



kinetics in B40 is not necessary. The overall effectiveness of the inactivation was demonstrated during the process validation study in 2008, and this is considered sufficient along with the routine inactivation controls which are in place for every batch of OMV drug substance produced.

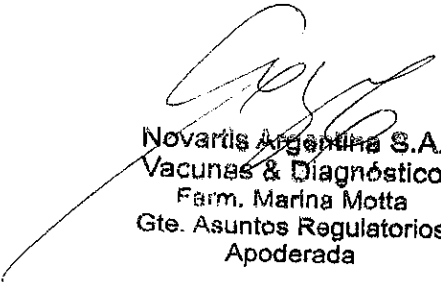
5. ALLEGATI (Attachments)

N/A

Printed: 12 Sep 2014 14:50 GMT

Doc #: 320441; Ver: 1; Legacy #: N/A; Effective Date: 12 Sep 2014

CONFIDENTIAL


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Dr. Luis J. J. J. J.
Director Técnico
MN 14840



Novartis

**Controlled Document Approval Certificate /
Freigabenachweis kontrolliertes Dokument /
Certificazione per l'approvazione di un documento controllato**

The individuals listed have approved this document for implementation using an electronic signature in the Atlas EDMS. / Die aufgeführten Personen haben durch ihre elektronische Unterschrift, dieses Dokument im Atlas EDMS genehmigt. / Le persone sotto riportate hanno approvato questo documento per consentirne l'utilizzo (l'approvazione avviene mediante firma elettronica su sistema Atlas EDMS).

UserName: Hunley, Christopher (hunlech1)

Title: Primary Site Validation Head

Date: Thursday, 11 September 2014, 16:43 GMT

Meaning: Approved by Document Owner; responsible and accountable for the content of the document. /

Genehmigung zum Einzug durch Dokumenteninhaber; zuständig und verantwortlich für den Dokumenteninhalt. / Approvato dal Responsabile del Reparto; assicura che le informazioni siano tecnicamente corrette.

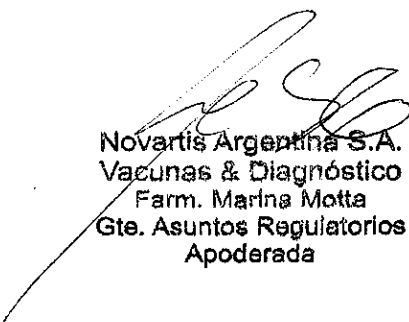
=====
UserName: Ringressi, Andrea (ringran1)

Title: Product Assurance OMV Manager

Date: Thursday, 11 September 2014, 17:20 GMT

Meaning: Approved by QA; responsible for compliance with internal and external requirements. /Genehmigung durch Qualitätssicherung; verantwortlich für die Übereinstimmung mit internen/externen

Qualitätsanforderungen. / Approvato da QA; assicura che il contenuto del documento sia coerente con la filosofia di qualità Novartis.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

This signature certificate is only valid when accompanied by all the pages of the document. /

Dieser Nachweis ist nur zusammen mit allen Seiten des Dokumentes gültig. /

La presente certificazione è valida solamente se accompagnata da tutte le pagine del documento cui si riferisce

Informe Técnico / Evaluación de riesgo

Documento N°: 320441-01

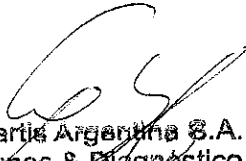
Documento N°

Título: Informe de resumen para estudios de inactivación
realizados para el proceso de elaboración de OMV

ID de referencia DMW 66549147

Reemplaza versión No corresponde

Motivo para la revisión No corresponde


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Ste. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

CONFIDENCIAL

Página 1 de 19

CONF. 04/07/11, VER. 1, P. 1. CANTONERO 14/07, 1. CANTONERO 14/07/11



1. PROPÓSITO

El objetivo de este documento es resumir los estudios realizados para demostrar la eficacia de la etapa de inactivación para el proceso de elaboración a granel de OMV. El informe incluye estudios realizados a escala completa en el Edificio 11 (Siena) y Edificio 40 (Rosia), así como un estudio de robustez llevado a cabo a escala de laboratorio. Este documento recopila y resume los datos pertinentes registrados en informes separados de los estudios realizados.

El objetivo de este documento es resumir que la inactivación de *N. meningitidis* Tipo B cepa Nueva Zelanda, después del agregado de Tampón A1, se lleva a cabo de una manera consistente, robusta y reproducible y que el proceso es capaz de elaborar productos que están consistentemente en cumplimiento con la especificación de liberación.

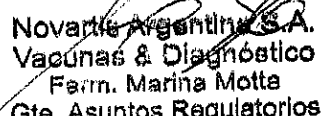
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 Proceso de elaboración de OMV

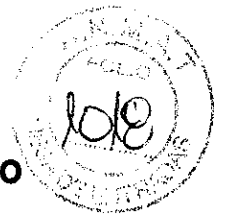
El granel de OMV concentrado es una suspensión coloidal estable que consiste de pequeñas vesículas esféricas membranosas en las que la composición del antígeno complejo nativo de la superficie subcapsular de la célula de *N. meningitidis* serogrupo B está altamente conservada. Como resultado, OMV contiene las proteínas más abundantes de la membrana externa (PorA y PorB son los componentes principales), algunas proteínas minoritarias, y también pequeñas cantidades de LPS. El proceso de elaboración de OMV se lleva a cabo actualmente en el Edificio 11 en Siena y en el Edificio 40, en Rosia.

El proceso de elaboración del principio activo de OMV consta de las siguientes fases:

- Preparación de un inóculo
- Cultivo de fermentación de *N. meningitidis*
- Concentración e inactivación


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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



- Centrifugación de alta velocidad con recuperación del sobrenadante
- Concentración y diafiltración
- Centrifugación a alta velocidad y la recuperación del sedimento
- Resuspensión del sedimento y sonicación
- Filtración estéril

2.2 Descripción de la fase de inactivación

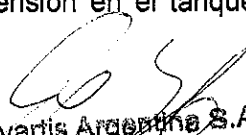
La concentración y la inactivación se llevan a cabo en un sistema cerrado de ultrafiltración (UF). El producto se transfiere desde el fermentador, dentro de un sistema cerrado, hacia el sistema de UF, donde éste se concentra no más de (NMT) 25 veces bajo condiciones controladas de temperatura, agitación y presión. El proceso de concentración se detiene cuando el retentato alcanza el objetivo de 17 ± 1 Kg en Siena (Edificio 11) o 22 ± 1 Kg en Rosia (Edificio 40).


Una cantidad suficiente de tampón A (tampón Tris-EDTA) se añade al concentrado con el fin de alcanzar un valor de pH de $8,6 \pm 0,2$ y esto se recircula durante no menos de (NLT) 20 minutos.

Con el fin de inactivar *N. meningitidis* y extraer OMV, se calcula una cantidad de Tampón A1 (tampón Tris-EDTA que contiene 10% de desoxicolato de sodio (DOC) como agente de inactivación) y se añade al sistema de UF con el fin de obtener una concentración de DOC de 0,5% en la suspensión bacteriana después del agregado de tampón A. La fórmula aplicada para el cálculo se proporciona a continuación:

$$[(\text{Peso de concentrado (kg)} + \text{Peso de Tampón A (kg)}) / 20 = \text{Peso de Tampón A1 (kg)}$$

Después del agregado de Buffer A1, la suspensión se recircula de el sistema de UF durante no menos de 30 minutos. El retentato inactivado se transfiere luego a un recipiente de acero inoxidable esterilizado por separado. El sistema de UF se enjuaga con Tampón A y éste se añade a continuación al tanque de recolección. La suspensión en el tanque de recolección se agita y se toman muestras para


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marine Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

100

Tabla 1. Resumen de estudios de inactivación realizados para OMV

| Referencia de documento | Descripción | Lotes asociados | Período de ejecución | Escala completa o escala de lab. |
|--|--|--|----------------------|---|
| Validación completa del proceso OMVZ/028/11/PVR/00 | Estudio completo de validación de proceso de elaboración de OMV | 02-001 02-002 02-003 02-004 02-007 02-008 02-009 02-010 02-011 02-012 | Marzo a junio 2007 | Escala completa (Fermentación de de 350 litros) |
| Validación de la cinética de inactivación OMVZ/028/11/PVR/02-01 | Validación específica para verificar que la cinética de inactivación es consistente y reproducible | 02-010 02-011 02-012 | Mayo a junio 2007 | Escala completa (Fermentación de de 350 litros) |
| Estudio de robustez de la cinética de inactivación TR 250708-01 | Estudio a escala de laboratorio para demostrar robustez de la inactivación al variar el tiempo y la concentración del agente de inactivación | MEB-TRUN02 MEB-TRUN03 | Febrero 2008 | Escala de laboratorio (placas de cultivo) |
| Validación de proceso completo (Suite A de E40) OMVZ/028/40/PVR/03-01 | Estudio de validación de elaboración de proceso completo de elaboración | 01-1201 01-1202 01-1203 01-1204 01-1205 | Abril a mayo 2008 | Escala completa (Fermentación de de 450 litros) |

2.4 Enfoque de validación

El objetivo de la validación del proceso es establecer y documentar que cuando el proceso de elaboración opera dentro de los parámetros establecidos puede desempeñarse de manera eficaz y reproducible para elaborar un producto que cumple sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

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



La validación de las utilidades y del equipo que intervienen en el proceso de elaboración del principio activo OMV fue ejecutada antes del inicio de los estudios de validación estudios de acuerdo con los planes maestros de validación pertinentes (VMP).

Los métodos analíticos validados, se utilizaron en el proceso y las pruebas de liberación para cada uno de los estudios realizados.

Tabla 2. Resumen de planes maestros de validación para OMV

| VMP | OMV E40 (suite A) | OMV E11 |
|--------------|----------------------|--------------|
| Calificación | Atlas 274109 | Atlas 271498 |
| Limpieza | Atlas 277809 | Atlas 272300 |
| Proceso | Atlas 279237 | |
| Analítico | Atlas 368286 | |

3. Resultados

A continuación se describe cada estudio con un resumen del estudio, de los resultados, y las conclusiones.

3.1 Validación completa del proceso (Edificio 11) - OMVZ/028/11/PVR/00

3.1.1 Resumen

Durante el estudio de validación del proceso de elaboración de OMV en E11 (Siena), la fase de concentración e inactivación se validó según parámetros definidos del proceso, y se confirmó con los atributos de calidad relacionados. El estudio demostró que a lo largo de las 10 partidas ejecutadas, la etapa de inactivación se realizó de una manera consistente, e inactivó efectivamente a *N. meningitidis*.

3.1.2 Resultados

Los resultados de la validación para la etapa de concentración e inactivación de la validación del proceso del edificio 11 se proporcionan en la Tabla 3 a continuación.

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marifa Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

Tabla 3 Resultados de validación para la etapa de concentración e inactivación en Edificio 11

| Parámetro | Criterio de aceptación | Lote 02-001 | Lote 02-002 | Lote 02-003 | Lote 02-004 | Lote 02-007 | Lote 02-008 | Lote 02-009 | Lote 02-010 | Lote 02-011 | Lote 02-012 |
|--|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Parámetros del proceso | | | | | | | | | | | |
| Temperatura del cultivo ¹ | < 15°C | 7 - 12 | 8 - 12 | 8 - 12 | 9 - 11 | 6 - 8 | 8 - 10 | 6 - 8 | 7 - 11 | 8 - 9 | 6 - 14 |
| Masa de concentrado en el tanque de alimentación | 40 ± 2 Kg | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Ajuste de agitación en el tanque de alimentación | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Presión de alimentación | 0,5 ± 0,1 bar | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1,0 ² | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Masa de concentrado después de la segunda etapa de concentración | 17 ± 1 Kg ³ | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| pH del concentrado tras agregado de buffer A | 8,6 ± 0,2 | 8,5 ⁴ | 8,5 ⁴ | 8,4 ⁴ | 8,4 ⁴ | 8,4 ⁴ | 8,6 | 8,6 | 8,6 | 8,6 | 8,6 |
| Tiempo de recirculación del buffer A | 20 min ⁵ | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Cálculo de la cantidad (litros) de Buffer A1 a agregar | (Volumen de concentrado + volumen de buffer A)/20 | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho | Hecho |
| Presión de alimentación durante la inactivación | 1,0 bar ⁶ | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Tiempo de recirculación del buffer A1 | 30 min ⁷ | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Cantidad buffer A para el lavado final | 21 kg ⁸ | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |
| Tiempo de lavado | No menos de 10 min | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |

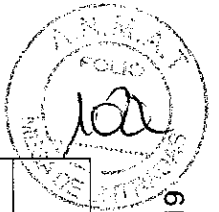
Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Doc # 125et14, Fecha de vigencia: 12Set14, # Patrimonio N/C, Fecha de vigencia: 12Set14

Novartis Argentina S.A.
Lucio Jerónimo
Director Técnico
C/MIN 1-880

CONFIDENCIAL

Página 7 de 19



Documento N°: 320441-01

| Parámetro | Criterio de aceptación | Lote 02-001 | Lote 02-002 | Lote 02-003 | Lote 02-004 | Lote 02-007 | Lote 02-008 | Lote 02-009 | Lote 02-010 | Lote 02-011 | Lote 02-012 |
|--|--|------------------|------------------|-------------------|--------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|-----------------------|
| Parámetros del proceso | | | | | | | | | | | |
| Carga biológica del agua de enjuague del ultrafiltro antes del uso ⁹ | < 10 UFC/ml | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | Sin datos ¹⁰ | Sin datos ¹⁰ | Sin datos ¹⁰ | 0 | 0 |
| Contenido de endotoxinas del agua de enjuague del ultrafiltro antes del uso ⁹ | < 0,25 UI/ml | <0,050 | <0,050 | <0,050 | <0,050 | <0,050 | Sin datos ¹⁰ | Sin datos ¹⁰ | Sin datos ¹⁰ | <0,050 | 0,55 ¹¹ |
| Presión en la línea del retentado ¹² | 0,1-0,2 bar | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Presión en la línea del permeado ¹² | 0,1-0,2 bar | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Cantidad de buffer A agregada | 2,905 – 10,135 litros | 16 ¹³ | 15 ¹³ | 19 ¹³ | 18,1 ¹³ | 17 ¹³ | 10,5 ¹³ | 10 | 8 | 10 | 10 |
| Cantidad de buffer A1 agregada | 0,71 – 0,79 litros | 1,7 | 1,6 | 1,8 ¹⁴ | 1,8 ¹⁴ | 1,7 | 1,4 | 1,4 | 1,3 | 1,4 | 1,4 |
| pH al final de la inactivación | 7,84 – 8,54 | 7,99 | 8,09 | 7,96 | 8,12 | 7,90 | 8,15 | 8,26 | 8,10 | 8,22 | 8,04 |
| Peso del material inactivado recolectado que incluye lavado | 35,219 – 53,501 kg | 55 ¹⁵ | 54 ¹⁵ | 58 ¹⁵ | 57 ¹⁵ | 54 ¹⁵ | 49 | 47 | 44 | 48 | 48 |
| Control de inactivación | Ausencia de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia | ausencia |
| Tiempo total de concentración e inactivación | 2,5 – 4,0 horas | 2h30min | 2h35min | 2h35min | 2h35min | 2h40min | 2h35min | 2h40min | 2h30min | 2h30min | 2h28min ¹⁶ |

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Eje. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Doc#: 320441, Ver. 1, # Patrimonio N/C, Fecha de vigencia: 12Set14

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Eje. Asuntos Regulatorios
CONFIDENCIAL

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

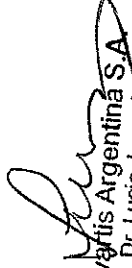


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

- ¹ Se informan el valor mínimo y máximo de temperatura durante la fase de concentración
- ² La presión de alimentación para Lote 02-007 estuvo fuera de rango durante la fase de concentración. Se estimó que este evento no tiene impacto sobre la integridad de la membrana de ultrafiltración y ningún impacto sobre la calidad del producto.
- ³ La masa de concentrado después de la segunda etapa de concentración se ha redefinido como el factor de concentración volumétrica (VFC) en un QRA posterior a la validación. Los datos de desarrollo del proceso apoyan un rango de 9-25 VFC, por lo que el rango se ha reevaluado como no más de 25 y ha sido puesto en práctica en la producción.
- ⁴ Los resultados para pH en lotes 02-001, 02-002, 02-003, 02-004 y 02-007 son informados para la integridad de la información, sin embargo, no se consideraran confiables debido a un problema con la sonda de pH. Se estimó que esta desviación no tiene impacto sobre la calidad del principio activo en base al pH máximo teórico alcanzado (El tampón A tiene un pH de 9) y todos los lotes afectados cumplieron las especificaciones en la fase final de la producción.
- ⁵ El tiempo de recirculación del tampón A ha sido reevaluado en un QRA posterior a la validación con un criterio de aceptación de no menos de 20 min. Los datos del desarrollo del proceso muestran que se requiere un mínimo de 10 min para mezclar adecuadamente la suspensión.
- ⁶ Se ha introducido un rango alrededor de la presión de alimentación objetivo durante la inactivación (1 bar \pm 0,2 bar) después de un QRA posterior a la validación.
- ⁷ El criterio de aceptación para el tiempo de recirculación del Tampón A1 se ha redefinido como no menos de 30 minutos en un QRA posterior a la validación.
- ⁸ El rango para el parámetro de proceso de cantidad de tampón A utilizado para el lavado final, se ha redefinido en un QRA posterior a la validación. El rango se define ahora como no menos de 2,5 Kg de tampón A por m2 de membrana y ha sido implementado en la producción.
- ⁹ Los controles de carga biológica y endotoxinas sobre el agua de enjuague del ultrafiltro fueron controles adicionales realizados sólo para apoyar la validación del proceso en el momento en que se realizó la validación. Actualmente la prueba de carga biológica se realiza de forma rutinaria durante la elaboración.
- ¹⁰ Después de la ejecución del lote 02 - 007, el estudio de validación del proceso se consideró completo en términos de ejecución, en espera de los resultados de las pruebas de control de calidad. Por esta razón, las muestras adicionales de VP para carga biológica y endotoxinas en el agua de enjuague de ultrafiltro no fueron tomadas para los lotes 02-008, 02-009 y 02-010. El muestreo se reanudó para lotes 02-011 y 02-012 cuando se determinó que se requerían datos adicionales para el estudio global de VP. Teniendo en cuenta el resultado positivo de las muestras ejecutadas para los otros lotes, con la excepción del lote 02- 012 y el número mayor de lotes, no se consideró que la falta del muestreo tuviera un impacto real en la validación del proceso.
- ¹¹ El resultado para la endotoxina en el agua de enjuague del ultrafiltro estuvo por encima del límite de aceptación para el lote 02-012. Una investigación concluyó que no hubo impacto en la calidad del granel de OMV sobre la base de una comparación de los datos de endotoxina en el concentrado de granel de OMV estéril final para el lote 02-012 y los lotes anteriores en que no se observó este resultado fuera de rango.
- ¹² Los datos informados para la presión en las líneas de relentato y permeado son los valores mínimos registrados durante el proceso de concentración del caldo de cultivo.
- ¹³ Datos fuera del rango de la cantidad de tampón A agregado en los lotes 02-001, 02-002, 02-003, 02-004, 02-007 y 02-008. Sirvase consultar la publicación con sonda de pH.
- ¹⁴ Datos fuera del rango de la cantidad de tampón A1 agregado en los lotes 02-003 y 02-004. Por favor, consulte la edición con sonda de pH.
- ¹⁵ Datos fuera del rango de la cantidad de peso del material recogido inactivado después del lavado de los lotes 02-001, 02-002, 02-003, 02-004 y 02-007. Sirvase consultar la publicación con sonda de pH.
- ¹⁶ Dato fuera de rango para el tiempo total de proceso de inactivación y concentración para el lote 02-012. Este parámetro no es crítico para la calidad del producto y sólo se utiliza para controlar la repetibilidad de esta fase del proceso. El tiempo para la recirculación del Buffer A1 es crítico y cumplió con los criterios de aceptación para todos los lotes. Por lo tanto, no se considera que la ligera reducción en el tiempo de proceso total para esta fase del proceso (2 minutos menos de lo previsto) afecte la consistencia del proceso.

Joc#: 320441, Ver. 1, # Patrimonio N/C, Fecha de vigencia: 12Set14

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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





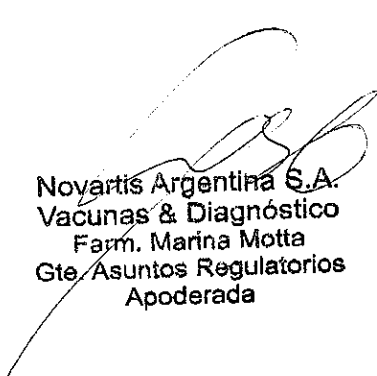
3.1.3 Conclusiones de la validación del proceso de Edificio 11

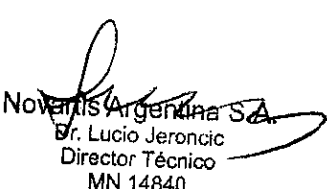
Se cumplieron los criterios de aceptación predeterminados para los parámetros del proceso para los 10 lotes incluidos en el estudio, con la excepción de los valores de pH del concentrado después del agregado de tampón A (los valores de pH de los lotes 02-001, 02-002, 02-003, 02-004 y 02-007 no fueron confiables) y la presión de alimentación durante la etapa de concentración para el lote 02-007 (fuera del rango de aceptación). Se cumplieron los criterios de aceptación predeterminados para todos los atributos críticos de calidad y las especificaciones de liberación para los 10 lotes incluidos en el estudio con la excepción del muestreo extra para carga biológica y endotoxinas del agua de enjuague del ultrafiltro antes de su uso (no se tomaron muestras para los lotes 02-008, 02-009 y 02-010 y el lote 02-012 obtuvo un resultado fuera de rango). Todos los eventos fueron investigados y cerrados sin impacto sobre la calidad del producto o el proceso de validación del estudio. Se ha demostrado la consistencia del proceso para este paso con respecto a la inactivación.

3.2 Validación de cinética de inactivación (E11) - OMVZ/028/11/PVR/02-01

3.2.1 Resumen

El objetivo de este estudio fue verificar la cinética de la inactivación en el proceso de elaboración a escala completa después de la adición de Tampón A1 (Tampón Tris-EDTA que contiene desoxicolato de sodio al 10% (DOC) como agente de inactivación). Para este estudio, se tomaron muestras del proceso en momentos definidos durante la fase de inactivación y se analizaron para la carga biológica específica (en laboratorios de control de calidad) y para el control de la inactivación (en el área de producción). El estudio demostró que el agente de inactivación fue capaz de inactivar el cultivo en el tiempo 0 (cero) con una carga bacteriana inicial de 10^9 UFC/ml de *N. meningitidis*.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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



3.2.2 Resultados

Los resultados de validación del estudio de cinética de inactivación en el Edificio 11 se proporcionan en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Resultados de validación para la cinética de inactivación (E11)

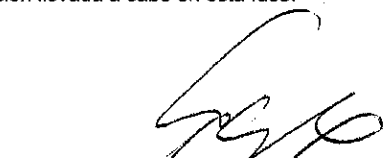
| Parámetro | Criterio de aceptación | Tiempo (minutos) | Lote 02-010 | Lote 02-011 | Lote 02-012 |
|---|---|--------------------------|-------------|------------------------------|------------------------------|
| Antes del agregado del tampón A | | | | | |
| Carga biológica específica (de acuerdo al POE 202292) | No corresponde | Final de la fermentación | TNTC | 7,6 x 10 ⁹ UFC/ml | 7,6 x 10 ⁹ UFC/ml |
| Después del agregado del tampón A | | | | | |
| Carga biológica específica (de acuerdo al POE 202292) | No corresponde | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | NR ¹ | NR ¹ |
| | | 10 | 0 | NR ¹ | NR ¹ |
| | | 15 | 0 | NR ¹ | NR ¹ |
| | | 30 | 0 | NR ¹ | NR ¹ |
| Control de inactivación (de acuerdo al POE 202298) | Ausencia de <i>N. meningitidis</i> serogrupo B después de 15 y 30 minutos | 0 | Cumple | Cumple | Cumple |
| | | 5 | Cumple | Cumple | Cumple |
| | | 10 | Cumple | NR ² | NR ² |
| | | 15 | Cumple | Cumple | Cumple |
| | | 30 ³ | Cumple | Cumple | Cumple |

TNTC = Demasiado numerosos para contar; NR = No realizado

¹ El protocolo de validación requirió pruebas para carga biológica específica para todos los lotes a los 0, 5, 10, 15 y 30 minutos. Sin embargo, se decidió reducir el reposo para los lotes 02-011 y 02-012 al tiempo 0 solamente. Esta reducción fue necesaria ya que el alto número de muestras previstas no permitía el análisis de las muestras en tiempo real, lo que evitaba el seguimiento correcto de la cinética de inactivación. En la práctica, se analizaron las muestras con un aumento progresivo en la demora con respecto al tiempo de muestreo real (como se observó cuando se realizó el muestreo completo en el primer lote) y las muestras no fueron representativas del tiempo real de contacto con el desoxicolato.

² El protocolo de validación requirió control de la inactivación para todos los lotes a los 0, 5, 10, 15 y 30 minutos. Sin embargo, se decidió eliminar el momento de los 10 minutos para los lotes 02-011 y 02-012. La reducción fue necesaria por la misma razón dada anteriormente.

³ El resultado del control de la inactivación en el momento de los 30 minutos se extrapoló a partir de la prueba de rutina para inactivación llevada a cabo en esta fase.


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Marina Motta
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada


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

