

#### 4.5.3 DE acuerdo con USP/CFR

- La variación negativa de temperatura se considera como aumento 0 (cero) y se registra como 0,00.
- La prueba resulta positiva cuando ningún conejo de la terna muestra un aumento superior o igual a los 0,5° C.
- La prueba se realiza en 3 conejos, en el caso de que uno o más animales muestren un aumento de la temperatura igual o mayor a los 0,5° C, se lo puede continuar utilizando otros 5 conejos.
- La prueba resulta positiva si no más de 3 conejos sobre 8 testados dan una respuesta individual de 0,5° C o más y si la suma de las ocho respuestas no supera los 3,3° C (USP)
- La prueba resulta positiva si no más de 3 conejos sobre 8 testados dan una respuesta individual de 0,6° C o más y si la suma de las ocho respuestas no supera los 3,7° C (CFR)

#### 4.5.4 Confección del registro de uso de los conejos

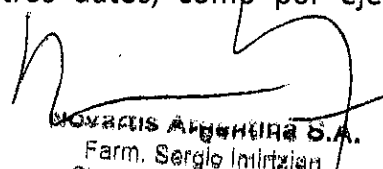
Cada página del registro (ver adjunto N° 3) se compone de una hoja izquierda y una hoja derecha, divididas en celdas compuestas por la combinación de columnas y líneas. En cada página se pueden registrar sólo conejos pertenecientes a un solo lote. En el caso en que una página no sea suficiente para el registro de todas las pruebas de un lote de animales, es posible continuar el registro en otra, colocando en el margen superior derecho la referencia que indica la relación entre las dos o más páginas.

En las celdas de la columna 1 y 2 se registran respectivamente el N° correlativo del conejo, escrito en el pabellón de la oreja por los operadores ARC, y el N° de tatuaje colocado por el proveedor.

En las celdas de la columna en la que se indica la fecha de la prueba (todas las columnas con N° impares, de la N° 3 en adelante) se registra, para cada conejo, el resultado utilizando las abreviaturas indicadas en el glosario (ver punto 2.1). Por ejemplo, en el caso en que la selección realizada sobre un animal haya resultado positiva, la celda debe ser completada con la leyenda SCROK, etc.

En las celdas de las columnas "Notas", (todas las columnas con N° pares, a partir de la N° 4 en adelante) pueden ser completadas por los operadores ya sea con observaciones referidas a cada uno de los animales o con otros datos, como por ejemplo el peso corpóreo, etc.

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

  
NOVARTIS ARGENTINA S.A.  
Farm. Sergio Intertzián  
Gte. de Asesoría Regulatoria  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





Método Analítico



Confidencial

Código Interno: CQS 07.034

Nº: SOP 201796-33

En la hoja derecha se colocan como encabezado de la página, el lote de los conejos, la fecha de entrega (la misma indicada en los registros de entrega de los animales, empleados en los establecimientos Novartis) y el N° de página del registro, al pie de página, la leyenda y la firma del responsable que controla la correcta confección.

#### 4.6 Medidas de Seguridad

El personal debe someterse a las disposiciones dictadas por el Decreto Legislativo 81/2008 texto unificado y sucesivas modificaciones y complementos y a las normas vinculadas al uso de animales de laboratorio.

#### 4.7 Consideraciones sobre el Ambiente

No aplicable

#### 4.8 Documentación

No aplicable


### 5. Procedimientos relacionados / bibliografía

- Farmacopea europea edición vigente
- USP edición vigente
- 21 CFR (4-1-02) cap. 610.13
- SOP 236619

### 5. Adjuntos

- 1: Tabla dosis inoculación – diluciones
- 2: Formulario de registro de las pruebas, como ejemplo
- 3: Registro de los conejos utilizados (Ejemplo de registro de conejos utilizados)
- 4: Formulario de registro de la prueba referida al producto Encepur / Botulino (Marburg)
- 5: Formulario de preparación / dilución de muestras Men-B Nueva Generación 741  
321

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


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

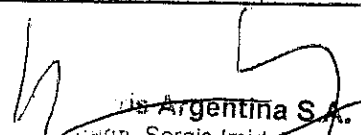
Página 13 de 27



TABLA DE SOLUCIONES DE PRODUCTOS NOVARTIS de acuerdo a la FE

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS O CONCLUSIÓN FINAL	Dosis de inoculación por Kg conejo (ml)	Notas
CRM 197 PURIFICADO	Llevar el producto a la concentración de 5 mcg/ ml con Solución Fisiológica	1	
CRM-Men C Completamente Líquida	Cada frasco se diluye con Solución Fisiológica con el fin de obtener una solución a la concentración de 1 mcg/ ml	1	
DESTROSA MOHIDRATADA (producto en polvo)	Preparar una solución a la concentración de 5,5 g/ 100 de Agua para inyectables	10	
HIDROLIZADO DE CASEÍNA	El producto se inocular tal cual	0,5	
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO $Al(OH)_3$	Llevar el producto a la concentración de 0,167 mg/ ml con Solución Fisiológica. Llevar el producto a la concentración de 1 mg/ ml con Solución Fisiológica. Diluir la solución obtenida 1/6 siempre con Solución Fisiológica	3	
KANAMICINA SULFATO ÁCIDO	Preparar una solución a la concentración de 10 mg/ ml en agua destilada	1	
OMV NZ	Llevar el producto a la concentración de 0,071 mcg/ ml Solución 1/700	3	
Men ACWY liófilo + Men B recombinante	Reconstituir 1 frasco de Men ACWY liófilo con 1 frasco de Men B. Realizar la disolución 1/5600 de solución fisiológica	3	Ver RT 08/296
Men ACWY liófilo	Reconstituir 1 frasco de Men ACWY con 1 ml de solución fisiológica. Diluir luego la solución en fisiológica 1/12 = sol. A 3,34 mcg/ ml	3	
Men CCWY (Men A liófilo a 10 mcg) (Men CWY a 5 mcg)	Reconstituir 1 frasco de Men A con 2 frascos de Men CWY. Diluir la solución obtenida 1/12 = sol. A 3,34 mcg/ ml	3	Ver CQS 07.34 QR. 2 Rev.0

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

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





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión 0

SOP 201796 (CQS 07.034)

Pág. 2 de 4

**TABLA DE SOLUCIONES DE PRODUCTOS NOVARTIS de acuerdo a la FE**

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS O CONCLUSIÓN FINAL	Dosis de inoculación por Kg conejo (ml)	Notas
PJM 13.034 producto líquido en ampollas Al (OH) <sub>3</sub> experimental 1 mg/ ml	Llevar el producto a la concentración de 0,167 mg/ ml con Solución Fisiológica	3	
POLISACÁRIDO HIB INFLUENZA	Llevar el producto a la concentración de 1 mcg/ ml con Solución Fisiológica	1	
POLISACÁRIDOS MENINGOCOCCICOS TIPO A, TIPO C, TIPO Y, TIPO W 135	Llevar el producto a la concentración de 0,1 mcg/ ml con el solvente correspondiente	1	
POLISORBATO 80 (TWIN 80)	Llevar el producto a la concentración de 2 mg/ ml con Solución Fisiológica	5	
SOLUCIÓN FISIOLÓGICA	El producto se inocula tal cual	10	
T.B.E. ENCEPUR	El producto se inocula tal cual	0,5 (1 dosis)	
BOTULISMUS INMUNOSERUM (Suero inmunológico de Botulismo)	El producto se inocula tal cual	1	
Vaxem-Hib PRODUCTO LIQUIDO INTRODUCIDO	Llevar el producto a la concentración de 1 mcg/ ml con Solución Fisiológica	1	
Men B Nueva Generación 741 <sup>321</sup>	1) Para la preparación de varias formulaciones ver adjunto N° 6 2) Diluir la muestra 1/ 5600 con OMV 3) Diluir la muestra 1/ 700 sin OMV	3	
Staphylococcus Aureus	Llevar el producto a la concentración final de 1 mcg/ ml con su diluyente específico, partiendo de una concentración inicial de alrededor de 173 mcg/ ml	1	Ver RC. 101443

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


  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imrltzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios/  
 Director Técnico - M.N. 11881  
 Apoderado



**TABLA DE SOLUCIONES DE PRODUCTOS NOVARTIS de acuerdo a la CFR/USP**

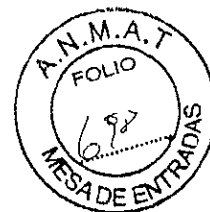
DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS O CONCLUSIÓN FINAL	Dosis de inoculación por Kg conejo (ml)	Notas
CRM 197 PURIFICADO	Llevar el producto a la concentración de 1,67 mcg/ ml con Solución Fisiológica	3	
CRM-Men C Completamente Líquida	Cada frasco se diluye con Solución Fisiológica con el fin de obtener una solución a la concentración de 0,34 mcg/ ml	3	
DESTROSA MONOHIDRATADA (producto en polvo)	Solución a la concentración de 5,5 g/ 100 de Agua para inyectables	10	
HIDRÓXIDO DE ALUMINIO Al (OH) <sub>3</sub>	Llevar el producto a la concentración de 0,167 mg/ ml con Solución Fisiológica. Llevar el producto a la concentración de 1 mg/ ml con Solución Fisiológica. Diluir la solución obtenida 1/6 siempre con Solución Fisiológica	3	
KANAMICINA SULFATO ÁCIDO	Preparar una solución a la concentración de 3,34 mg/ ml en agua destilada	3	
Men CCWY (Men A liófilo a 10 mcg) (Men CWY a 5 mcg)	Reconstituir 1 frasco de Men A con 2 frascos de Men CWY. Diluir la solución obtenida 1/12 = sol. A 3,34 mcg/ ml	3	Ver CQS 07.34 QR. 2 Rev.0
Men ACWY liófilo	Reconstituir 1 frasco de Men ACWY con 1 ml de solución fisiológica. Diluir luego la solución en fisiológica 1/12 = sol. A 3,34 mcg/ ml	3	
Men ACWY liófilo + Men B recombinante	Reconstituir 1 frasco de Men ACWY liófilo con 1 frasco de Men B. Realizar la disolución 1/700 de solución fisiológica	3	Pruebas realizadas para estudios clínicos o para desarrollo de producto
Men B Trivalente	Diluir la muestra 1/700	3	Pruebas realizadas para estudios clínicos o para desarrollo de producto
Men B + ¼ OMV	Men B. Diluir la muestra 1/700, inocular en conejos vírgenes después de dos pruebas previas con solución fisiológica	3	Pruebas realizadas para estudios clínicos o para desarrollo de producto; para doble selección ver CR220431
Men ACWY liófilo + Men B + ¼ OMV	Reconstituir 1 frasco de Men ACWY liófilo con 1 frasco de Men B. Diluir la solución 1/700	3	Pruebas realizadas para estudios clínicos o para desarrollo de producto
Bexsero (4CMenB) Fase MNNZ_050 Fase MNNZ_020_ST Fase MNNZ_225	Diluir la muestra 1/700, inocular en conejos vírgenes después de dos pruebas previas con solución fisiológica	3	Ver RT 283749 y RC 124538. Ver RT 293579 y CR 176338. Ver CR 214586

  
**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

Página 16 de 27





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión 0

SOP 201796 (CQS 07.034)

Pág. 4 de 4

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS O CONCLUSIÓN FINAL	Dosis de inoculación por Kg conejo (ml)	Notas
Oligosacáridos Men C	Llevar el Producto a la concentración de 0,34 mcg/ ml con Solución Fisiológica	3	
OMV NZ	Llevar el producto a la concentración de 0,071 mg/ ml. Disolución 1/700	3	
PJM 13.034 producto líquido introducido Al (OH) <sub>3</sub> experimental 1 mg/ ml	Llevar el producto a la concentración de 0,167 mcg/ ml con solución fisiológica	3	
POLISORBATO 80 (TWIN 80)	Llevar el producto a la concentración de 2 mg/ ml con Solución Fisiológica	5	
SOLUCIÓN FISIOLÓGICA	El producto se inocula tal cual	10	
T.B.E. ENCEPUR	El producto se diluye 1/6	3	
Vaxem-Hib PRODUCTO LIQUIDO INTRODUCIDO	Llevar el producto a la concentración de 0,34 mcg/ ml con Solución Fisiológica	3	
Vacuna contra GBS	Concentración equivalente a 0,1 mcg / Kg / conejo	1	
Men B Nueva Generación 741 321	1) Para la preparación de varias formulaciones ver adjunto N° 6 2) Diluir la muestra 1/5600 con OMV 3) Diluir la muestra 1/700 sin OMV	3	

La prueba puede realizarse aún sobre otros productos de investigación y desarrollo, de experimentación clínica, sobre productos obsoletos o no incluidos en la especificación QC siempre que las modalidades de preparación y la cantidad a inocular hayan sido indicadas en la Farmacopea Europea o en otras publicaciones adjuntas a la solicitud de ejecución de la prueba. En los casos en que el producto no esté incluido en la tabla el operador debe verificar las modalidades de preparación y la cantidad a inocular directamente en la farmacopea de referencia y utilizando las indicaciones finales detalladas en el informe de calificación de la prueba específica.

En el caso de los productos para los que existe una preparación y una cantidad específica a inocular en farmacopea, informe de calificación u otras directivas internacionales es necesaria la calificación antes de realizar la prueba.

Leyenda: mcg = µg = Microgramos / gr = gramos / ml = mililitros / Kg = kilogramos

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imizterri  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11321  
Apoderado

Página 17 de 27





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 2

Versión 0

SOP 201796 (CQS 07.034)

Pág. 1 de 2

Formulario de registro de las pruebas

Novartis

Adjunto N° 2 SOP N° 201796 (CQS 07.034) página 1 de 2

Determinación de los pirógenos en las materias primas, en los productos semielaborados y terminados

(A cargo de CQSE)	INFORME DE ANÁLISIS
	N° de análisis: _____

Fecha de inicio del control \_\_\_\_\_

El producto controlado resultó:

Según FE BUENO  MALO  NA

Según USP BUENO  MALO  NA

Comentarios: Aumento de temperatura en \_\_\_\_\_ conejos: .....

.....

.....

Análisis válido SI  NO  N.A.

Adjuntos: N° \_\_\_\_\_ N.A.

Resultado incluido en las especificaciones → SI  NO  N.A.

OOS  OOT  DR  N.A.

Elaborado por el analista ..... inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Comité de supervisión del análisis ..... inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

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  
Aprobado





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 2

Versión 0

SOP 201796 (CQS 07.034)

Pág. 2 de 2

Formulario de registro de las pruebas

(A cargo de CQSE)

CONEJOS LOTE: \_\_\_\_\_

Preparación del productos

Diluyente usado: \_\_\_\_\_ Lote: \_\_\_\_\_ NA

Productor: \_\_\_\_\_ Vencimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ NA

Concentración inicial de la muestra: \_\_\_\_\_ NA

Diluido a: \_\_\_\_\_ NA

Extracción muestra: \_\_\_\_\_ Extracción diluyente: \_\_\_\_\_ NA

Proceso de dilución: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ NA

Operador (fecha / inicial) /

Operador /es que realizó/aron la inoculación (fecha e inicial) /

Elaborado por el analista ..... inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Comité de supervisión del análisis inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

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

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





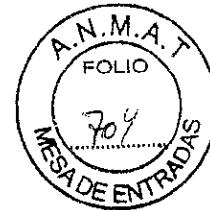












Método Analítico

Confidencial

Adjunto 4

Versión 0

SOP 201796 (CQS 07.034)

Pág. 1 de 2

### Formulario de registro de la prueba referida al producto Encepur / Botulino (Marburg)

Novartis

Determinación de los pirógenos en las materias primas, en los productos semielaborados y terminados

(A cargo de CQSE)	INFORME DE ANÁLISIS
	N° de análisis: _____

Fecha de inicio del control \_\_\_\_\_

El producto controlado resultó:  
 BUENO  MALO  NA

Comentarios: Aumento de temperatura en \_\_\_\_\_ conejos: .....

.....

.....

Análisis válido SI  NO  N.A.

Adjuntos: N° \_\_\_\_\_ N.A.

Resultado incluido en las especificaciones → SI  NO  N.A.

OOS  OOT  DR  N.A.

Elaborado por el analista ..... Inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

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

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

Página 23 de 27

