

Tabla 50 Resultados de Análisis de Lotes para los Lotes de Producto Llenado Utilizados para la Fase III y Validaciones de Proceso

Prueba	Método	Criterios de Liberación	Lote X38D26N2	Lote X38D27N1	Lote X38D28N1	Lote X38D29N1	Lote 090101			
Identidad	Western Blot	Positiva	proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
			proteína recombinante NadA	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
			proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
			vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva		
			Aspecto	Examinación Visual	Líquido opalescente (suspensión blanca)	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
						Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Hidróxido de aluminio	Titolación	Cumple	Volumen	0,58	0,56	0,57	0,57	0,57		
			Título	2,8	3,1	3,1	3,0	3,2		
			Homogeneidad	1	4	5	2	6		
			Uniformidad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple		




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

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

7) MATERIALES DE REFERENCIA

7.1 Estándares o Materiales de Referencia

Todos los estándares de referencia, con excepción del utilizado para el ensayo de Potencia Relativa de Dilución Múltiple (MDRP) para la liberación del producto terminado Bexsero, se utilizan como controles positivos para evaluar la idoneidad del sistema y no se utilizan para determinar el resultado de la muestra de ensayo.

Se encuentra en vigencia procedimiento para el establecimiento de estándares de referencia nuevos. Se debe preparar un protocolo específico de calificación para cada lote nuevo seleccionado para su uso como Estándar de Referencia. La calificación incluye una comparación con el lote de Estándar de Referencia anterior utilizado y los criterios de aceptación pre-definidos. La calificación incluye la evaluación de la idoneidad para su uso en pruebas de liberación y estudios de estabilidad del Estándar de Referencia. Siempre que los nuevos estándares de referencia estén calificados de acuerdo con los criterios de aceptación descritos a continuación, entonces, no se prevén variaciones / modificaciones a la autorización de comercialización.

7.2 Estándares de Referencia para Confirmación de Identidad del Producto Terminado por Western Blot

Los estándares de referencia internos, usados para determinar la identidad de la vacuna Bexsero mediante Western Blot son lotes liberados de los componentes individuales proteína recombinante de fusión NHBA, proteína recombinante de fusión fHbp, proteína recombinante NadA y las vesículas de la membrana externa (OMV). Para la calificación, el estándar de referencia nuevo se prueba contra el estándar anterior, las bandas de peso molecular de proteína deben separarse correctamente. El estándar a calificar debe exhibir, para cada antígeno, una señal equivalente a la del estándar en uso.

7.3 Estándares de Referencia para Tasa de Adsorción mediante SDS-PAGE

Los estándares de referencia internos, usados para determinar la pureza de la vacuna Bexsero mediante Tasa de Adsorción son lotes liberados de los componentes, proteína recombinante de fusión NHBA, proteína recombinante de fusión fHbp, proteína recombinante NadA y las vesículas de la membrana externa (OMV). Para la calificación, el estándar de referencia nuevo se prueba contra el estándar anterior, las bandas de peso molecular de proteína deben separarse correctamente. El estándar a calificar debe exhibir, para cada antígeno, una señal equivalente a la del estándar en uso.

7.4 Estándares de Referencia para Determinación de Inmunogenicidad para producto terminado por ELISA

El estándar de referencia para la determinación de potencia de la vacuna Bexsero es el Lote 112801, el cual ha reemplazado al Lote 101601, clínicamente calificado en el Estudio Clínico in Clinical V72_41 Ago – Noviembre 2011. Dado que no se observaron diferencias significativas entre los dos lotes, el Lote 112801 se consideró comparable con el estándar de referencia utilizado con anterioridad, Lote

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

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

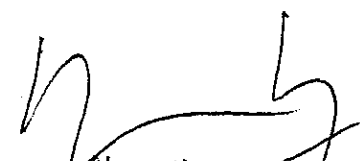
101601. Se asignó un valor de Potencia Relativa equivalente a 1,0 para cada antígeno al Lote 112801 como estándar de referencia nuevo para el ensayo de CD1-MDRP.

Se califican los sueros para Estándar de Referencia para la determinación de Inmunogenicidad por ELISA. Para la calificación del nuevo suero Estándar de Referencia el título de los lotes de vacuna no debe diferir más de 20% respecto del valor determinado con el lote anterior

7.5 Pruebas de Estabilidad de Estándares de Referencia

Se realiza la prueba de estabilidad para establecer la idoneidad del estándar de referencia calificado mediante re-verificación contra el protocolo de calificación original. La prueba de estabilidad se realiza en comparación con el estándar anterior. Los resultados se informan en un informe de calificación. Las fechas de caducidad se asignan en base a los resultados según el SOP interno.


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

8) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

Empaque Primario

Bexsero, vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B se presenta en jeringas de vidrio de dosis única de 1,0 ml.

La jeringa actual que se utiliza es un cono Luer (W1883), sin aguja, con una tapa de la punta (tip cap) de caucho de Tipo 1. La jeringa de vidrio está de acuerdo con Ph. Eur. (3.2.1 Recipientes de vidrio para uso farmacéutico), USP (660 Recipientes-Vidrio) y el JP (7,01 Prueba de recipientes de vidrio para inyección, álcali soluble, método de prueba 1). El caucho del tapón de émbolo está de acuerdo con las monografías relevantes de Ph. Eur. (3.2.9 Cierre de caucho, Tipo I) y de pruebas biológicas de USP (381 Cierres elastoméricos para inyección).

La producción de este tipo de jeringa será discontinuada por el elaborador. Por este motivo, dos nuevas jeringas reemplazarán la jeringa actual una vez que se agote el inventario.

La nueva jeringa es una jeringa de cono Luer sin aguja, con una tapa de la punta de caucho (FM27) Tipo II. Además, una jeringa Luer lok sin aguja, compuesta por el mismo material de construcción que la jeringa de cono Luer y la misma tapa de la punta (FM27), puede utilizarse para algunos mercados.

Las jeringas de reemplazo tienen el mismo cilindro (dimensión, tipo de vidrio) y están acopladas con el mismo tapón de émbolo, y barra de émbolo que la jeringa actual. Además, al igual que la jeringa actual, también cumplen con los requerimientos Ph. Eur. 3.2.1, USP 660, y JP 7.01. Sin embargo, el caucho que se utiliza para la tapa de la punta de las dos jeringas nuevas está de acuerdo con Ph. Eur. (3.2.9. Cierre de caucho, Tipo II) y USP (381 Cierres elastoméricos para inyección) para cierres de cauchos de Tipo II.

Las Jeringas y los Tapones de émbolo se encuentran presiliconados por el proveedor con polidimetilsiloxano (PDMS), un aceite de silicona claro e incoloro que se utiliza como un lubricante. El PDMS que se utiliza es un lubricante hidrofóbico para dispositivos médicos, en conformidad con Ph. Eur. (3.1.8. Aceite de Silicona utilizado como un Lubricante) y USP (Dimeticona).

Una descripción de los componentes del empaque primario se proporciona en la Tabla 51. Las figuras técnicas para las tres jeringas se proporcionan en la Figura 3, la Figura 4, y la Figura 5, para Cono Luer W1883, Cono Luer FM27, y Luer Lok FM27, respectivamente.

El formato de dosis final para la vacuna Bexsero consiste en una dosis única que se puede proporcionar en envases de una o diez jeringas prellenadas. La jeringa prellenada se puede empaquetar con o sin agujas (hasta 2 agujas). No todos los tamaños de envases pueden comercializarse.


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



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

Tabla 51 Componentes del empaque primario

Componente	Composición (Materiales de Construcción)	Conformidad del Compendio	Elaborador
Componentes del Empaque primario (Jeringa de Cono Luer W1883)			
Jeringa	Jeringa de Cono Luer incolora Hypak SCF™ sin aguja de 1 ml; el cilindro está compuesto por vidrio hidrolítico de Tipo I	El cilindro de vidrio cumple con Ph. Eur. 3.2.1, USP 660, y JP 7.01	BD o equivalente
Tapa de la punta	Clorobutilo (W1883), Caucho de Tipo I	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo I y USP 381	
Tapón de émbolo	Bromobutilo libre de látex (FM257/2), Tipo I	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo I y USP 381	
Barra de Émbolo	Poliestireno	N/A	
Componentes del Nuevo Empaque primario (Jeringa de Cono Luer FM27)			
Jeringa	Jeringa de Cono Luer incolora Hypak SCF™ sin aguja de 1 ml; el cilindro está compuesto por vidrio hidrolítico de Tipo I	El cilindro de vidrio cumple con Ph. Eur. 3.2.1, USP 660, y JP 7.01	BD o equivalente
Tapa de la punta	Estiren butadieno (FM27), Caucho de tipo II	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo II y USP 381	
Tapón de émbolo	Bromobutilo libre de látex (FM257/2), Tipo I	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo I y USP 381	
Barra de Émbolo	Poliestireno	N/A	
Componentes del Nuevo Empaque primario (Luer-Lok® FM27 PRTC)			
Jeringa	jeringa incolora Hypak SCF™ Luer-Lok™ PRTC de 1 ml sin aguja; el cilindro está compuesto por vidrio hidrolítico de Tipo I	El cilindro de vidrio cumple con Ph. Eur. 3.2.1, USP 660, y JP 7,01	BD o equivalente
Tip cap	Estiren butadieno (FM27), Caucho de Tipo II	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo II y USP 381	
Tapón de émbolo	Bromobutilo libre de látex (FM257/2), Tipo I	Ph. Eur. 3.2.9 para cierres de caucho de Tipo I y USP 381	
Barra de Émbolo	Poliestireno	N/A	

Figura 3 Jeringa de Cono Luer W1883

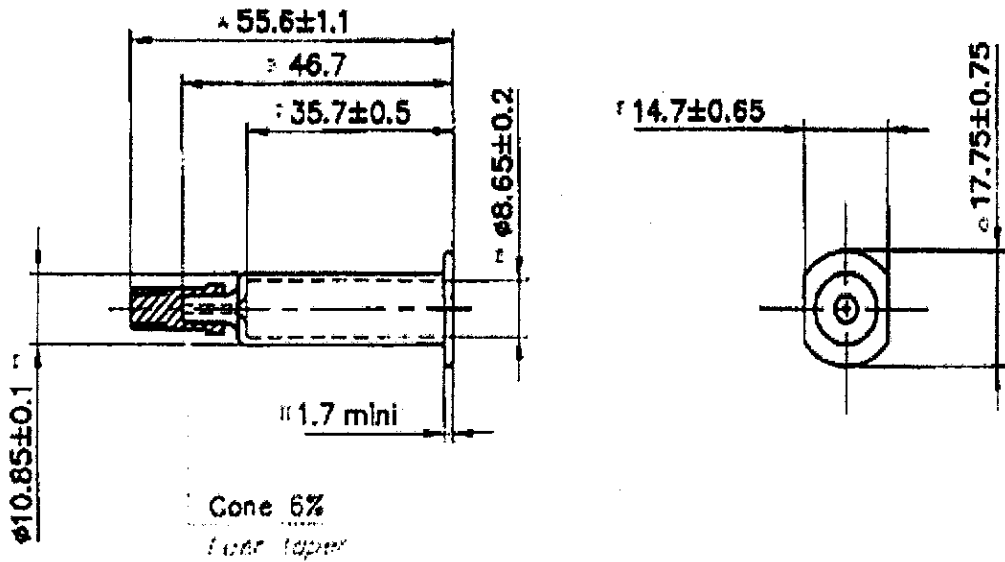
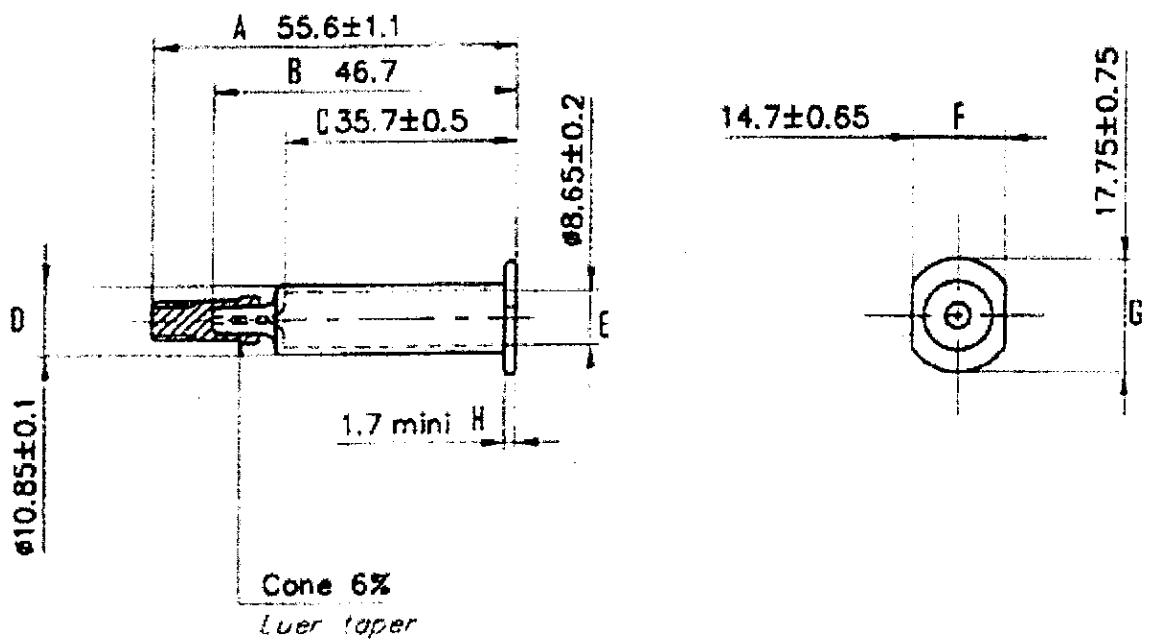


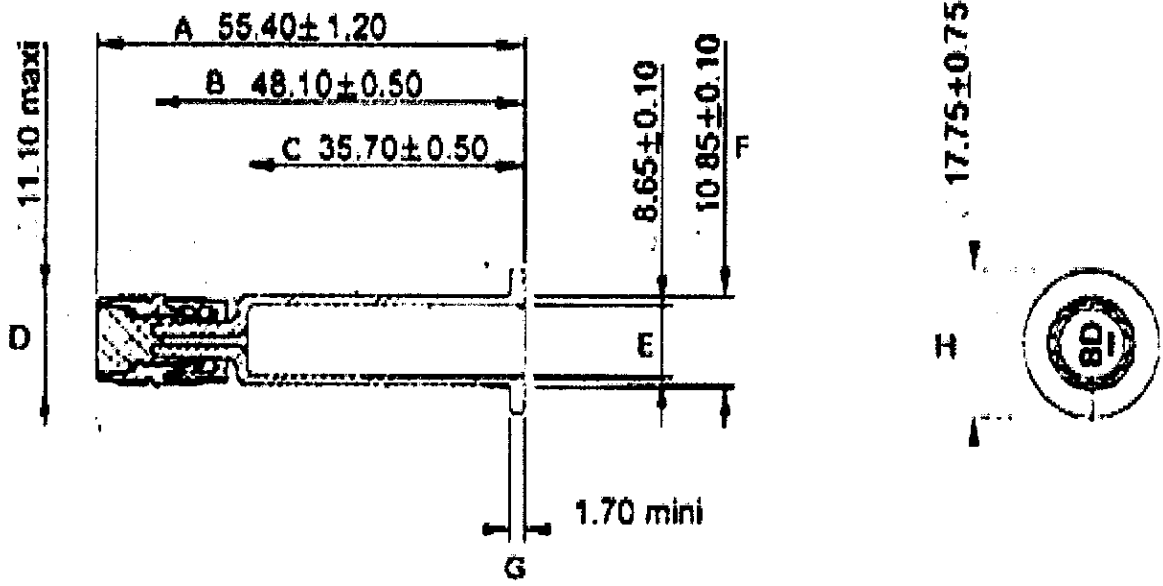
Figura 4 Jeringa de Cono Luer FM27




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

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

Figura 5 Jeringa Luer Lok FM27




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


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

9) ESTABILIDAD

Síntesis de estabilidad y conclusiones

Se inició un estudio de estabilidad sobre tres lotes de producto final consecutivos a escala completa utilizados para los ensayos clínicos de Fase III para confirmar la vida útil de 24 meses a 2-8°C para la vacuna Bexsero. Se hace notar que estos lotes clínicos de Fase III también sirven como los lotes de consistencia para el proceso de elaboración. Se generaron datos satisfactorios a través de 48 meses a 2-8°C. Además, están disponibles datos para demostrar que el producto llenado es estable a las temperaturas aceleradas de 25°C ± 2°C por hasta 6 meses y a 40°C ± 2°C por hasta 1 mes.

Los resultados de estabilidad a largo plazo a través de 48 meses para los tres lotes de consistencia/ensayo clínico de Fase III almacenados a 2-8°C se proporcionan en la Tabla 56, Tabla 57, y Tabla 58, para los Lotes X38D27N1, X38D28N1, y X38D29N1, respectivamente. Los datos para los tres lotes a 2-8°C cumplieron todas las especificaciones a través de 48 meses. Nótese que en noviembre de 2011, tras el punto de tiempo de 37 meses en el estudio, las especificaciones de inmunogenicidad se revisaron adicionalmente. Se reconoce que la aplicación de estas especificaciones retrospectivamente conduce a un resultado de inmunogenicidad fuera de especificación para la proteína recombinante de fusión fHbp y las vesículas de la membrana externa (OMV) para el Lote X38D29N1 en el punto de tiempo de 24 meses.

Se obtuvieron resultados fuera de tendencia pero dentro de la especificación para la totalidad de los tres lotes al punto de tiempo de 24 meses para endotoxina. Una prueba adicional realizada al punto de tiempo de 28 meses resultó dentro de la tendencia para cada uno de los tres lotes, confirmando que los resultados a los 24 meses obtenidos no se relacionaron con la muestra.

Los resultados del estudio acelerado se completaron para la prueba llevada a cabo a 25 ± 2°C; los resultados se proporcionan en la Tabla 59. Todas las especificaciones se cumplieron para la prueba acelerada a 25 ± 2°C a través del período de prueba de 6 meses programado. Además, se completaron resultados del estudio acelerado para la prueba llevada a cabo a 40 ± 2°C; los resultados se proporcionan en la Tabla 60. Todas las especificaciones se cumplieron para la prueba acelerada a 40 ± 2°C a través del período de prueba de 2 meses programado, con una excepción. En el punto de tiempo de 2 meses, el resultado de Inmunogenicidad para la proteína recombinante NadA para el Lote X38D28N1 no cumplió la especificación. Este resultado se obtuvo bajo condiciones de estrés extremas (2 meses a 40 ± 2°C), lo que indica que el producto no es estable cuando se almacena durante más de 1 mes a 40 ± 2°C.

Plan de estabilidad

Antecedentes para Lotes Utilizados en Estudios de Estabilidad

El producto final actual, Bexsero, está compuesto por tres proteínas recombinantes (rp) (NadA, de fusión fHbp, y de fusión NHBA) y vesículas de la membrana externa (OMV), adsorbidas a hidróxido de aluminio. La vida útil del producto final es de 24 de meses, cuando se almacena a 2-8°C, protegido de la luz. Para dar sustento a la vida útil corriente, se iniciaron estudios de estabilidad sobre tres lotes de producto final consecutivos a escala completa para ensayos clínicos de Fase III; estos lotes también

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


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

sirven como lotes de consistencia para el proceso de elaboración. En la Tabla se encuentra una descripción de estos lotes.

Tabla 52 Información de Fabricación para Lotes Clínicos Fase III / de Consistencia Sometidos a Estabilidad

Lote llenado No.	Lotes producto terminado	Fecha de Formulación	Empaque primario	Tamaño (l)
X38D27N1	Proteína recombinante de fusión NHBA Lot 36439703	09-Nov-2007	Jeringa prellenada, Luer Cone W1883	40
	Proteína recombinante de fusión fHbp Lot 36438807			
	Proteína recombinante NadA Lot 48201404			
	Vesículas de la membrana externa (OMV) Lot 02-009, 02-010			
X38D28N1	Proteína recombinante de fusión NHBA Lot 36439704	14-Nov-2007	Jeringa prellenada, Luer Cone W1883	40
	Proteína recombinante de fusión fHbp Lot 36438808			
	Proteína recombinante NadA Lot 48201405			
	Vesículas de la membrana externa (OMV) Lot 02-010			
X38D29N1	Proteína recombinante de fusión NHBA Lot 36439702	22-Nov-2007	Jeringa prellenada, Luer Cone W1883	20
	Proteína recombinante de fusión fHbp Lot 36438806			
	Proteína recombinante NadA Lot 48201406			
	Vesículas de la membrana externa (OMV) Lot 02-012			

Los tres lotes se llenaron en jeringas de cono Luer prerellenadas (vidrio hidrolítico de Tipo I) equipadas con una tapa de la punta (*tip cap*) de caucho de clorobutilo (caucho de Tipo I- W1883) y tapones de émbolo de caucho de clorobutilo libre de látex (caucho de Tipo I- FM257/2). La producción de este modelo de jeringa con el *tip cap* W1883 está siendo discontinuada por el elaborador, y dos nuevas jeringas reemplazarán la jeringa actual una vez que se agote el inventario.


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


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Sergio Imirtzjan
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Una de las nuevas jeringas es una jeringa de cono Luer (vidrio hidrolítico de Tipo I) equipada con un *tip cap* de estiren butadieno (caucho de Tipo II- FM27) y un tapón de émbolo de caucho de bromobutilo libre de látex (caucho de Tipo I - FM257/2). Además, una jeringa Luer lok con los mismos materiales de construcción puede utilizarse para algunos mercados. Las jeringas de reemplazo tienen el mismo cilindro (dimensión, tipo de vidrio) y están acopladas con el mismo tapón de émbolo que la jeringa actual. El *tip cap* FM27 cumple completamente los requerimientos químicos de Ph. Eur. Tipo I (Capítulo 3.2.9 Cierres de caucho para recipientes para preparaciones acuosas para uso parenteral) cuando se esteriliza por vapor. Sin embargo, luego de la esterilización con óxido de etileno, se nota un aumento en la turbidez en la Solución S y, por lo tanto, sólo se satisfacen los requerimientos de cierre de caucho de Tipo II. Gracias a la similitud de las nuevas jeringas con la jeringa corriente, (es decir, cono Luer y Luer lok, ambas con *tip cap* FM27), no se anticipa diferencia en la estabilidad.

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

El estudio tuvo como finalidad verificar la estabilidad a través de la vida útil (24 meses a 2-8°C, protegido de la luz) de los lotes clínicos de Fase III de la vacuna Bexsero, que también sirven como lotes de consistencia. Se colocaron los lotes clínicos X38D27N1, X38D28N1, y X38D29N1 a pruebas de estabilidad a largo plazo y acelerada. Las pruebas a largo plazo y aceleradas, los cronogramas, y especificaciones se proporcionan en la Tabla 53. Se validaron todos los métodos de prueba de estabilidad.

Dado que el desarrollo y validación del ensayo para la Valoración de Potencia Relativa de Dilución Múltiple CD1 y el Ensayo de Endotoxinas finalizaron en octubre de 2012, actualmente sólo se dispone de datos limitados de estabilidad en tiempo real o acelerada de acuerdo con requisitos de ICH. Por lo tanto, la Empresa propone apoyar una vida útil de 24 meses para la vacuna Bexsero basado principalmente en el uso de lotes envejecidos en los ensayos clínicos apoyados por los datos de estabilidad disponibles. Sin embargo, con el fin de confirmar la vida útil propuesta de 24 meses a 2-8°C después de estos cambios, la Compañía ha puesto nuevos lotes llenados de Bexsero en estabilidad de acuerdo con el protocolo que se presenta en la Tabla 54 y en la Tabla 55.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Eucio Jeronic
Director Técnico
MN 14840

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

Tabla 53 Cronogramas de Prueba de Estabilidad para Lotes Clínicos de Fase III

Prueba	Método	Especificación	Largo plazo (2-8°C)	Acelerada	
				(25 ± 2°C)	(40 ± 2°C)
Aspecto	Visual	Líquido opalescente (suspensión blanca)	01, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, y 48 meses	3 y 6 meses	1 y 2 meses
pH	Potenciométrico	6,0-7,0			
Identidad	Proteína recombinante de fusión NHBA	Positiva			
	Proteína recombinante NadA	Positiva			
	Proteína recombinante de fusión fHbp	Positiva			
	Vesículas de la membrana externa (OMV)	Positiva			
Tasa de Adsorción ²	SDS-PAGE	≥ 90% para cada			
Contenido de Endotoxina	LAL Cromogénico	< 10,000 IU/ml			
Inmunogenicidad	Proteína recombinante de fusión NHBA	≥ 220 EU/ml	01, 6, 12, 18, 24, 30, 35 ⁴ , 36, 37 ⁴ , y 48 meses		
	Proteína recombinante NadA	≥ 191 EU/ml			
	Proteína recombinante de fusión fHbp	≥ 687 EU/ml			
	Vesículas de la membrana externa (OMV)	≥ 19542 EU/ml			
Esterilidad	Inoculación directa	Estéril	01, 24, 36, y 48 meses	N/A	N/A

IU: Unidades Internacionales; N/A: No aplicable

¹ Los resultados de liberación sirven como resultados de Tiempo 0.

² La tasa de adsorción también puede denominarse como Porcentaje de Adsorción.

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


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11481
 Apoderado

³ Se ajustaron los límites de Inmunogenicidad para estudios de estabilidad (Proteína recombinante de fusión NHBA \geq 146 EU/ml; Proteína recombinante NadA \geq 121 EU/ml; Proteína recombinante de fusión fHbp \geq 524 EU/ml; Vesículas de la membrana externa (OMV) \geq 14196 EU/ml) en Diciembre de 2010 luego del inicio del estudio y se aplicaron retrospectivamente. En Noviembre de 2011 el requisito de cambio para las especificaciones se modificó para revisar los límites adicionalmente como se indica en la tabla de arriba. Estos límites nuevos se aplicaron retrospectivamente.

⁴ Se introdujeron puntos de tiempo de prueba adicionales (36 y 37 meses) para lotes de Fase III solamente (X38D27N1, X38D28N1 y X38D29N1) para evaluar mejor la Inmunogenicidad de la vacuna a 36 meses por el aumento del poder estadístico. Se hace notar que los puntos de tiempo adicionales son específicos para este estudio y no se pretende llevarlos a cabo para estudios futuros de Bexsero.

Tabla 54 Plan de Prueba para Estudios de Estabilidad a Largo Plazo sobre Lotes Nuevos de Producto llenado a 2-8°C

Prueba	Método	Especificación	Intervalos de Prueba (Meses)									
			0	1	3	6	9	12	18	24	36	
Aspecto	Visual	Líquido opalescente (suspensión blanca)	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBT	
Partículas Visibles	Visual	Cumple (ausencia de partículas extrañas)	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBT	
pH	Potenciométrico	6,0-7,0	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBT	
Identidad	Proteína recombinante de fusión NHBA	Inmunoblot	Positiva	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBD
	Proteína recombinante NadA		Positiva	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBD
	Proteína recombinante de fusión fHbp		Positiva	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBD
	Vesículas de la membrana externa (OMV)		Positiva	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBD
Contenido de Endotoxina	Cromogénico LAL	< 9600 IU/ml	R	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	
Tasa de absorción ¹	SDS-PAGE	\geq 90%	R	-	-	TBT	-	TBT	-	TBT	TBT	
Inmunogenicidad	Proteína recombinante de fusión NHBA	ELISA	UCL (P=0,95) \geq 1,0 RP \geq 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBD
	Proteína recombinante NadA		UCL (P=0,95) \geq 1,0 RP \geq 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBD
	Proteína recombinante de fusión fHbp		UCL (P=0,95) \geq 1,0 RP \geq 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBD
	Vesículas de la membrana externa (OMV)	ELISA	UCL (P=0,95) \geq 1,0 RP \geq 0,5	R	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBT	TBD
Esterilidad	Inoculación Directa	Estéril	R	-	-	-	-	TBT	-	TBT	TBT	

ELISA: Enzimoimmunoensayo; IU: Unidades Internacionales; LAL: Lisado de Amebocitos de Limulus; OMV: Vesículas de la Membrana Externa; R: Los resultados informados son de liberación; rp: proteína recombinante; RP: Potencia Relativa;

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14849

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

