

Método Analítico



 **NOVARTIS**  
VACCINES AND  
DIAGNOSTICS

**Confidencial**

Comité de supervisión del análisis

inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152 Apoderado





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 4      Versión 0      SOP 201796 (CQS 07.034)      Pág. 2 de 2

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

Novartis

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

(A cargo de CQSE)

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

#### Preparación del productos

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

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

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

Notas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_


NA

Operador (fecha / inicial)      /

Producto inoculado en un volumen de 0,5 ml / Kg / conejo      SI       N.A.

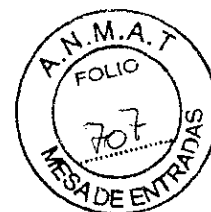
Operador que realizó la inoculación (fecha / inicial):      /

  
**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  
 -Apendice B-

Página 25 de 27





Método Analítico



**Confidencial**

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

**Adjunto 5      Versión 0      SOP 201796 (CQS 07.034)      Pág. 1 de 1**

Lote fase clínica I

**Preparación de las soluciones Men-B Nueva Generación**

Muestras:

- I. rMen-B Tetravalente Líquido + ¼ OMV + Al (OH)<sub>3</sub>
- II. rMen-B Trivalente Líquido + Al (OH)<sub>3</sub>
- III. rMen-B Trivalente Lio + MF59
- IV. rMen-B Trivalente Lio + IC31
- V. rMen-B Trivalente Líquido + IC31+ Al (OH)<sub>3</sub>

preparación de las muestras / Diluciones

**Muestra N° I (rMen-B 741 + ¼ OMV + Al (OH)<sub>3</sub>)**

- Una ampolla jeringa de Tetravalente + OMV + Al (OH)<sub>3</sub> = 0,6 ml en una ampolla de Trivalente 0,6 ml = 1,2; extraer 0,6 ml y agregar en una ampolla de Trivalente = Tot 1,2 rMen-B ¼ OMV

**Muestra N° II (rMen-B + Al (OH)<sub>3</sub>)**

- Ampolla completamente líquida con 0,6 ml de muestra

**Muestra N° III (rMen-B Lio + MF59)**

- Una ampolla de Trivalente Lio + 0,3 ml de Solución Fisiológica + 0,3 ml MF59 = 0,6 ml

**Muestra N° IV (rMen-B Lio + IC31)**

- Una ampolla de Trivalente Lio + 0,6 ml IC31 = 0,6 ml

**Muestra N° V (rMen-B completamente líquida + IC31) con Al (OH)<sub>3</sub>**

- Una ampolla de Trivalente completamente líquida + 0,6 ml IC31 = 1,2 ml

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

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





**NOVARTIS**  
VACCINES AND  
DIAGNOSTICS

Método Analítico

**Confidencial**

## Novartis

### Certificado para la aprobación de un documento controlado

Las personas cuyos datos se detallan a continuación aprobaron el presente documento para permitir el uso (la aprobación se realiza mediante firma electrónica en el sistema Atlas EDMS).

Nombre del Usuario: Ferri Fabrizio (ferrifa 1),  
Categoría: Laboratory System & Services Manager  
Fecha: martes 10 de septiembre de 2013, 13:31 GMT  
Significado: Aprobado por QA; asegura que el contenido del documento es fiel a la filosofía de calidad de Novartis.

---

---

Nombre del Usuario: Martelli, Marco (martema4)  
Categoría: AC Manager  
Fecha: martes 24 de septiembre de 2013, 13:27 GMT  
Significado: Aprobado por el Responsable de la Sección, asegura que las informaciones son técnicamente correctas.

---

---

La presente certificación sólo es válida se está acompañada por todas las páginas del documento al que se refiere

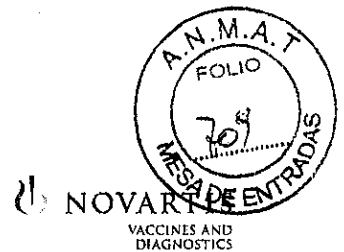
**Novartis Argentina S.A.**  
Dr. Lucio Jeronimo  
Director Técnico  
MN 14840

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

Página 27 de 27



Método Analítico



Confidencial

Atlas N°	305801 - 03	
Código interno	N/A	
Versión adjuntos	A	
Título:	Nueva SOP prueba de inmunogenicidad de la vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)	
Fecha de aplicación	Ver atributos de impresión	
DMW ID	53993548	
Secc.	Descripción de las modificaciones	Motivo de las modificaciones
4.4	Se agregan instrucciones sobre el control numérico de los animales y que las operaciones de sacrificio deben realizarse inmediatamente después del desangrado	Instrucciones detalladas como se solicita en el CAPA 248368
5	Se elimina la referencia a la SOP 301908	Referencia no necesaria en el procedimiento
5	Se agrega nueva SOP de referencia	SOP sin ninguna referencia

  
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





Método Analítico

Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

### 1. Introducción y objetivos

Brindar instrucciones para la ejecución del control de inmunogenicidad en ratones de la vacuna Bexsero (modelo PLAS) contra el Meningococo B Proteínas Recombinantes con OMV NZ

#### 1.1 Ámbito operativo

La prueba se realiza en los edificios N° 12A y N° 35 del departamento ARC

#### 1.2 Personal Encargado

El presente procedimiento será efectuado por el personal de la sección AE1 (ARC), cada una de las responsabilidades será reveladas por las iniciales / firmas colocadas en los formularios de registro de las pruebas y registros varios. Se debe consultar el archivo ubicado en el QA.

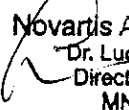
### 2. Abreviaturas y definiciones

- ip = intraperitoneal
- ml = mililitro
- mcl = microlitro
- mcg = microgramo
- mg = miligramo
- ARC = Centro de Recursos Animales
- AE1 = Experimentos Animales1
- QCIM = Laboratorio de calidad y Control Inmunológico
- N/A = no aplicable
- QA = Aseguramiento de la Calidad
- PFS = Jeringa pre llenada
- rP = proteína recombinante

### 3. Materiales y instrumentos

#### 3.1 Materias primas y materiales

- Pipetas tipo Gilson (200 mcl, 1 ml ) y los puntales correspondientes
- Probetas tipo Eppendorf de 0,5 ml y 1,5 ml
- Jeringas descartables estériles de 2,5 ml

  
Novartis Argentina S.A.  
Dr. Lucio Jeronic  
Director Técnico  
MN 44840

  
Novartis Argentina S.A. **Página 2 de 20**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apederado



**Confidencial**

**Código Interno: N/A**

**N°: 305801-03**

- Tubos Falcon de 15 y 50 ml (o equivalentes)
- Pipetas de 5, 10, 25 ml
- Matraces estériles de 250 ml tipo Corning
- Cepas de ratones CD1 hembras de 5-8 semanas de edad en el momento de la inoculación, proveniente del criadero Charles River o de otros proveedores calificados.

**3.2 Instrumentos**

- Centrífuga tipo "Megafuge" 1.0 Heraeus o equivalente
- Agitador magnético

**4. Instrucciones operativas**

**4.1 Preparación de Reactivos y Soluciones**

El material es preparado por TD-DP según las instrucciones detalladas en la Instrucción de trabajo N° 300787.

**Solución R1:** MenB placebo [Al(OH)<sub>3</sub> (3 mg/ ml ); NaCl (6,25 mg/ ml )

Sacarosa 2%, Histidina pH 6,5 (10 mM); Agua cantidad necesaria]

Conservar en el refrigerador a +2/ +8 ° C.

**Solución R2:** Solución fisiológica estéril (NaCl 9 mg/ ml)

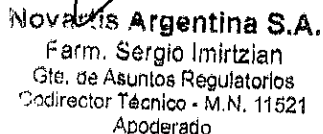
**Solución R3:** MenB placebo diluyente (R1) diluido 1:2,5 en R2 para obtener una concentración de Al(OH)<sub>3</sub> de 1,2 mg/ ml ).

Las dosis de MenB Diluyente (R1) se presentan en botellas de un solo uso y provistas de imán dentro de la botella. La botella debe ser conservada a una temperatura de 2-8° C hasta su uso.

Antes de proceder a su uso es necesario homogeneizar la solución y llevarla a una temperatura ambiente con el siguiente procedimiento:

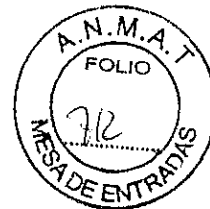
- Realizar en el envase una detallada inspección con el fin de verificar su integridad, la ausencia de cuerpos extraños y de anomalías en el sistema de cierre del envase.

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

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

Página 3 de 20





Método Analítico

Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

- Colocar la dosis aún cerrada de MenB Diluyente (R1) en el agitador magnético y accionar la agitación de forma que produzca una turbulencia estable y constante; mantener en agitación la dosis por al menos 15 minutos.
- Manteniendo en agitación abrir el envase y retirar MenB Diluyente (R1): el material debe ser mantenido en agitación constante aún durante las fases de extracción para evitar fenómenos de sedimentación.
- Después de extraer la cantidad necesaria de MenB Diluyente (R1) eliminar toda la dosis (botella y contenido).

La solución MenB placebo diluyente (R1) se diluye 1:2,5 en R2 (solución fisiológica) para tener una concentración final de  $Al(OH)_3$  de 1,2 mg/ ml .

Preparar bajo la campana la solución R3 en el momento del uso, mezclando la cantidad necesaria de MenB placebo diluyente (R1) y la solución R2 en un envase descartable estéril en cantidad necesaria para preparar la solución R3 en base a la cantidad de muestras que deben ser probadas, considerando un **exceso de volumen de por lo menos el 20%**. Para una sección analítica de tres lotes a testear y el lote de referencia preparar los siguientes volúmenes:

100 ml R1 + 150 ml R2 = 250 ml de R3

Homogeneizar bien antes del uso y antes de cada extracción, invirtiendo manualmente el envase por al menos 4/5 veces y pipetear al menos 4/5 veces dentro de la probeta.

#### 4.2 Preparación de Estándares (o Referencias)

El estándar Men B tetravalente lote 112801 llega en forma líquida a la concentración 100 mcg/ ml de cada una de las proteínas recombinantes y 50 mcg/ ml OMV NZ.

La preparación ocurre junto con las muestras a testear según las indicaciones detalladas a continuación.

Para cada lote preparar seis tubos de 15 ml numerados de 1 a 6 (correspondientes a seis disoluciones de vacuna). Distribuir la solución R2 en todos los tubos numerados 1 y la solución R3 en todos los tubos numerados de 2 a 6 según el esquema que se detalla a continuación (como ejemplo de una sección analítica con 5 lotes de prueba y de referencia) antes de realizar las disoluciones de las vacunas:

  
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





Método Analítico



Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

	Disolución 1	Disolución 2	Disolución 3	Disolución 4	Disolución 5	Disolución 6
Muestra 1	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3
Muestra 2	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3
Muestra 3	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3
Muestra 4	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3
Muestra 5	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3
Vacuna de referencia	3 ml vacuna + 4,5 ml R2	2 ml dil. 1 + 6 ml R3	2 ml dil. 2 + 6 ml R3	2 ml dil. 3 + 6 ml R3	2 ml dil. 4 + 6 ml R3	2 ml dil. 5 + 6 ml R3

Para cada sección analítica el orden de los lotes deberá ser al azar en forma casual haciendo que la Vacuna de Referencia no sea nunca la primera, en la segunda o en la anteúltima y en la última posición y entre el tiempo 0 y el tiempo 21 el orden de preparación haya sido invertido como en el ejemplo:

Preparación al azar

Orden	Día 0	Día 21
1		
2		
3	Referencia	Muestra 4
4	Muestra 4	Referencia
5		
6		

El material a inocular se prepara según las siguientes indicaciones:

Vacuna sin diluir: Para un grupo de 8 ratones se obtienen alrededor de 8 PFS en un tubo de 15 ml: Invertir manualmente de abajo hacia arriba y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces cada una de las PFS antes de pasar la vacuna al tubo.

Mezclar la muestra con la pipeta antes de extraer la muestra para la disolución sucesiva.

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

Novartis Argentina S.A. página 5 de 20  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





Método Analítico

Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

**Disolución 1** (vacuna diluida 1/2,5 en solución R2): transferir 3 ml de vacuna sin diluir en un tubo que contenga 4,5 ml de solución R2. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

**Disolución 2** (vacuna diluida 1/10 en solución R3): transferir 2 ml de la disolución 1 en un tubo que contenga 6 ml de solución R3. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

**Disolución 3** (vacuna diluida 1/40 en solución R3): transferir 2 ml de la solución 2 en un tubo que contenga 6 ml de solución R3. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

**Disolución 4** (vacuna diluida 1/160 en solución R3): transferir 2 ml de la disolución 3 en un tubo que contenga 6 ml de solución R3. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

**Disolución 5** (vacuna diluida 1/640 en solución R3): transferir 2 ml de disolución 4 en un tubo que contenga 6 ml de solución R3. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

**Disolución 6** (vacuna diluida 1/2560 en solución R3): transferir 2 ml de disolución 5 en un tubo que contenga 6 ml de solución R3. Mezclar la muestra con la pipeta usada para la extracción 1-2 veces. Invertir de manera manual de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces la muestra antes de la sucesiva extracción.

Para adecuar la preparación al estándar hacer referencia al adjunto 2 del presente procedimiento.

#### 4.3 Preparación de las muestras

Las vacunas de prueba Men B tetravalente llegan en forma líquida a la concentración de 100 mcg/ ml de cada una de las proteínas recombinantes y 50 mcg/ ml OMV NZ.

La preparación se realiza junto a la referencia que debe ser testeada de acuerdo a las indicaciones transcritas en el párrafo 4.2.

Para adecuar la preparación al estándar hacer referencia al adjunto 2 del presente procedimiento.

Las soluciones de la vacuna estándar y muestra deben ser preparadas en el momento de su uso.

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

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

Página 6 de 20





Método Analítico

Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

En paralelo se utiliza un control negativo, formado por solución fisiológica.

#### 4.4 Método operativo

##### Preparación de los animales

La prueba de inmunogenicidad de las vacunas Bexsero se realiza en animales provenientes de criaderos calificados después de un período de cuarentena / climatización. Los animales (ver párrafo 3.1) se dividen en grupos de 8 ratones / jaula / grupo para cada muestra que se debe inocular. 5 ratones de control se tratan con solución fisiológica (control negativo).

Los operadores que siguen el presente procedimiento deben realizar un control numérico minucioso en los animales, en relación al cambio de jaula y/o inmediatamente, con posterioridad al mismo.

##### Procedimiento de ejecución de la prueba

Todos los ratones se identifican como se describe en la SOP 284264.

La inoculación de la muestra, del estándar o del grupo de control se realiza con jeringas descartables de 2,5 ml por vía intraperitoneal a razón de 0,5 ml / animal. Ya sea la vacuna de referencia como la vacuna de muestra se diluyen como se describe en el párrafo 4.2 y 4.3. y las siguientes disoluciones se utilizarán para inmunizar:

##### BEXSERO

- Disolución 1 : 20 µg/ ratón de rP y 10 µg/ ratón de OMV NZ
- Disolución 2 : 5 µg/ ratón de rP y 2,5 µg/ ratón de OMV NZ
- Disolución 3 : 1,25 µg/ ratón de rP y 0,625 µg/ ratón de OMV NZ
- Disolución 4 : 0,313 µg/ ratón de rP y 0,156 µg/ ratón de OMV NZ
- Disolución 5 : 0,078 µg/ ratón de rP y 0,039 µg/ ratón de OMV NZ
- Disolución 6 : 0,020 µg/ ratón de rP y 0,010 µg/ ratón de OMV NZ

**IMPORTANTE:** después de realizar la disolución N° 3, eliminar las disoluciones 1 y 2. Inocular los animales con la disolución 3 a la disolución 6 como se indica en el adjunto 2 del presente procedimiento.

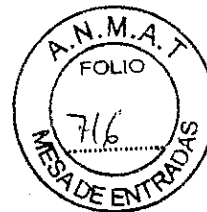
Todas las muestras, antes ser extraídas con la jeringa para la inoculación, deben agitarse manualmente invirtiendo el tubo de arriba hacia abajo y viceversa por un mínimo de 3 veces y un máximo de 5 veces para garantizar la homogeneidad del producto en el momento de la inoculación.

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  
Apostado

Página 7 de 20





Método Analítico



Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

Los animales se inoculan en los días 0 y 21. La aplicación de las inmunizaciones la realizan dos operadores disponiendo el orden de las muestras en forma casual según el siguiente esquema que se brinda como ejemplo:

Inoculación al azar

Orden	Día 0	Día 21
1		
2		
3	Referencia	Muestra 4
4	Muestra 4	Referencia
5		
6		

Para cada sección analítica el orden de los lotes deberá ser al azar en forma casual haciendo que la Vacuna de Referencia no sea nunca la primera, ni la segunda o en la anteúltima y en la última posición y entre el tiempo 0 y el tiempo 21 el orden de preparación haya sido invertido como en el ejemplo:

El día 0

Operador 1: inocula las disoluciones 3, 5 de cada muestra y estándar.

Operador 2: inocula las disoluciones 4, 6 de cada muestra y estándar.

El día 21

Operador 1: inocula las disoluciones 4, 6 de cada muestra y estándar.

Operador 2: inocula las disoluciones 3, 5 de cada muestra y estándar.

En lo posible los operadores 1 y 2 deben ser mantenidos por la duración de la prueba ya sea en la sección el día 0 como en la sección del día 21.

A continuación se realiza el desangrado final el día 34 -36.}

Las operaciones de sacrificio deberán ser realizadas por el personal de AE1 inmediatamente después del desangrado siguiendo la SOP 236761.

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

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



Método Analítico

Confidencial

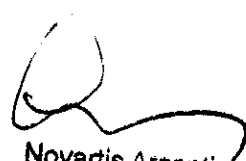
Código Interno: N/A

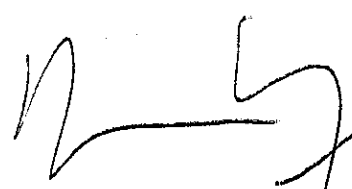
Nº: 305801-03

Las muestras de sangre se preparan de acuerdo a la SOP 220786 (Extracción de sangre y preparación de los sueros) y el suero se envía al laboratorio competente (ejemplo QCFLU). Dicho procedimiento se realiza 2 veces en dos secciones analíticas distintas para cada lote de Bexsero.

A continuación, el organigrama de la ejecución de la prueba:



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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aptoderado  
Página 9 de 20





Método Analítico



Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

**Preparación animales**  
8 ratones / jaula / grupo para cada disolución de la muestra, 8 ratones / jaula / grupo para cada disolución del estándar, 5 ratones para el control negativo (NaCl)



**Preparación animales**  
Muestras a inocular una vez diluidas en un placebo 0,5 ml / ip/ animal



**Día 0**  
Primera inmunización



**Día 21**  
Segunda inmunización



**Día 34 - 36**  
Desangrado final



**Preparación de sueros.**  
Ver SOP 220786

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

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

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



**Confidencial**

**Código Interno: N/A**

**N°: 305801-03**

**4.4 Criterio de Validez del Análisis / Evaluación de los Resultados**

Todos los animales deben encontrarse en buenas condiciones de salud durante todo el período de la prueba en relación con el tratamiento recibido. En caso de muertos o síntomas clínicos directamente vinculados al suministro del producto (ejemplo: ascitis o muerte post inoculación) se invalida la prueba y se debe llevar a cabo una detallada investigación antes de proceder a una nueva inmunización.

Eventuales muertes o síntomas no atribuibles a la prueba deben ser detallados en el formulario de análisis y no deben ser superiores al 5% de los lotes sujetos a la inoculación en ese esquema. En el caso en que se detecten muertes o síntomas clínicos superiores al 5%, la prueba resulta inválida y se debe llevar a cabo una detallada investigación antes de proceder a una nueva inmunización de acuerdo a la SOP 200006. Por cualquier síntoma de enfermedad detectado, el animal es puesto en observación y se comunica al Responsable del Bienestar animal, al Responsable del Departamento y/o al Supervisor.

En caso de volverse a realizar la prueba, ver SOP 236440, Repetición de la prueba para los controles en vivo sobre prueba de actividad y de inmunogenicidad.

**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

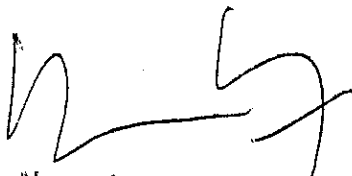
**4.8 Documentación**

No aplicable

**5. Procedimientos relacionados / bibliografía**

- SOP 284264
- SOP 220786
- SOP 236440
- WI 300787
- SOP 236761

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

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





**NOVARTIS**  
VACCINES AND  
DIAGNOSTICS

Método Analítico

Confidencial

Código Interno: N/A

Nº: 305801-03

### 5. Adjuntos

- N° 1 Formulario de análisis de la prueba de inmunogenicidad para vacuna Bexsero modelo PLAS (como ejemplo)
- N° 2 Esquema de inmunizaciones (como ejemplo)

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apedera00





Método Analítico

Confidencial

Adjunto 1

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 1 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 1 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Formulario para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de COSE)	INFORME DE ANÁLISIS
	<p>SOP n° 305081      Rev. N° _____</p> <p>N° de análisis: ____ / ____</p>

Fecha de inicio del control \_\_\_\_\_ → Fecha de finalización del control \_\_\_\_\_

---

Inmunizaciones y sangrados realizados → SI     NO     N.A.

Comentarios:    N.A.

.....

.....

.....

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 Jeronimo  
 Director Técnico  
 MN 14840

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





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 2 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 2 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Fórmula para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de CQSE)

Ratones lote; \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ semanas cepa \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Edificio: \_\_\_\_\_

	Ratones N°	Box N°	1ª Inmun. 0 días	2ª Inmun. 21 días	Desangrado. 34/36 días	Cant. Ratones desangrado	Observaciones
			Inicial operador	Inicial operador	Inicial operador		
Muestra (Disol. 3)							
Muestra (Disol. 4)							
Muestra (Sol. 5)							
Muestra (Disol. 6)							
Estándar (Disol. 3)							
Estándar (Disol. 4)							
Estándar (Disol. 5)							
Estándar (Disol. 6)							

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

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

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

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

