

Producto	Prueba	Criterio de Aceptación
de fusión NHBA		una ventana de variabilidad de $\leq 5\%$. Los Kd de la curva de calibración del sistema calculado en todas las muestras del estándar de referencia previo y nuevo deben estar dentro de una ventana del 10% de diferencia. Kd se calcula como $Kd = (Rt-t0)/(tT-t0)$ donde Rt = el tiempo de retención de proteína recombinante de fusión NHBA, t0 = tiempo de retención de Blue Dextran, tT = tiempo de retención de Na ₂ S ₂ O ₃ .
	SDS-PAGE (Pureza) ¹	Los estándares de referencia previos y nuevos deben demostrar una banda principal con un peso molecular de ~ 85 kDa correspondiente a la proteína principal rp287-953. En cada uno de los seis geles, el % de coeficiente de variación de pureza de la media entre los dos replicados del estándar de referencia previo y los dos replicados del estándar de referencia nuevo debe ser $\leq 10\%$. El % del coeficiente de variación de pureza entre el valor medio del estándar previo y nuevo, obtenido en los seis geles, debe ser $\leq 10\%$.
	Western Blot (Identidad)	El lote estándar de referencia debe demostrar una banda principal de peso molecular ~ 85 kDa que corresponde a la proteína principal proteína recombinante de fusión NHBA.
	RP-HPLC ² (Contenido y Pureza)	Los datos de la Curva de Calibración y SST deben cumplir con el SOP interno. Muestra de Control: La recuperación promedio de este lote Estándar de Referencia antiguo (muestra de control, Lote 36439702) debe ser 80-120 % del valor BCA declarado.
	RP-HPLC ² (Relación Ox-red)	Criterios de aceptación a establecer.

¹ Se monitorea la diferencia del porcentaje entre los lotes estándares de referencia antiguos y nuevos para determinar si se registra un cambio acumulativo a partir de los cambios del estándar de referencia múltiples. Si se observa un cambio acumulativo, se evalúa el impacto en la idoneidad del sistema.

² Actualmente este método es realizado por Sandoz para el análisis de la relación ox-red para el granel concentrado para la proteína recombinante de fusión NHBA mediante cromatografía líquida de alta eficacia de fase reversa (RP-HPLC). Actualmente, no se registran criterios de aceptación para el estándar de referencia para la relación ox-red; los criterios de aceptación se establecerán una vez que se hayan acumulado datos suficientes.


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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apudaf889

7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

El granel concentrado para la proteína recombinante de fusión NHBA se almacena en botellas de 1000 ml con tapa a rosca. La botella está compuesta por un copoliéster de polietileno tereftalato glicol (PETG); la tapa a rosca (cierre) está compuesta por polietileno de alta densidad (HDPE). Las botellas moldeadas por soplado de inyección se esterilizan vía irradiación con γ y se ajustan a los requerimientos de Clase VI de USP. El granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA se almacena a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ durante hasta 36 meses.

Se realizó un estudio de lixiviables/extraíbles para las botellas de PETG para determinar la idoneidad de la botella PETG utilizada para el almacenamiento del granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA. Bajo las condiciones del estudio de extraíbles, no se identificaron compuestos orgánicos por encima del umbral analítico estimado, y no se detectaron metales de clase 1 de interés de seguridad significativos o metales de Clase 2 de interés de seguridad bajo. Sólo se detectó hierro, perteneciente a la clase 3 de metales de interés mínimo de seguridad, a 3 ppb en el extracto (correspondiente a 0,128 ng/ 0,5 ml de dosis). También se detectaron dos elementos inorgánicos, selenio y azufre a 2 ppb en el extracto (correspondiente a 0,085 ng/0,5 ml de dosis) y 472 ppb en el extracto (que corresponde a 20,159 ng/ 0,5 ml de dosis), respectivamente. Una evaluación toxicológica de estos resultados, mostró que las cantidades de cada extraíble por dosis de la vacuna están bien por debajo las respectivas Exposiciones Diarias Parenterales permitidas (para azufre y hierro) o el Nivel Superior de Ingesta Tolerable (para selenio). Se concluyó que no se anticipan problemas de seguridad por recibir una dosis de la vacuna. Nótese que, en base a los datos del estudio de extraíbles, no se esperan sustancias lixiviables en el granel concentrado de proteína recombinante de fusión NHBA almacenado en botellas de PETG.



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) ESTABILIDAD

SEMILLA MAESTRA

Se prueban semillas maestra cada cinco años de acuerdo con el procedimiento de la compañía. Se presentan en la tabla a continuación los datos de reprobación disponibles para el lote de la Semilla Madre S816P9MS01:

Tabla 46 Datos de Reprobación Periódica para el Lote de la Semilla Maestra S816P9MS01

Prueba	Especificación	Liberación 2001	Reprobación 2006	Reprobación 2011
Identidad de Antígeno	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Vitalidad (Recuento de colonias)	$\geq 10^6$ CFU/ml	$4,3 \times 10^8$ CFU/ml	$1,0 \times 10^9$ CFU/ml	$5,6 \times 10^9$ CFU/ml
Pureza	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes	Ausencia de contaminantes
Estabilidad segregacional del plásmido ¹	$\leq 10\%$ Km -	8% Km -	7% Km -	4,6% Km -
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Cumple (Crecimiento de <i>E. coli</i> sin contaminantes)	No aplicable	Cumple	Cumple

CFU: Unidad de Formación de Colonias; Km - : colonias sin plásmido que confiera resistencia a kanamicina

¹ El plásmido segregacional también es conocido como retención del plásmido

SEMILLA DE TRABAJO

Se prueban semillas de trabajo cada año de acuerdo con el procedimiento de la compañía. Los datos de reprobación disponibles para el lote de la Semilla de Trabajo S816P10WS01 se presentan en la Tabla 47.

Comparabilidad de Nuevas Semillas de Trabajo

Novartis elaborará nuevas semillas de trabajo de acuerdo con los procedimientos descriptos en esta sección y controlará las semillas de acuerdo con las especificaciones y métodos descriptos.

Con la condición de que se produzcan nuevas semillas de trabajo de acuerdo con la información reportada en la presente, no se prevén variaciones/correcciones a la autorización de comercialización para este producto. Un cambio en el número de semillas se comunicará al laboratorio responsable para la liberación de lotes con el primer lote afectado.



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



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

