis Vaccines and Diagnostics que asegura que todo el personal está entrenado apropiadamente en un procedimiento antes de que se lleve a cabo.	No Aplicable	No Aplicable

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

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





6) CONSISTENCIA DE LA PRODUCCION

Cuatro lotes, tres lotes a escala completa (X38D27N1, X38D28N1, y 0901010) y un lote a escala pequeña (X38D29N1) se utilizaron en los Ensayos Clínicos de Fase III; todos los lotes, con la excepción del Lot 090101, también sirvieron como lotes de validación de proceso. El lote X38D26N2, elaborado como un lote a escala pequeña, también sirvió como un lote de validación de proceso. La información general de elaboración para estos lotes de vacuna se proporciona en la Tabla 49 a continuación. Las pruebas, especificaciones, y resultados de liberación para los lotes de producto llenado se proporcionan en la Tabla 50.

Tabla 49 Información General de Elaboración

Número de Lote	Fecha de Formulación	Uso	Tamaño del Granel Formulado	Número de Jeringas Llenadas
X38D26N2	08 de Noviembre de 2007	Validación de proceso	17 l	21700
X38D27N1	09 de Noviembre de 2007	Fase III (V72P10, V72P13, V72P12)/Validación de proceso	39,556 l	54771
X38D28N1	14 de Noviembre de 2007	Fase III (V72P13, V72P12E1, V72P13E1)/Validación de proceso	39,556 l	53973
X38D29N1	22 de Noviembre de 2007	Fase III (V72P13)/Validación de proceso	19,656 l	21281
090101	20 de Abril de 2009	Fase III (V72P13E2)	39,556 l	56485


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


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

