

Tabla 51 Resultados del Estudio de Estabilidad a Largo Plazo para los Lotes 36439702, 36439703, y 36439704 del Granel Concentrado de la proteína recombinante de fusión NHBA, cuando se almacenan a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$

Prueba de Estabilidad	Especificación	Lote Nº	Tiempo de almacenamiento (en meses)											
			Tiempo Cero (T0)	Inicio del Estudio	3	6	12	18	24 ³	36	48			
Pureza (SDS-PAGE)	$\geq 90\%$	36439702	97	95	98	99	98	98	98	98	98	98	97	97
		36439703	98	95	98	99	98	98	98	98	98	98	98	97
		36439704	97	96	95	98	97	98	98	98	98	98	98	98
Pureza ¹ (SE-HPLC)	$\geq 65\%^2$	36439702	82	83	83	83	83	83	83	82	82	85	84	81
		36439703	81	84	83	82	83	82	83	82	82	83	84	81
		36439704	79	83	82	82	82	82	84	82	82	84	83	80
Contenido de Proteína BCA	500-1100 µg/ml	36439702	755	768	NR	776	768	777	777	NR	NR	770	758	778
		36439703	687	743	NR	691	754	754	739	NR	NR	756	739	763
pH	6.5-7.5	36439702	7,0	6,8	NR	7,2	6,9	7,1	7,1	NR	NR	7,1	7,1	7,1
		36439703	7,0	7,1	NR	7,1	7,1	7,1	7,1	NR	NR	7,1	7,1	7,0
		36439704	7,1	6,8	NR	7,2	7,2	7,2	7,0	NR	NR	7,1	7,0	7,1

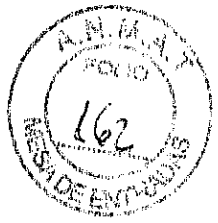
Las muestras de tiempo cero se probaron al momento de la liberación. Se probaron muestras al inicio del estudio en la fecha de comienzo de estabilidad del 15-Oct-2007 para los tres lotes, cuando las muestras tenían 4-5 meses de edad. Las muestras se almacenaron a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ hasta el comienzo del estudio de estabilidad cuando se transfirieron a las condiciones de almacenamiento de estabilidad adecuadas.

BCA: Ácido Bicinónico; NR = No requerido; no se requieren pruebas en este punto de tiempo; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; SE-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión de tamaño; TBD = A determinar; la prueba se programa para un punto de tiempo futuro.

¹ Se hace notar que, a pedido de las Autoridades de Salud, el término "integridad" se ha reemplazado con "pureza" para SE-HPLC, en conformidad con las recomendaciones de ICHQ6B.

² En Noviembre de 2011, se ajustó la especificación para la pureza (SE-HPLC) con un cambio de $\geq 65\%$ a $\geq 70\%$ luego de que se completó el estudio. Se ruega notar que todos los resultados cumplieron la especificación más estricta de $\geq 70\%$.

³ Ocurrió una falla en el congelador entre los intervalos de prueba de 18 y 24 meses. Todas las muestras almacenadas se transfirieron inmediatamente a otro congelador. No hubo impacto en el estudio dado que las muestras se mantuvieron congeladas y los resultados observados en el intervalo de tiempo de 24 meses fueron satisfactorios.



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

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

Tabla 52 Resultados del Estudio de Estabilidad a Largo Plazo para los Lotes 36439702, 36439703, y 36439704 del Granel Concentrado de la proteína recombinante de fusión NHBA, cuando se almacenan a $-70^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$

Prueba de Estabilidad	Especificación	Lote Nº	Tiempo de almacenamiento (en meses)										
			Tiempo Cero (T0)	Inicio del Estudio	3	6	12	18	24	36	48		
Pureza (SDS-PAGE)	$\geq 90\%$	36439702	97	Estudio 95	98	99	97	98	98	97	98	97	96
		36439703	98	95	98	96	97	98	98	97	97	97	97
		36439704	97	96	98	99	96	98	98	97	97	97	97
Pureza ¹ (SEC-HPLC)	$\geq 65\%^2$	36439702	82	83	85	84	82	83	82	83	82	84	82
		36439703	81	84	86	83	83	82	85	84	84	81	
		36439704	79	83	86	83	83	82	83	82	82	81	
Contenido de Proteína BCA	500-1100 $\mu\text{g/ml}$	36439702	755	768	NR	757	766	NR	NR	833	768	772	
		36439703	687	743	NR	757	738	NR	NR	778	747	738	
		36439704	690	758	NR	735	770	NR	NR	776	749	738	
pH	6,5-7,5	36439702	7,0	6,8	NR	7,2	7,1	NR	NR	7,1	7,1	7,1	
		36439703	7,0	7,1	NR	7,1	7,1	NR	NR	7,0	7,1	7,0	
		36439704	7,1	6,8	NR	7,3	7,2	NR	NR	7,1	7,1	7,1	

Las muestras de tiempo cero se probaron al momento de la liberación. Se probaron muestras al inicio del estudio en la fecha de comienzo de estabilidad del 15-Oct-2007 para los tres lotes, cuando las muestras tenían 4-5 meses de edad. Las muestras se almacenaron a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ hasta el comienzo del estudio de estabilidad cuando se transfirieron a las condiciones de almacenamiento de estabilidad adecuadas.

BCA: Ácido Bicinónico; NR = No requerido; no se requieren pruebas en este punto de tiempo; SDS-PAGE: Electroforesis en gel de dodecil sulfato de sodio-poliacrilamida; SE-HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento con exclusión de tamaño; TBD = A determinar; la prueba se programa para un punto de tiempo futuro.

¹ Se ruega notar que, a pedido de las Autoridades de Salud, el término "integridad" se ha reemplazado con "pureza" para SE-HPLC, en conformidad con las recomendaciones de ICHQ6B.

² En Noviembre de 2011, se ajustó la especificación para la pureza (SE-HPLC) con un cambio de $\geq 65\%$ a $\geq 70\%$ luego de que se completó el estudio. Se ruega notar que todos los resultados cumplieron la especificación más estricta de $\geq 70\%$.

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

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

