

y oportunamente al Prospecto para estar disponibles desde el comienzo de la campaña de vacunación 2010-2011. -----

3. En cumplimiento del Decreto Legislativo N° 219/2006 y sus modificatorias, artículo 80, inciso 1, la empresa titular del AIC deberá hacer llegar, en un plazo de 30 días, el original de la traducción pública de los correspondientes documentos impresos redactados en alemán a la que se le debe agregar una declaración del representante legal donde se certifique que dichos documentos impresos redactados en alemán se corresponden con los documentos modificados, redactados en italiano. ---

Artículo 3 -----

Esta resolución tendrá efecto a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial de la República Italiana y será notificada a la Sociedad titular de la autorización para la comercialización del medicamento. -----

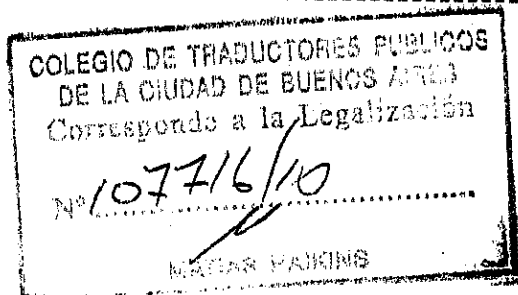
Roma, 5 de octubre de 2010. -----

El Directivo de la Oficina de Farmacovigilancia - Dra. Fernanda Ferrazin.

[Hay una firma]. -----

[Sigue texto en idioma italiano que no se traduce]. -----

ES TRADUCCIÓN FIEL al idioma nacional de la parte pertinente del documento adjunto redactado en idioma italiano, que tengo a la vista y a la que me remito en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires el 2 de noviembre de 2010. -----



Maria Rita Bottero
MARIA RITA BOTTERO
TRADUCTORA PUBLICA - ITALIANO
MATR. 604
CAP. FED. Tº IV - Fº 333
PCIA. BS. AS. Tº V - Fº 212

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

Patricia G. Jimenez
Novartis Argentina S.A.
Vanessa Ciagnóstico
Patricia G. Jimenez
Act. Asuntos Regulatorios
Apoderada



U.S. DISTRICT COURT
BELLEVILLE, MISSOURI
CLERK OF COURT



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

REPÚBLICA ARGENTINA
LEY 20.305

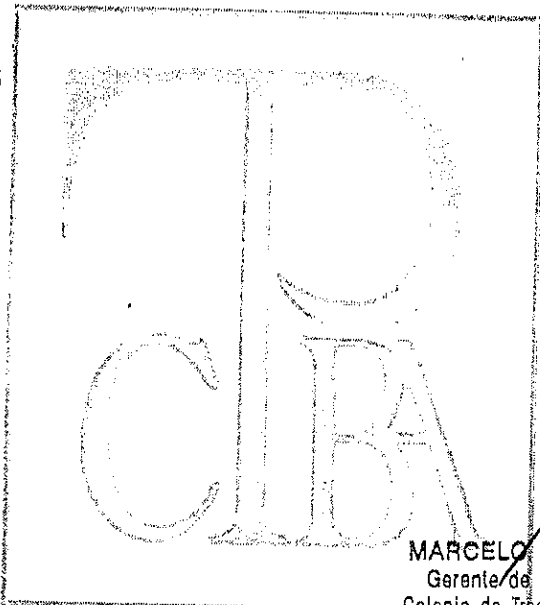
LEGALIZACIÓN



Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10, inc.d) de la ley 20.305, certifica únicamente que la firma y sello que aparecen en la traducción adjunta, concuerdan con los correspondientes a/la Traductor/a Público/a BOTTERO DE LORENZO, MARÍA RITA que obran en los registros de esta institución en el folio 333 del Tomo 4 en el idioma ITALIANO

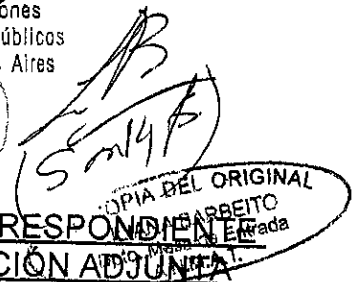
Legalización Número: 107716

Buenos Aires, 02/11/2010



MARCELO F. SIGALOFF
Gerente de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

Noviembre 2010



ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control Interno: 46602107716



Av. Corrientes 1834 - c1045aan - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - 4373-7173 y líneas rotativas

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

Novartis Argentina S.A.
Vaccinas y Biológico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gto. Asuntos Regulatorios
Aporerada

Pursuant to Section 10, Paragraph D of Act 20.305, The COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Sworn Translators Association of the City of Buenos Aires) hereby certifies that the signature and seal affixed hereto appear to match the specimen signature and seal of the Traductor Público (Sworn Translator) whose name is subscribed to the attached translation, as such specimen signature and seal are kept on file in our office.
THIS CERTIFICATION IS NOT VALID WITHOUT THE STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre de Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi N° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.
LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Con la presente il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Collegio dei Traduttori Giurati della Città di Buenos Aires) ai sensi della facoltà conferitagli dall'articolo 10, comma d), della Legge 20.305, CERTIFICA, esclusivamente, la firma ed il timbro del Traductor Público (Traduttore Giurato), apposti in calce alla qui unita traduzione, in conformità alla firma ed al timbro depositati nei propri registri.
LA PRESENTE LEGALIZZAZIONE SARÀ PRIVA DI VALIDITÀ OVE NON VENGA TIMBRATA NELL' ULTIMO FOGLIO DELLA TRADUZIONE.

Através da presente o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio de Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), em virtude das atribuições conferidas pelo art. 10 inc. d) da Lei 20:305, certifica unicamente que a assinatura e o carimbo do Traductor Público (Tradutor Público) que subscreve a tradução adjunta conterem com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.
A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ SERÁ CONSIDERADA VÁLIDA COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

BEGLAUBIGUNG. Der COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der Vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires), kraft der Befugnisse, die ihr nach Artikel 10, Abs.d) des Gesetzes 20.305 zustehen, bescheinigt hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des Traductor Público (Vereidigten Übersetzers), die in den Registern dieser Institution hinterlegt worden sind.
DIESE BEGLAUBIGUNG IST NICHT GÜLTIG OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

1) INTRODUCCIÓN GENERAL

Nombre del producto: FLUXVIR®

Laboratorio productor: NOVARTIS VACCINES and DIAGNOSTICS S.r.l.

Sitio de Fabricación y empaque:

Granel:

Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina 1 53100 Siena Italia	Fabricación de Semilla Maestra, Semilla de Trabajo, Mezcla Monovalente. Pruebas de Control de Calidad.
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Loc. Bellaria 53.018 Rosia Italia	Suministro alternativo de Agua para Inyección, centro alternativo de preparación de soluciones, Filtración estéril/Preparación de Cosechas Monovalentes Agrupadas. Pruebas de Control de Calidad.

Empaque 1° y 2°:

Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Loc. Bellaria 53.018 Rosia Italia	Formulación, llenado, inspección y envasado. Ensayos de Control de Calidad. Llenado, inspección y envasado


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Cta. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Forma Farmacéutica: SUSPENSIÓN INYECTABLE

Fórmula declarada en la etiqueta: Composición Cualitativa:

FLUXVIR®

Una dosis (0,5 mL) contiene:

Ingredientes activos: antígenos de superficie de los virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas, con adyuvante MF59C.1, a partir de las siguientes cepas:

A/California/07/2009 (H1N1) (cepa análoga: A/California/07/2009, NYMC X-181)

15 microgramos de HA*;

A/Perth/16/2009 (H3N2) (cepa análoga: A/Victoria/210/2009, NYMC X-187)

15 microgramos de HA*;

B/Brisbane/60/2008 (cepa análoga: B/Brisbane/60/2008, NYMC BX-35)

15 microgramos de HA*.

*hemaglutinina

1.1 Nomenclatura

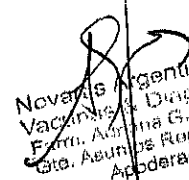
Código ATC: J07B B 02

1.2 Generalidades

I.N.N.:	No aplicable.
Ph.Eur.	Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniispraeparatum.
Farmacopea Nacional:	No aplicable.
Nombre común o Descripción química:	No aplicable.
Nombre nacional aprobado:	No aplicable.
Otro nombre y/o Código de laboratorio:	No aplicable.

Número de identificación de la cepa de producción: Los virus de la influenza existen como tres tipos biológicamente similares, pero antigénicamente heterólogos: A, B y C. Estos virus comparten antígenos en común no codificados por el virus, difieren en la epidemiología y probablemente en cierta medida en la gravedad de la enfermedad que causan. La designación de la cepa de los virus de influenza tipo A, B, C contiene una descripción de la especificidad antigénica del antígeno de la nucleoproteína (tipos A, B o C), la ubicación del aislamiento, el número de aislamiento, y el año de aislamiento. Para los virus de tipo A la descripción antigénica que sigue (entre paréntesis) incluye el carácter antigénico de la hemaglutinina (H) y el carácter antigénico de la neuraminidasa (N).

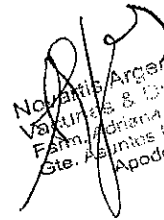

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Cto. Asesor Regulatorio
Aprobada

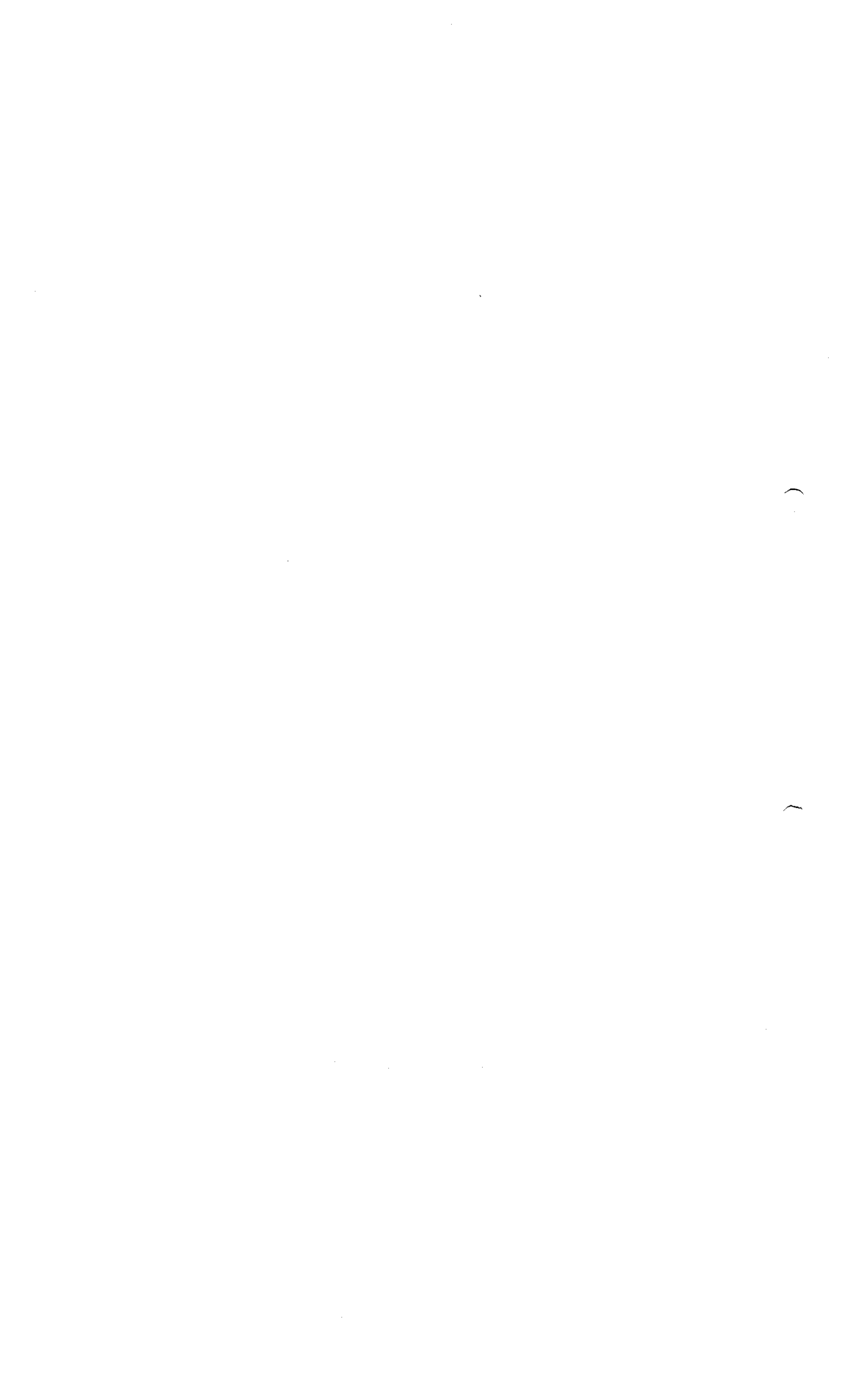
Tipo de Virus	Ubicación del aislamiento	Número de aislamiento	Año de aislamiento	Subtipo H y N
A /	Taiwán /	1 /	86	(H1N1)
A /	Beijing /	353 /	89	(H3N2)
B /	Panamá /	45 /	90	-



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



Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Esma. Adriana G. Jimenez
 Ste. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



PRINCIPIO ACTIVO

2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – PRINCIPIO ACTIVO

2.1 Elaborador

Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina 1 53100 Siena Italia	Fabricación de Semilla Maestra, Semilla de Trabajo, Mezcla Monovalente. Pruebas de Control de Calidad.
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Loc. Bellaria 53.018 Rosia Italia	Suministro alternativo de Agua para Inyección, centro alternativo de preparación de soluciones, Filtración estéril/Preparación de Cosechas Monovalentes Agrupadas. Pruebas de Control de Calidad.

2.2 Descripción del proceso de manufactura del principio activo y controles del proceso

Descripción de procesos de fabricación y controles de procesos

Las cepas de virus de influenza empleadas para la producción en la temporada actual se definen por la OMS. El procedimiento descrito para la producción de WVC (Concentrado de Virus Completo) y cosechas monovalentes está de acuerdo con el método de producción actual. El proceso se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Producción de Semilla Maestra y de Trabajo
- Purificación de Cosechas Monovalentes Agrupadas
- Producción de Concentrado de Virus Completo (WVC)
- Solubilización de Antígenos de Superficie

El tamaño aproximado de los lotes para cada etapa de fabricación es el siguiente:

- Semilla de Trabajo: un mínimo de 30 viales almacenados a menos de -70°C
- Concentrado de virus completo: la etapa de diafiltración con Solución de Buffer Fosfato pH 7,3 se ajusta para obtener un volumen final de Concentrado de Virus Completo (INF 120) con un contenido de proteínas adecuado para el proceso de solubilización. Este volumen no será constante debido al número de lotes de cosecha incluidos y a la variación de la cepa viral. Sin embargo, está normalmente dentro del rango de 10 a 60 litros.
- Cosecha monovalente agrupada: 20 a 150 litros.

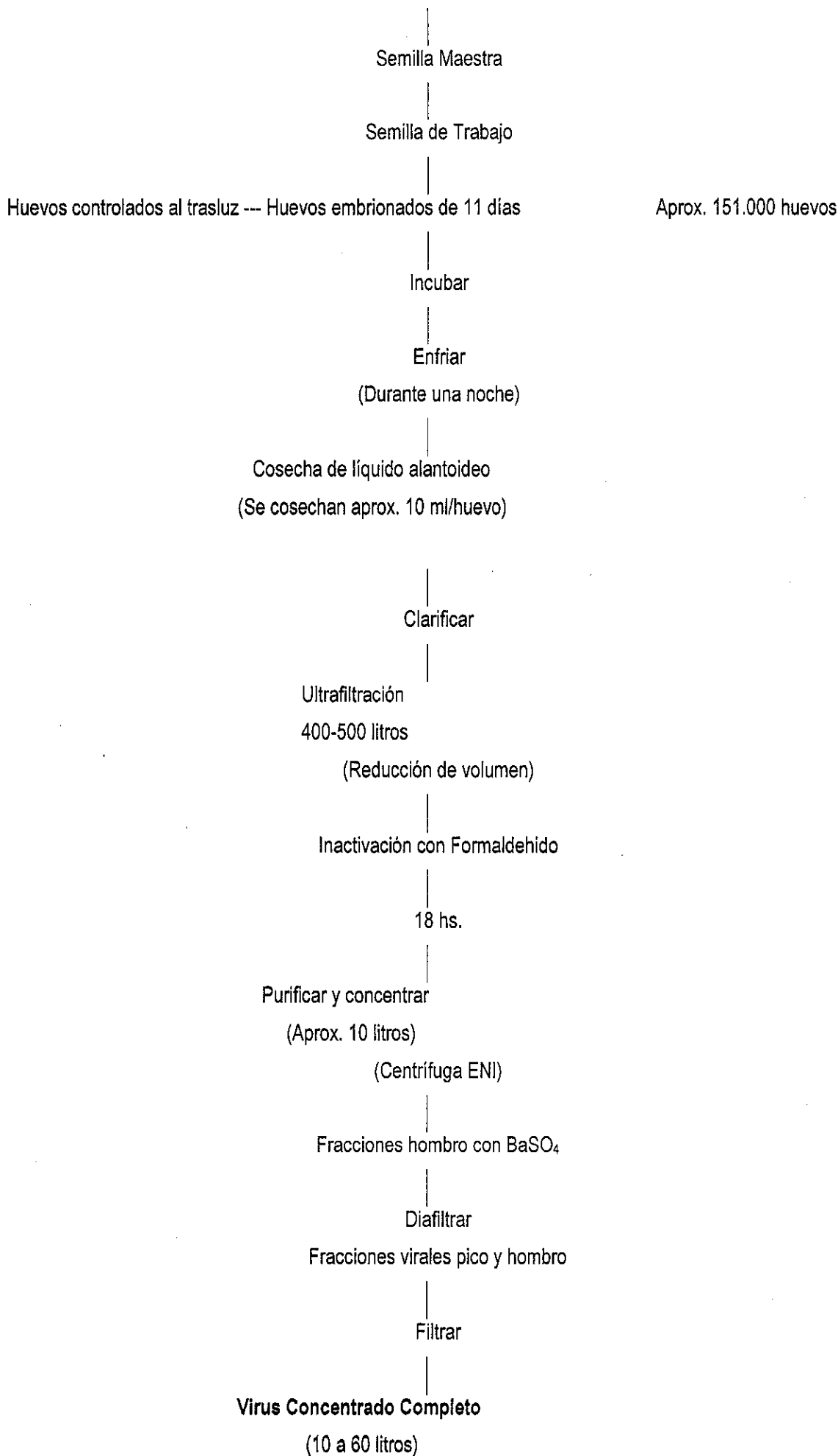
Los diagramas de flujo simplificado del proceso de fabricación de WVC y cosechas monovalentes agrupadas se presentan en las páginas siguientes.

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

Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Diagnostic
Pam. Adriana G. Jimenez
Gto. Asuntos Regulatorias
Apoderada

PRODUCCIÓN DE VIRUS DE INFLUENZA COMPLETO

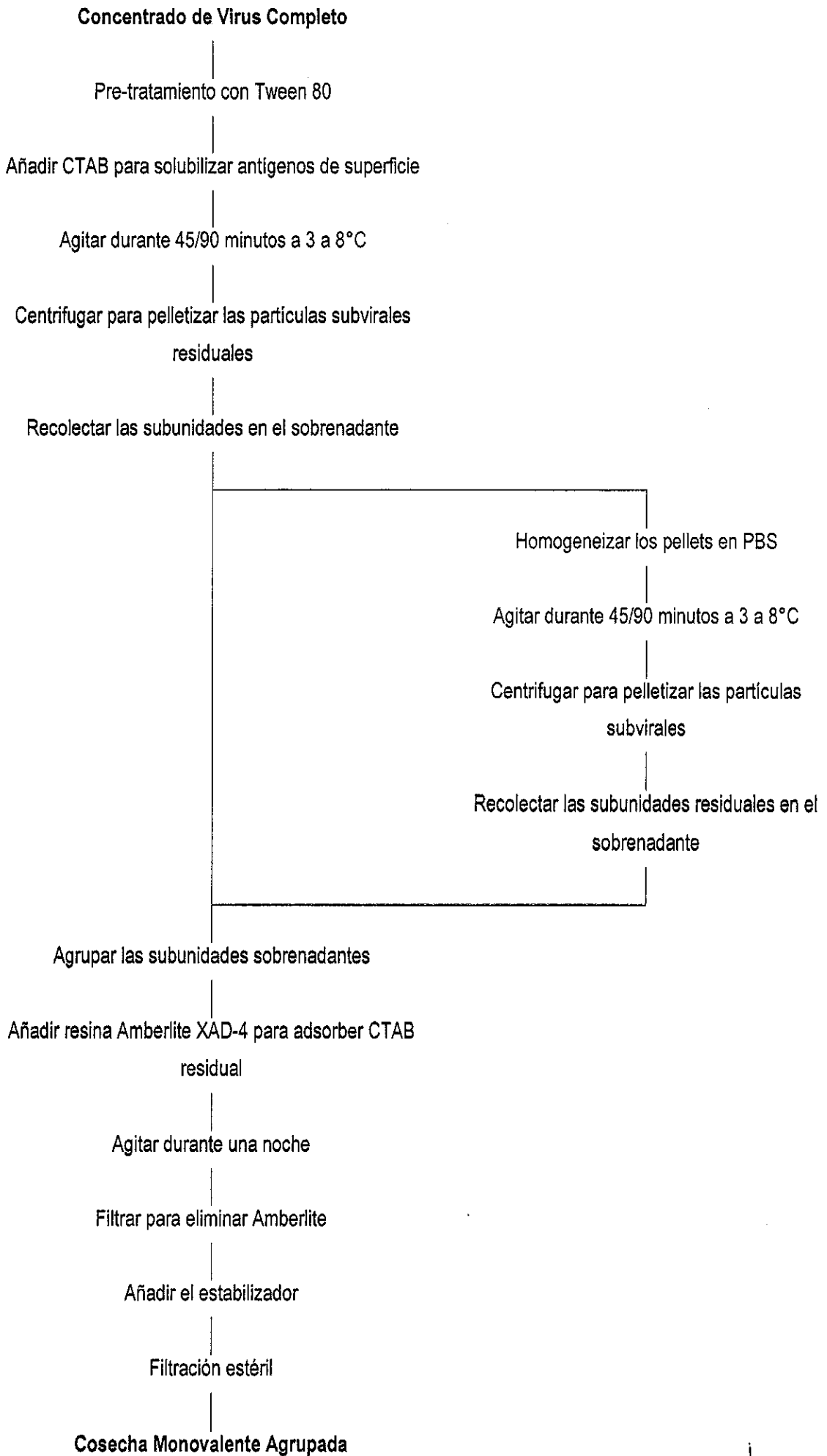
Semilla de NIBSC ----- Huevos SPF (Ph.Eur.)




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

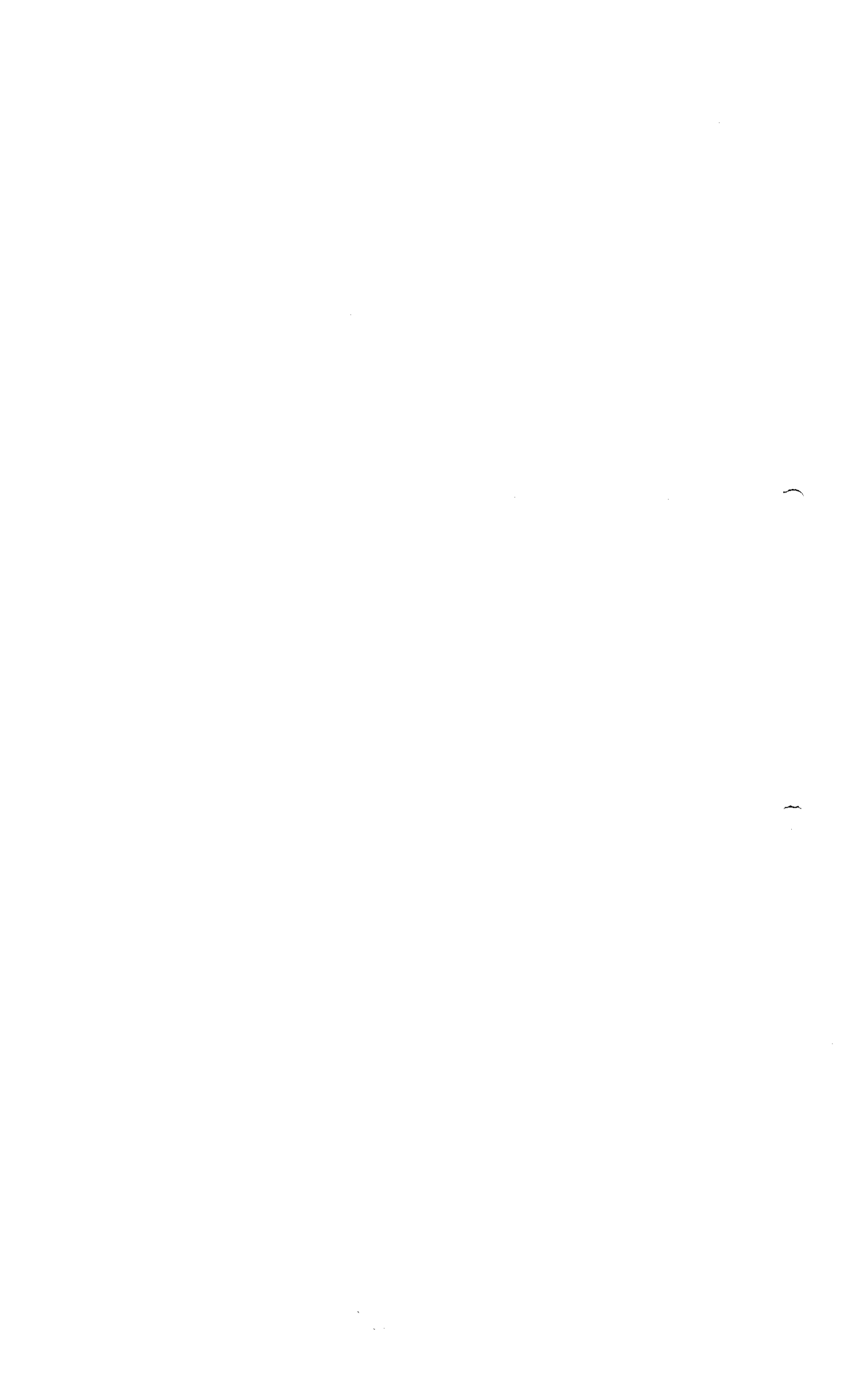

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Fábrica Argentina de Inmunos
Gte. Asistencial Regulatorias
Apoderada

Método de solubilización con Bromuro de Cetiltrimetilamonio (CTAB)




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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorias
Apoderada



Producción de Semilla Maestra y de Trabajo

La producción y análisis de semillas está de acuerdo con los requerimientos de OMS y Ph. Eur. Las Semillas Maestra y de Trabajo se cultivan en huevos Libres de Patógenos Específicos (SPF).

Preparación de Semilla Maestra

Cada lote de Semilla Maestra se prepara en un área exclusiva de producción de semilla de influenza (bajo condiciones de flujo laminar) a partir de un solo vial de cepa primaria del virus congelado o liofilizado obtenida del NIBSC o de un centro de referencia de influenza aprobado por la OMS. La semilla congelada se transporta a Siena con hielo seco. La cepa viral primaria, dependiendo del título inicial, puede diluirse de 10^{-1} a 10^{-8} con solución salina con buffer fosfato (PBS) de pH 8,0 que contiene sulfato de kanamicina y sulfato de neomicina, estos antibióticos son de calidad Ph. Eur.

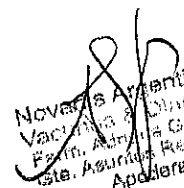
Al menos cuatro diluciones \log_{10} consecutivas de semilla viral son inoculadas en huevos SPF preincubados controlados por observación al trasluz (0,2 ml/huevo), se utilizan de 5 a 10 huevos por dilución. Los huevos se incuban luego a una temperatura de referencia adecuada para el crecimiento de virus específicos dentro del rango de 32°C a 36°C ($34 \pm 2^{\circ}\text{C}$) durante 2 o 3 días antes de la refrigeración a 2 a 8°C durante 12 a 24 horas para matar a los embriones o a $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora para permitir el pasaje del huevo el mismo día. El líquido alantoideo se cosecha bajo una campana de flujo laminar para riesgo biológico como muestras individuales y se analiza para determinar hemaglutinación (prueba inmediata de HA). Todas las muestras positivas para una dilución son agrupadas. Se determina el título de HA en los grupos utilizando glóbulos rojos (RBC) apropiados. Los grupos con títulos elevado (1 a 2 grupos) son seleccionados por no más de un total de 14 pasajes más y no menos de tres pasajes de la Cepa Viral Primaria aprobada por la OMS (de acuerdo con la Ph. Eur.) en huevos SPF, a partir del virus recombinante o el aislamiento viral aprobado.

En el pasaje final, los grupos son seleccionados y analizados en cuanto a título de HA. Los grupos con títulos altos de HA que posteriormente pasan una prueba de esterilidad son seleccionados como la Semilla Maestra. Se colocan alícuotas de 1 ml en viales estériles con tapa a rosca bajo flujo laminar y se congelan a menos de -70°C .

Semilla de Trabajo


Las Semillas de Trabajo se preparan en un área exclusiva de producción de semillas de influenza (bajo campana de flujo laminar para riesgo biológico). Las Semillas de Trabajo para cada cepa de la vacuna de virus de influenza se obtienen mediante el cultivo de los virus de la Semilla Maestra en la cavidad alantoidea de huevos SPF. Se producen alrededor de 30 viales de cada semilla de trabajo y se almacenan a menos de -70°C . Estos viales (normalmente uno) sirven como semilla para la inoculación de cada lote de Huevos para Producción. La Semilla de Trabajo se obtiene después de sólo un pasaje de la Semilla Maestra. Se utilizan huevos SPF embrionados. El inóculo viral contiene sulfato ácido de kanamicina y sulfato de neomicina de calidad Ph. Eur.


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunación y Diagnóstico
Dra. Adriana G. Jimenez
Este. Asesoría Regulatoria
Apoderada

Un diagrama de flujo más detallado del proceso es presentado en páginas siguientes con información sobre los parámetros de operación y los controles durante el proceso.


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


Novartis Argentina S.A.
Vacante - Gerente Administrativo
Fam. Gabriela G. Jimenez
Gto. Asuntos Regulatorios
Apoderada

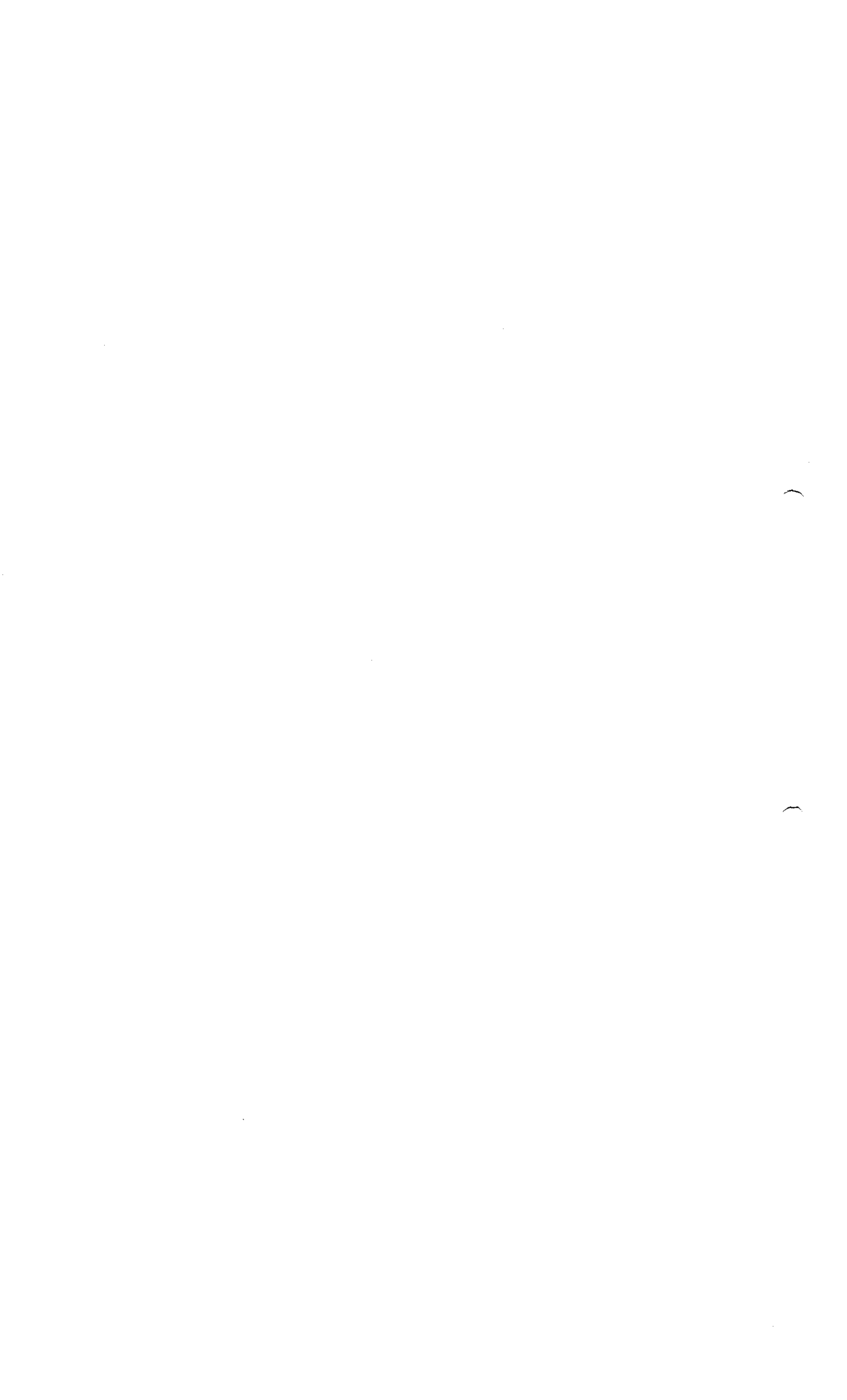
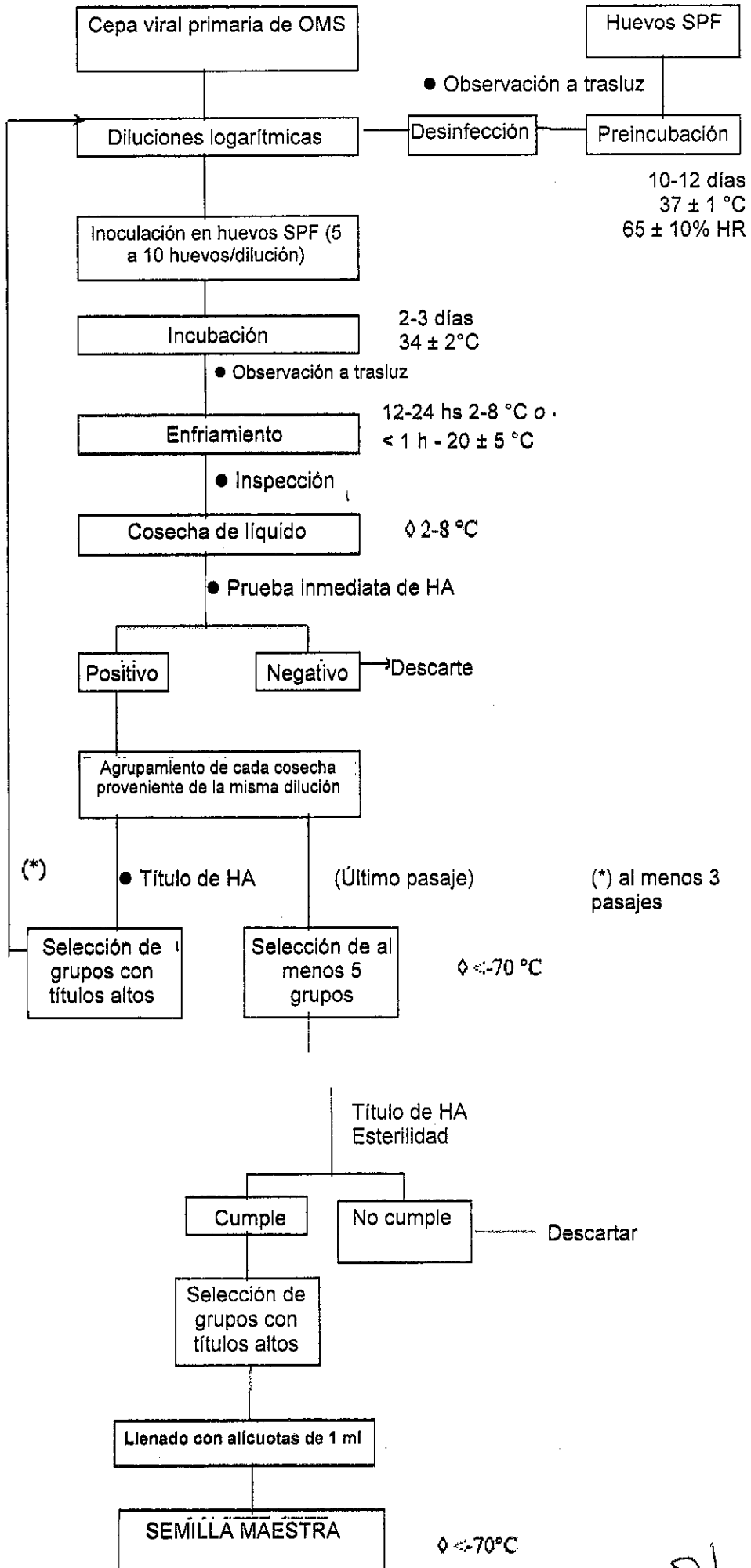


Diagrama de flujo

a. Preparación de la Semilla Maestra

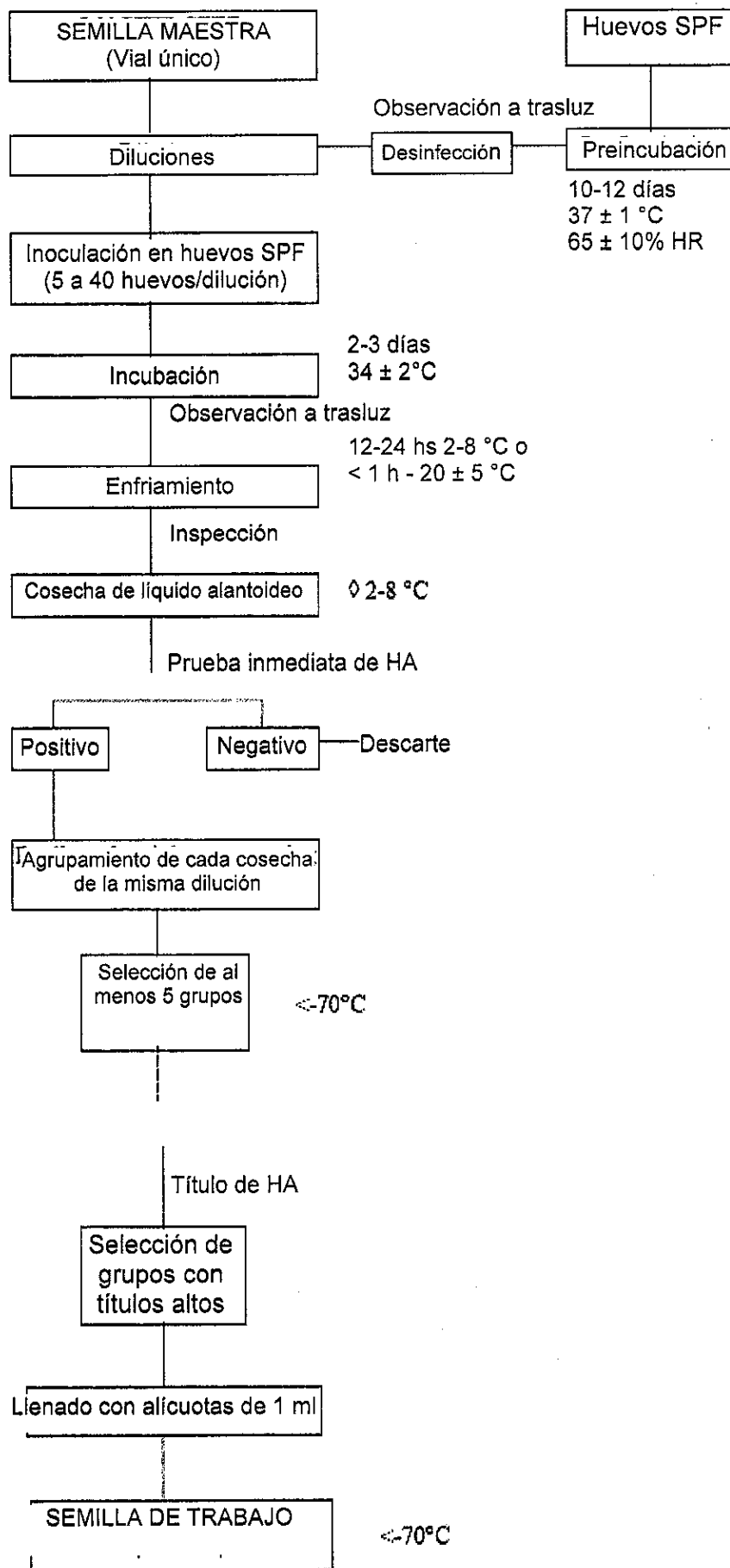


Novartis Argentina S.A.
Dr. Ezequiel Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farr. Adriana G. Jimenez
Gto. Asuntos Regulatorios
Apoderada

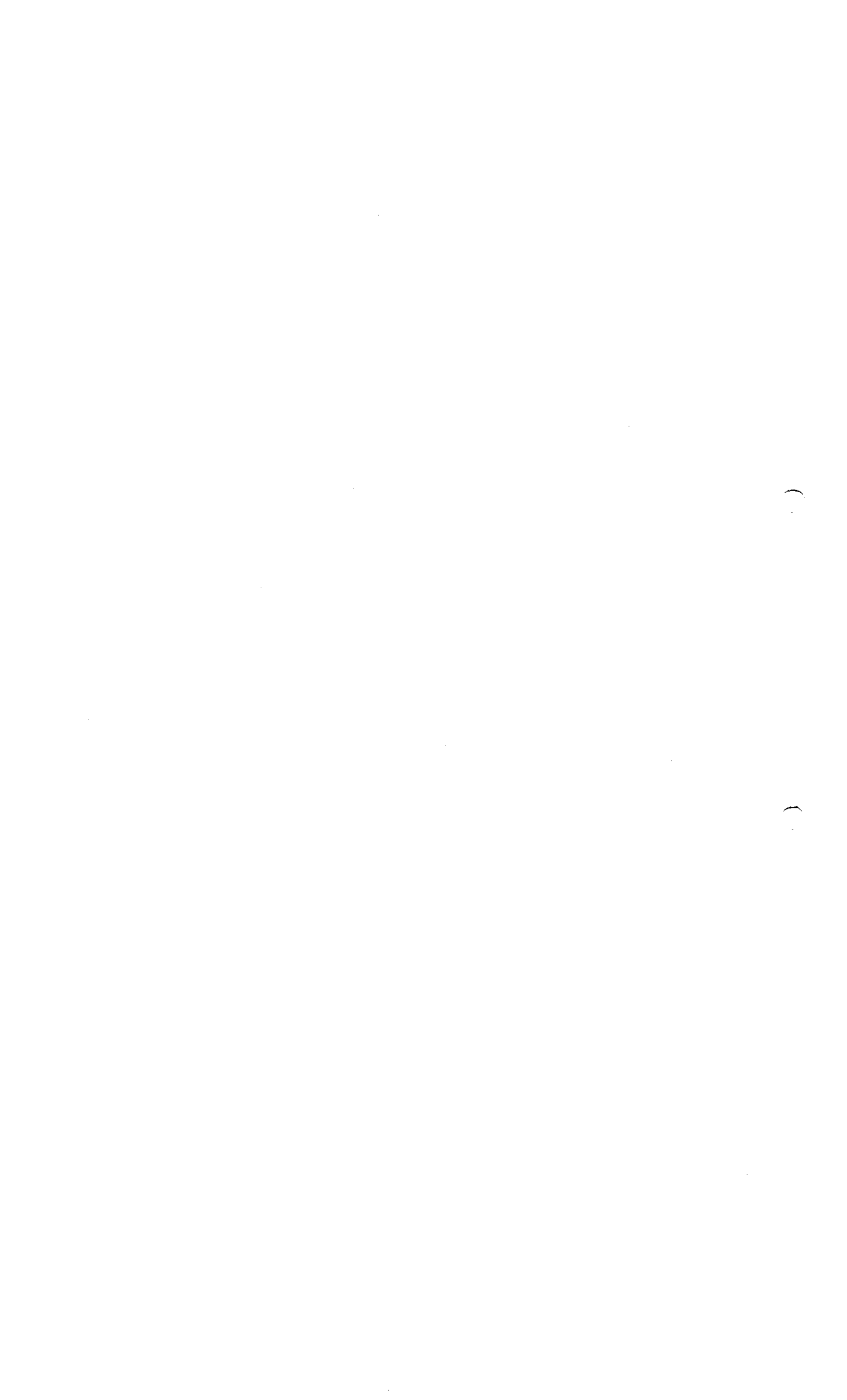


b. Preparación de Semilla de Trabajo

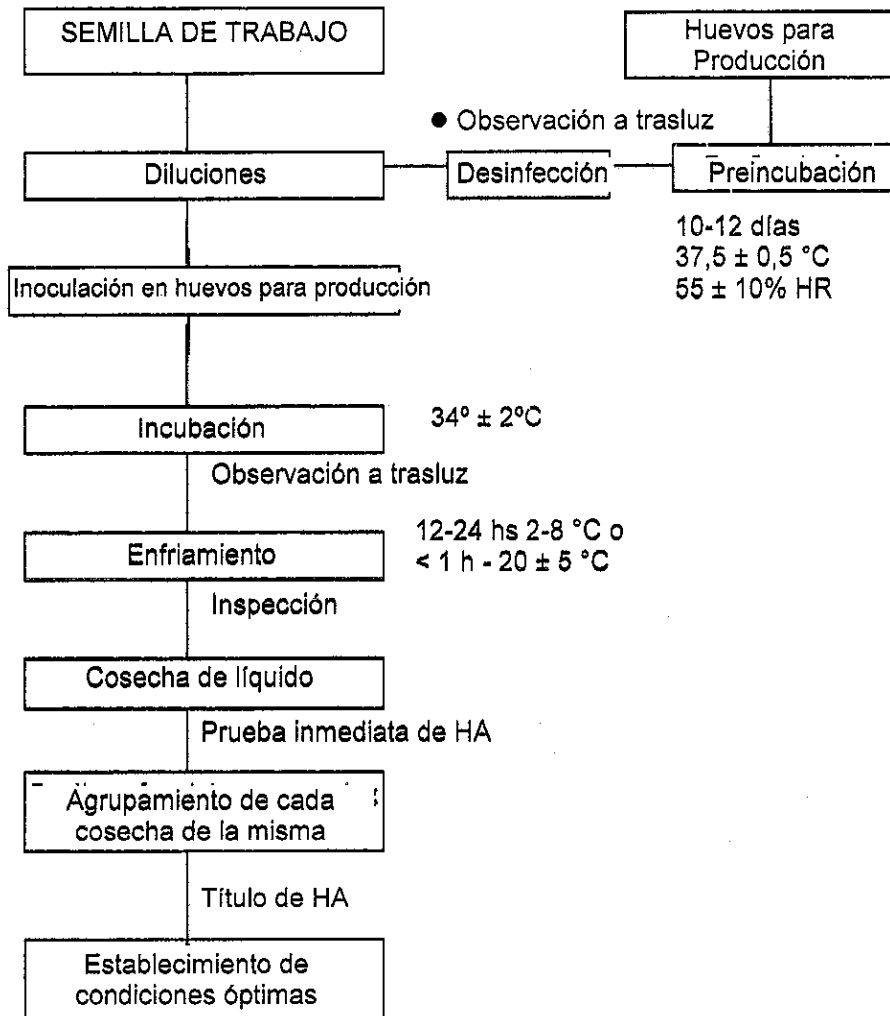


[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerencic
Director Técnico
MN 14840

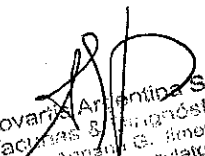
[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Biológicos
Farm. Anonim. S. Anonim.
Gte. Asesor. Regulatorias
Apoderada



c. Optimización de diluciones para producción




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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Ej. Avda. G. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Producción de Concentrado de Virus Completo

Inoculación

La Semilla de Trabajo se diluye en una solución que contiene sulfato de kanamicina y sulfato de neomicina en buffer fosfato a pH 8,0 para producir la Semilla para Inóculo. Después de la dilución de la Semilla de Trabajo, se analiza una muestra de semilla para inóculo para determinar esterilidad.

Los huevos para producción, antes del envío al centro de producción de Siena, son pre-incubados durante 10 a 12 días y observados al trasluz en un 100%. En el centro de producción, se inspeccionan a trasluz por lo menos el 1,5% de los huevos para confirmar su buena calidad. Después de fumigarlos en el área de producción, los huevos se inoculan con 0,2 ml de la Semilla para Inóculo. La incubación es normalmente a 35°C para virus de Tipo A y a 33°C para virus de Tipo B durante 3 días. Después de la incubación los huevos se enfrían durante una noche para matar a los embriones.

Cosecha y clarificación de líquido alantoideo

Los huevos son cosechados por una máquina semi-automática que retira la parte superior del huevo a fin de permitir la inspección visual y la eliminación de huevos inadecuados antes de la cosecha. El líquido alantoideo se recolecta por vacío en un tanque aislado. Se añade solución de citrato de sodio al líquido alantoideo para evitar la agregación del virus y como auxiliar de procesamiento. La cantidad y punto de adición del citrato de sodio son específicos para la cepa viral.

El líquido alantoideo clarificado se concentra a alrededor de 400 a 500 litros por ultrafiltración.

Inactivación viral

Se añade formaldehído (solución al 40%) al líquido alantoideo concentrado (0,5 ml/l de líquido alantoideo) y la mezcla se transfiere a un tanque de inactivación. El tiempo de contacto en agitación continua no es menor de 18 horas a una temperatura (de referencia) de 20°C a 30°C. Rutinariamente se realiza una cinética de inactivación en tres lotes de producción de cada nueva cepa de influenza introducida en conformidad con las recomendaciones anuales de la OMS.

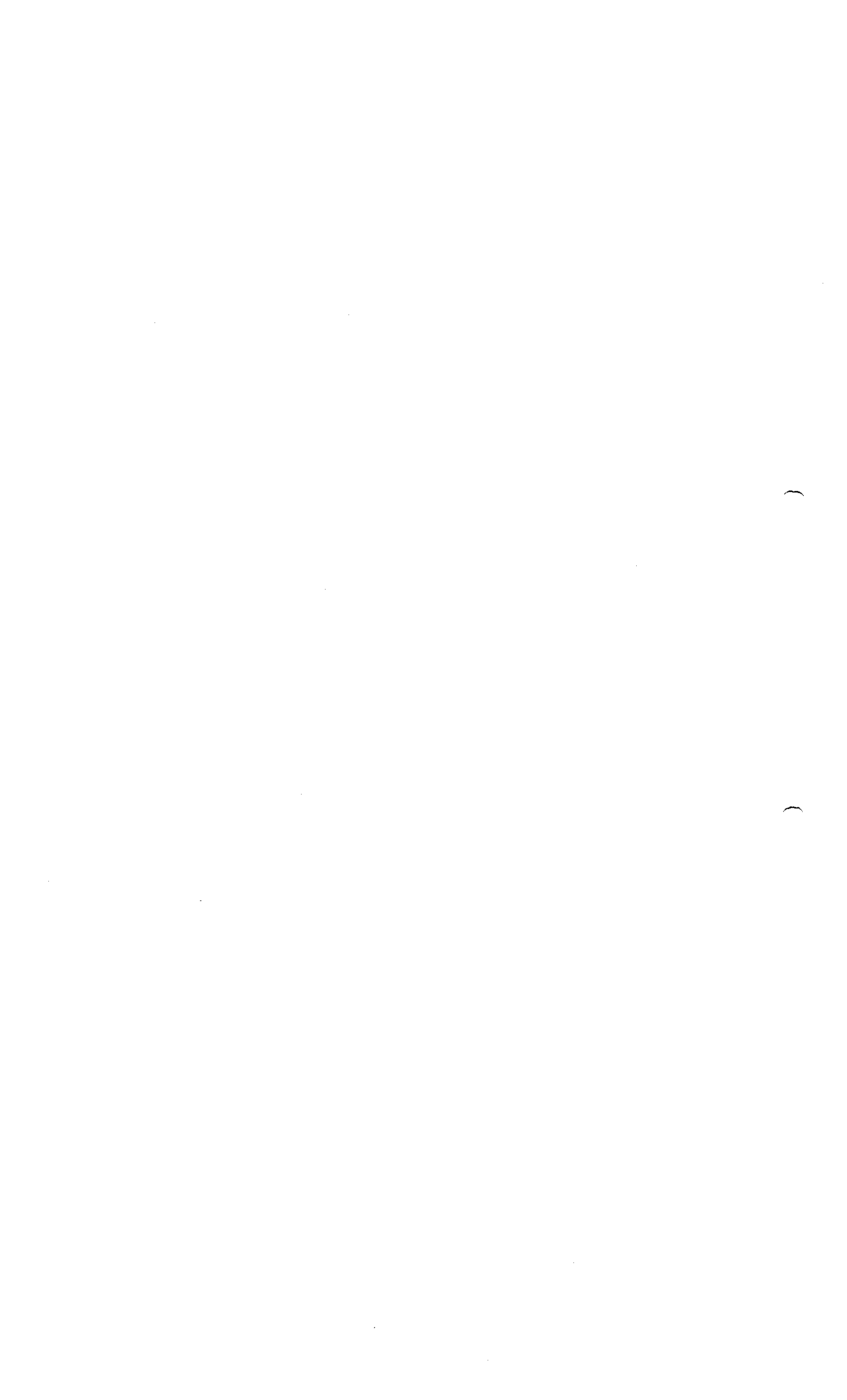
Purificación

El líquido alantoideo inactivado es ultracentrifugado y el virus se recolecta en un gradiente de sacarosa de 20% a 60%. El flujo está limitado a 20 ± 2 l/hora. Sólo se retienen las fracciones II, III y IV. Las fracciones II y IV, fracciones hombro, se agrupan para el tratamiento con sulfato de bario. A partir de la campaña del 2003, se añade tanto a la Fracción Pico como a la Fracción Hombro una solución de NaOH 1M hasta un pH de 9,0 a 10,0 en lugar de tiomersal. La carga biológica es controlada en esta etapa por la adición de hidróxido de sodio para obtener un pH que inhibe el crecimiento bacteriano sin desnaturalizar el antígeno de la influenza.

Sulfato de bario


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


Novartis Argentina S.A.
Laboratorio Diagnóstico
Farm. Argentina G. Jimenez
Cto. Asuntos Regulatorios
Apoderada



El virus contenido en las fracciones hombro se adsorbe en sulfato de bario. Luego de una precipitación durante toda una noche a $5 \pm 3^\circ\text{C}$, se decanta el sobrenadante y el precipitado resultante se centrifuga para formar un pellet del virus. El virus es luego eluido con citrato de sodio 0,45 M y la solución es centrifugada. La elución de virus y la centrifugación del pellet se repiten dos veces y se agrupan los sobrenadantes. Después de una centrifugación final, el sobrenadante se combina con la fracción pico III para producir un agrupamiento viral.

Diafiltración

Hasta tres agrupamientos virales de cosechas de huevos individuales de la misma cepa viral pueden combinarse para la diafiltración. Se eliminan la sacarosa y el citrato de sodio del agrupamiento viral y el diluyente se sustituye con buffer fosfato de pH 7,3. El agrupamiento se filtra a través de un filtro de $1,2 \mu\text{m}$ y se añade Solución de Polisorbato 80 0,6% antes de la solubilización de las proteínas de la cubierta para ayudar a controlar la carga biológica ya que no se agrega más tiomersal en esta etapa. Las características específicas de algunas cepas virales requieren el uso de pre-filtros (de $8 \mu\text{m}$, $5 \mu\text{m}$ o $3 \mu\text{m}$) contruidos del mismo material antes del filtro final de $1,2 \mu\text{m}$.

Producción de Cosechas Monovalentes Agrupadas

Solubilización de hemaglutinina y neuraminidasa

Las condiciones requeridas para la solubilización óptima de cada cepa viral se determinan mediante la "Prueba de Fraccionamiento" que ha sido recalificada satisfactoriamente para cada cepa del virus luego del aumento de tamaño del lote y los cambios en la producción con respecto a tiomersal en trazas. Puede añadirse polisorbato 80 (solución 0,6%) adicional al concentrado de virus completo y mezclar a $2-8^\circ\text{C}$. A continuación se añaden buffer fosfato pH 7,3 y solución de CTAB 1%. Las condiciones de fraccionamiento óptimas para algunas cepas (IVR 116 y RESVIR 17) pueden requerir que la proteína total del virus entero (INF 120) no supere una concentración óptima. Para cumplir de manera sistemática con este requerimiento, el volumen en INF 120 se aumenta de rutina durante la fabricación o se diluye con PBS al comienzo del proceso de 'fraccionamiento'. Los antígenos obtenidos después de la solubilización se purifican por ultracentrifugación para eliminar partículas subvirales y se recolecta el sobrenadante que contiene los antígenos de superficie.


Adsorción de CTAB

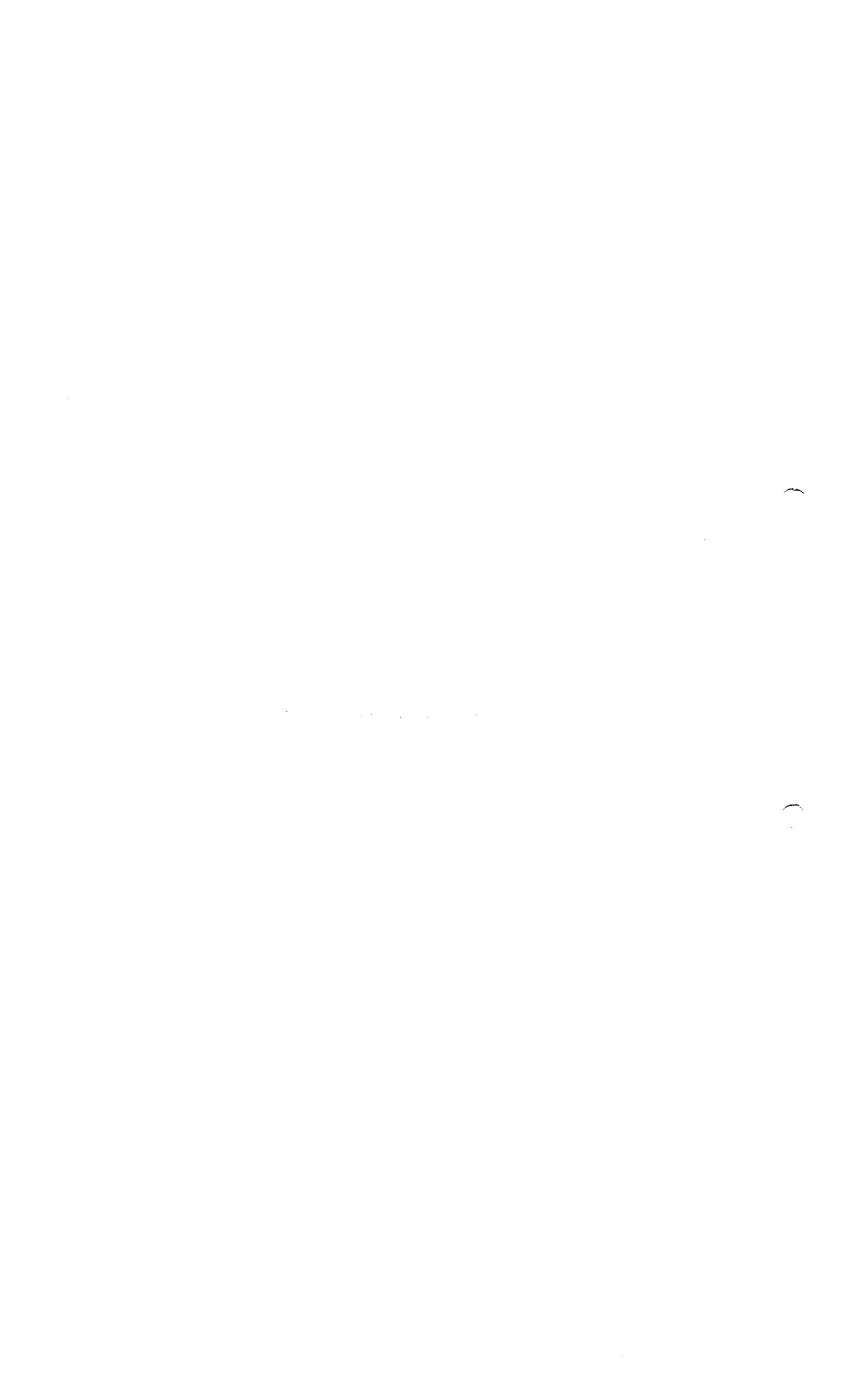
Se añade resina Amberlite para adsorber el CTAB presente. La suspensión se filtra para eliminar Amberlite y CTAB.

Cosechas Monovalentes Agrupadas

Se añade Solución B al filtrado. Los resultados de la prueba de carga biológica bacteriana llevada a cabo desde 1997, antes de la filtración estéril final, fueron de cero para todos los pre-filtrados. La solución es sometida a filtración esterilizante por $0,2 \mu\text{m}$ a un recipiente estéril colocado frente a la


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


Novartis Argentina S.A.
Vaccinas y Diagnóstico
Farm. An. de la G. Jiranez
Gte. Asist. Regulatorias
Apoderada



estación de trabajo del flujo laminar en una sala limpia de clase C a través de filtros a los que se les efectúa una prueba de integridad. La prueba de integridad de los filtros se realiza antes y después de la filtración.

Inmediatamente después de la filtración descrita anteriormente, los agrupamientos monovalentes se transfieren al centro de Rosia en un tanque. Luego se transfieren a una sala de clase C después de su sanitización externa de acuerdo con procedimientos internos. Se pasa un tubo de transferencia a través de un puerto de transferencia, se realiza un muestreo del producto para Carga Biológica y es sometida a filtración esterilizante a un recipiente estéril, colocado bajo una campana de flujo laminar de Clase A en una sala limpia de Clase B. Para la esterilización de la Cosecha Monovalente Agrupada (MPH) se utiliza una capa filtrante validada. El filtro esterilizante con membrana de acetato de celulosa es similar al utilizado en el centro de Siena, con una carcasa de polipropileno y capas de apoyo/drenaje. El material filtrante de acetato de celulosa consiste en una membrana doble heterogénea. La primera membrana (0,45 μm) actúa como un pre-filtro adicional para la membrana esterilizante final de 0,2 μm . Los filtros se suministran con una certificación adecuada de Garantía de Calidad.

La filtración en el Centro de Siena es, en la actualidad, INF 136; la filtración de esterilización final, INF 139, mientras que la Cosecha Monovalente Combinada sigue siendo INF 140, aunque estas dos últimas operaciones se realizan ahora en el Centro de Rosia. Se calificó el tiempo de espera (holding time), que es de 20 días.

Todas las pruebas críticas, incluyendo endotoxina, esterilidad y SRID, se han recalificado o revalidado para el producto sin tiomersal.

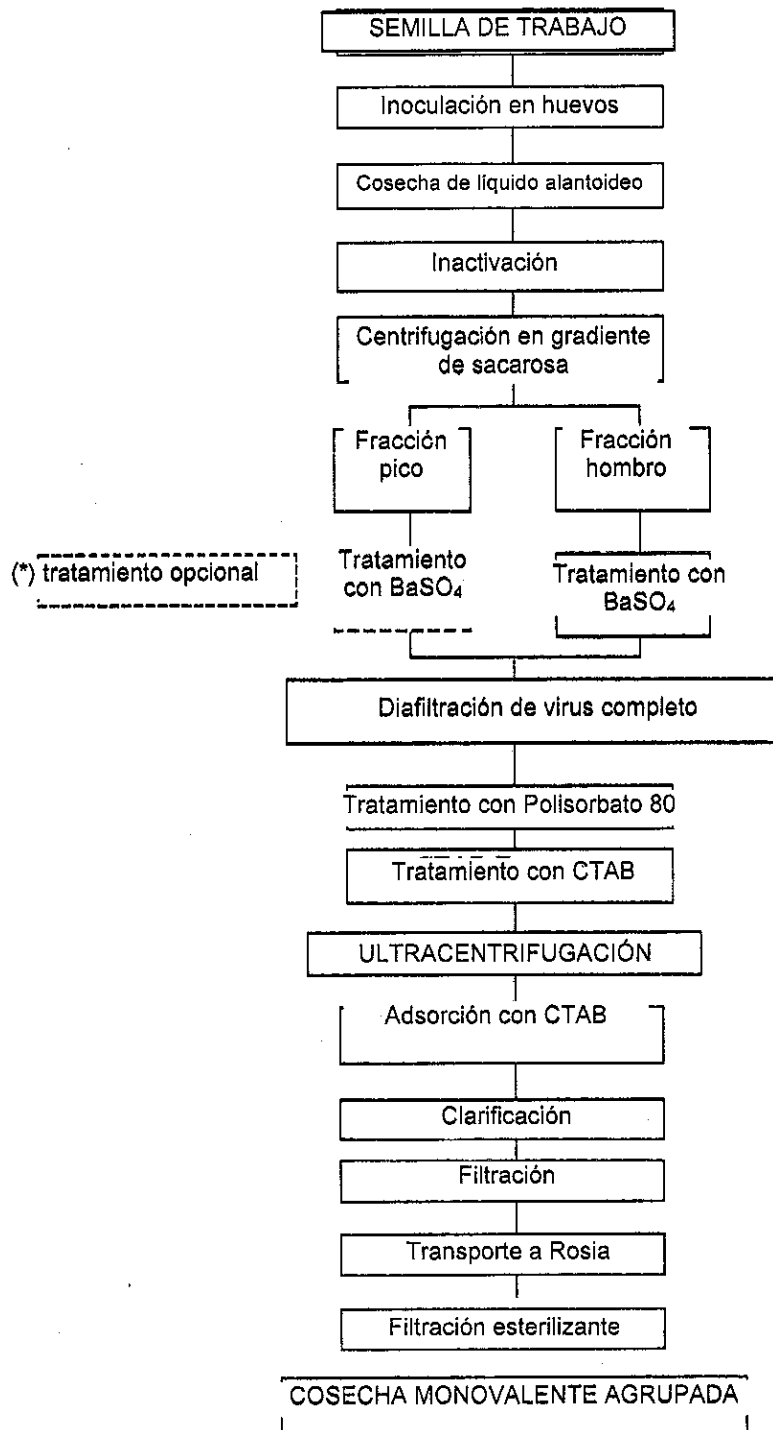

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jordano
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vaccinas y Diagnóstico
Farm. Admón. y Finanzas
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Diagramas de Flujo

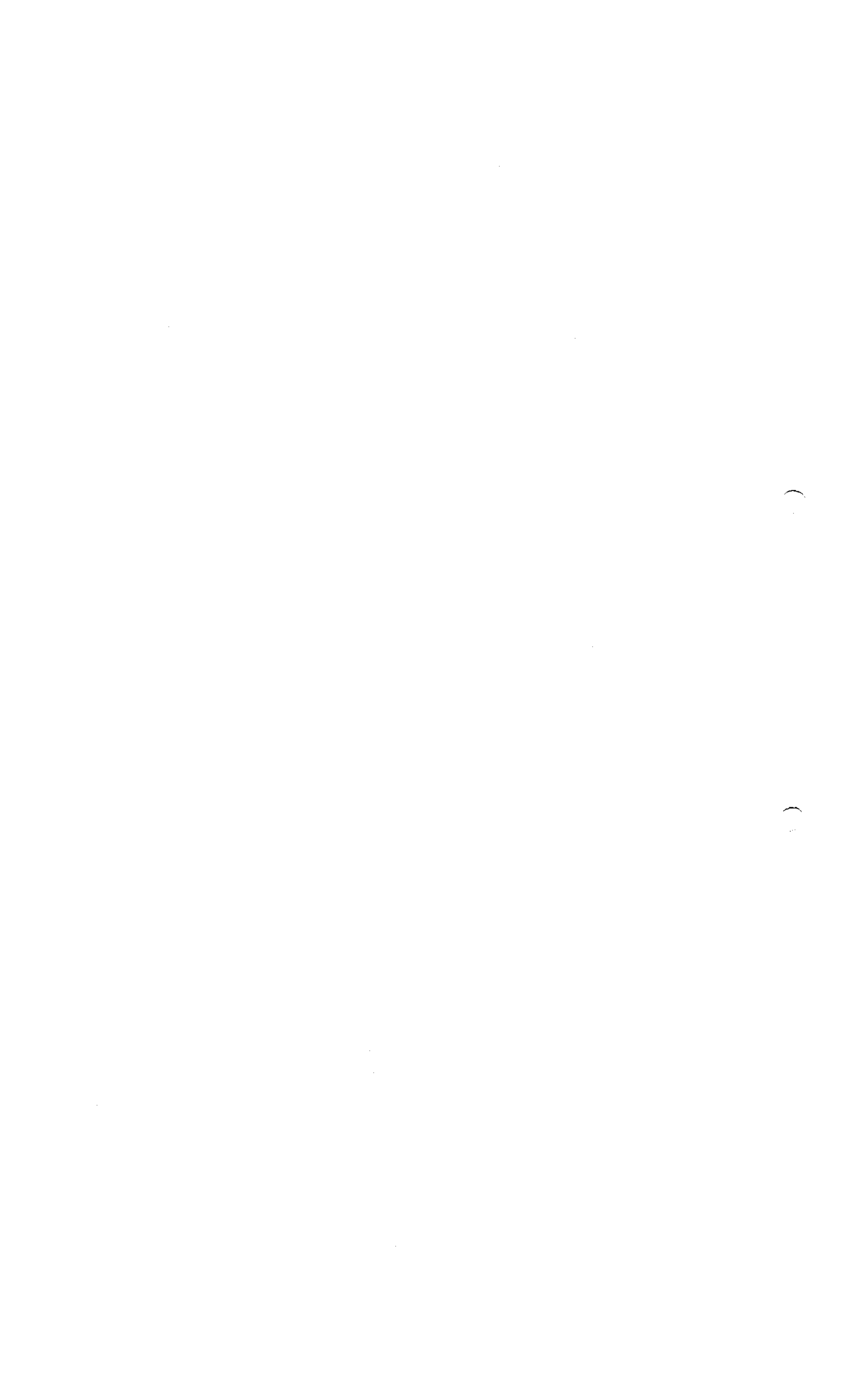
A continuación se presenta un esquema del proceso de producción de la Cosecha Monovalente Agrupada que indica los pasos clave. Un diagrama de flujo más detallado del proceso es presentado en páginas siguientes con información sobre los parámetros de operación y los controles durante el proceso, que comprenden cultivo del virus, cosecha de líquido alantoideo, inactivación viral, purificación, diafiltración, solubilización de hemaglutinina y neuraminidasa, adsorción de CTAB y filtración esterilizante.

Diagrama de flujo

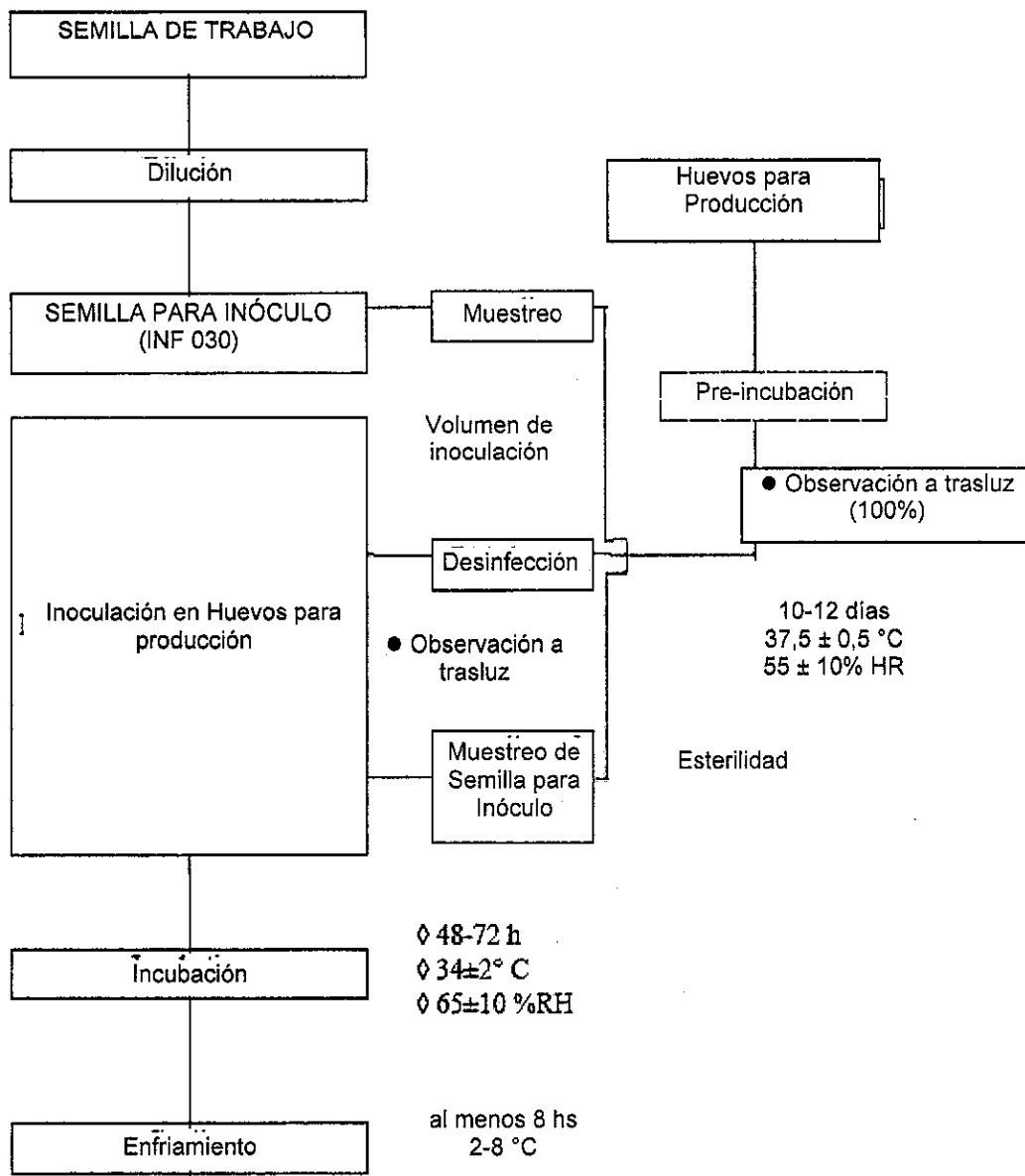


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.
 Virgilio J. Magriñá
 Dr. María G. Jimenez
 Gte. Asesoría Regulatoria
 Aplicada



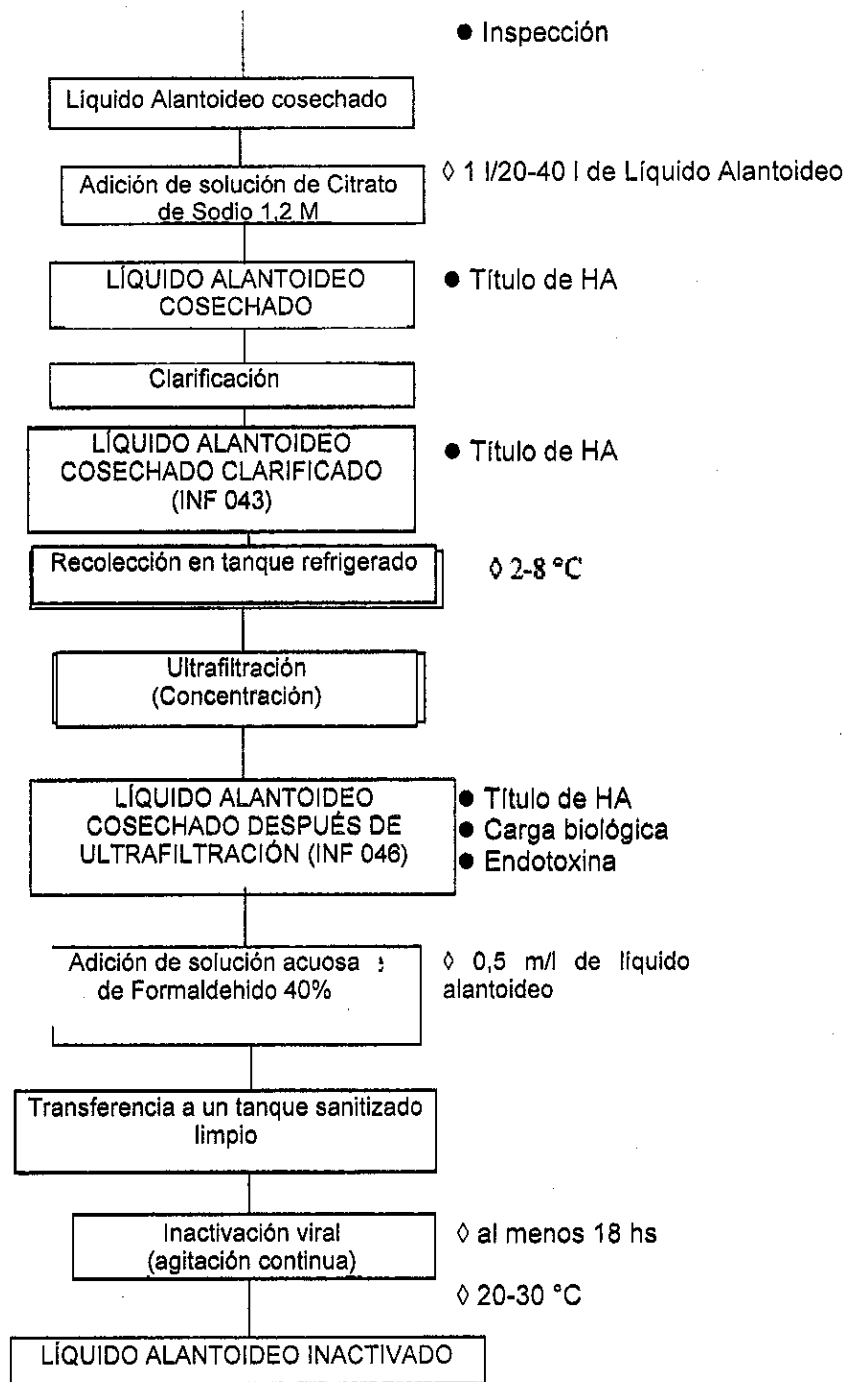
a. Cultivo del Virus (centro de Siena)



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

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Farmacéutico
Favri, Admin. G. Jimenez
Gte. Asist. Regulatorios
Apoderada

b. Cosecha de líquido alantoideo e Inactivación (centro de Siena) (continuación)

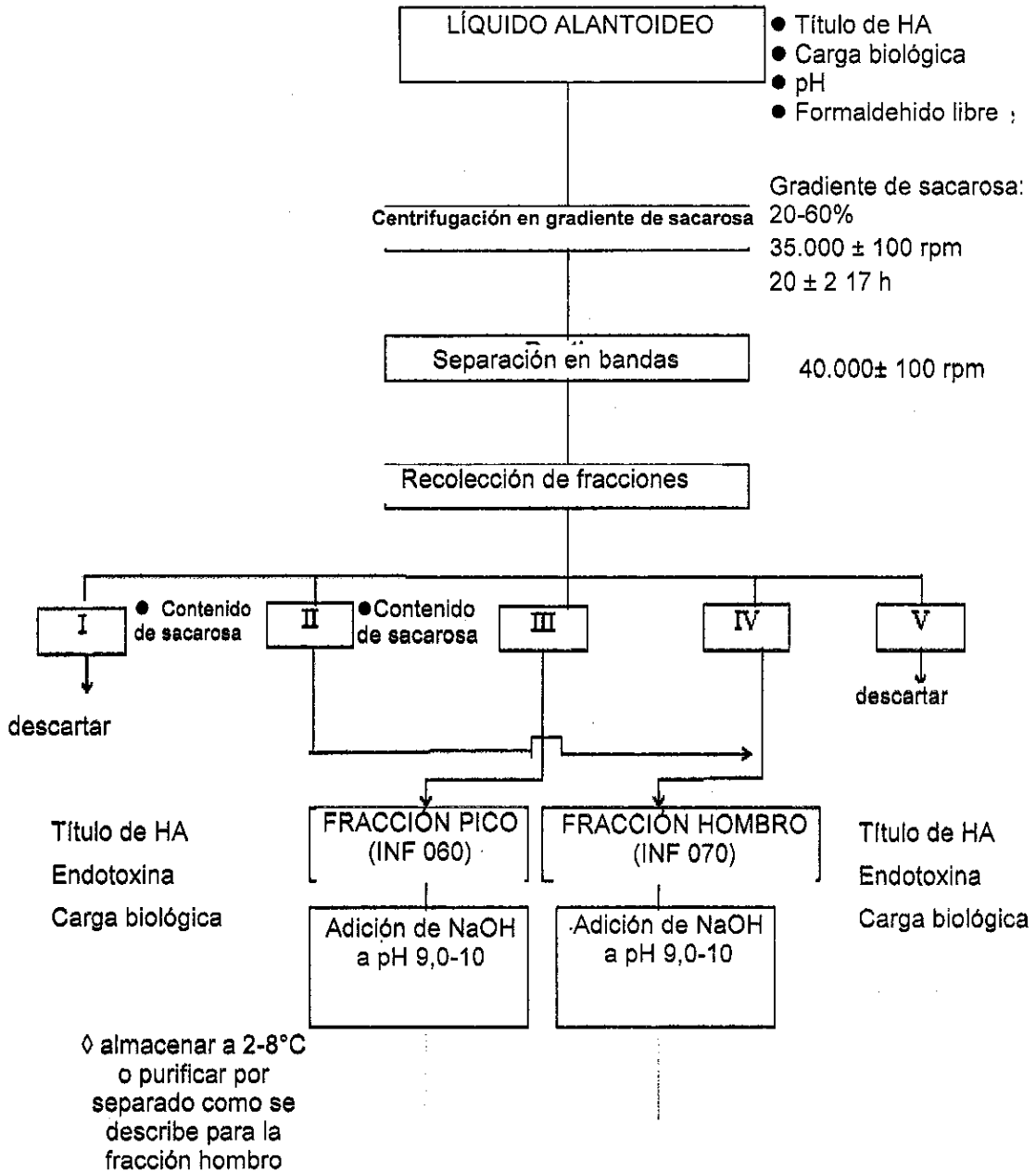


[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Vaccinas y Diagnóstico
Farma. Patricia G. Jimenez
Cta. Asuntos Regulatorios
Aboderada



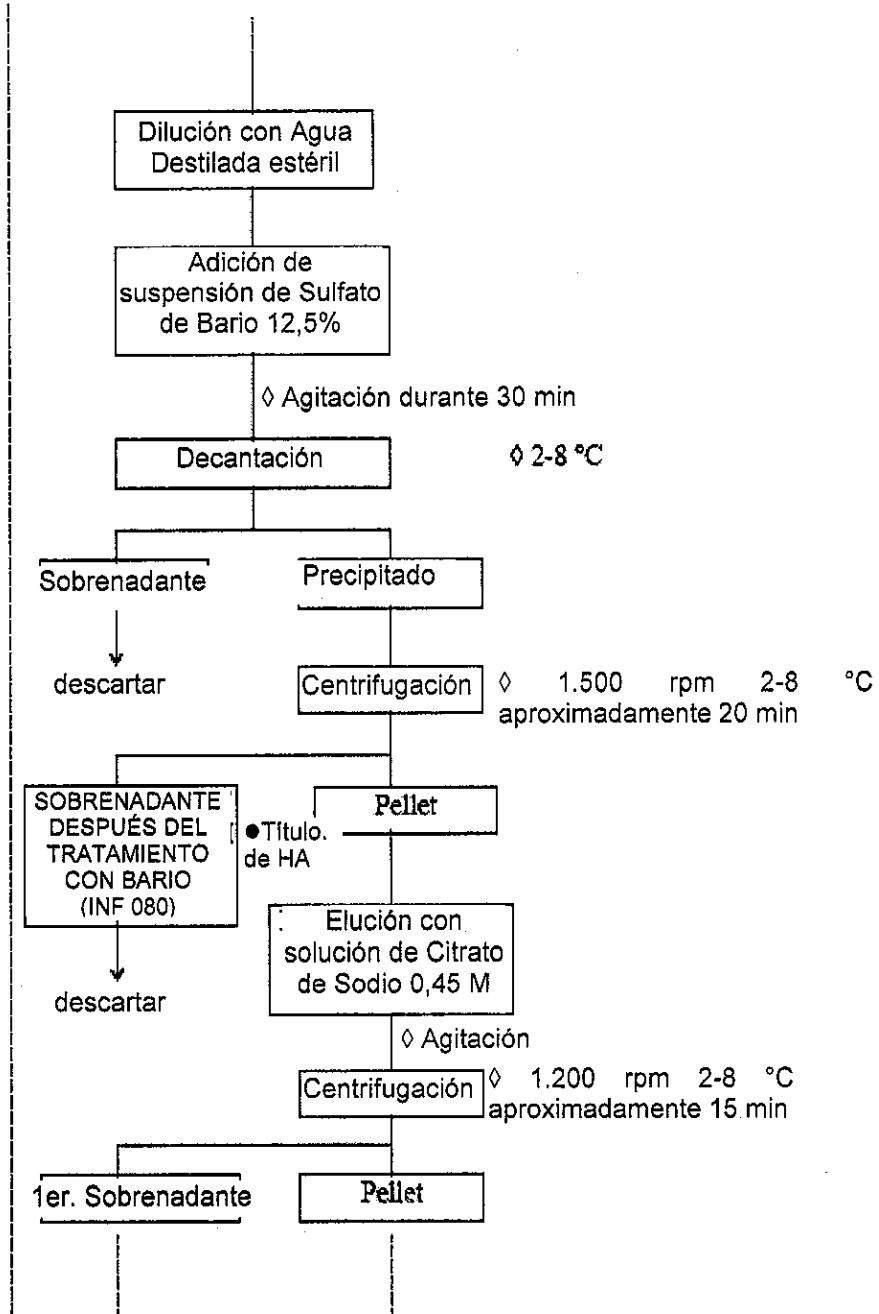
c. Purificación (centro de Siena)



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

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Laboratorios
Farm. Adh. G. G. G. G. G.
Gto. Autoridad Reguladora
Aprobada

c. Purificación (centro de Siena) (continuación)

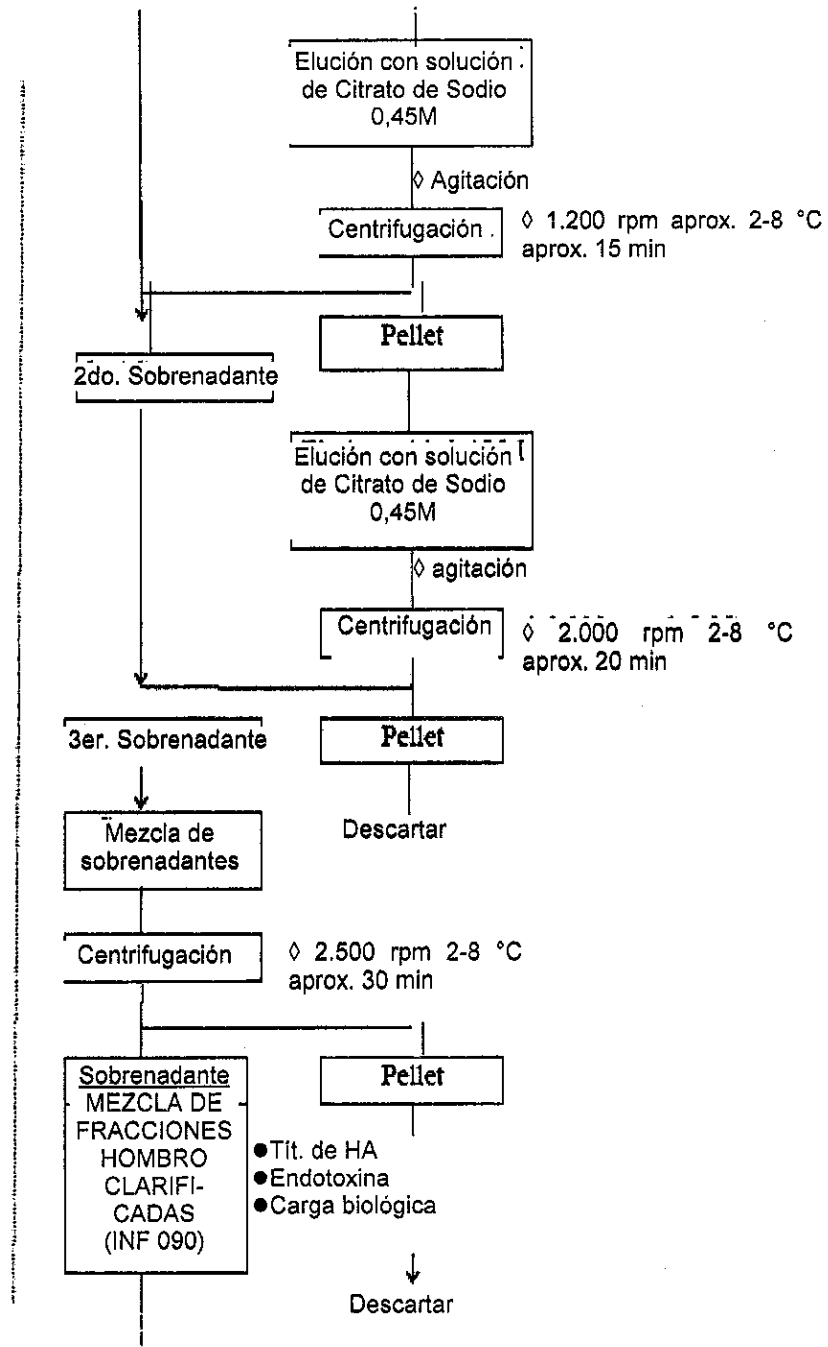


Dr. Lucio Jeronimo
Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeronimo
 Director Técnico
 MN 14840

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farmacia y Químico
 Patricia Mariana G. Jimenez
 Gte. Asesoría Regulatoria
 Poderada



c. Purificación (centro de Siena) (continuación)

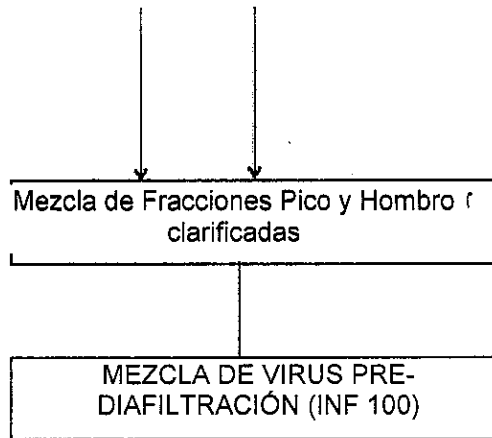


[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
V. de la Industria Farmacéutica
Gta. Asesoría Regulatoria
Aprobada



c. Purificación (centro de Siena) (continuación)



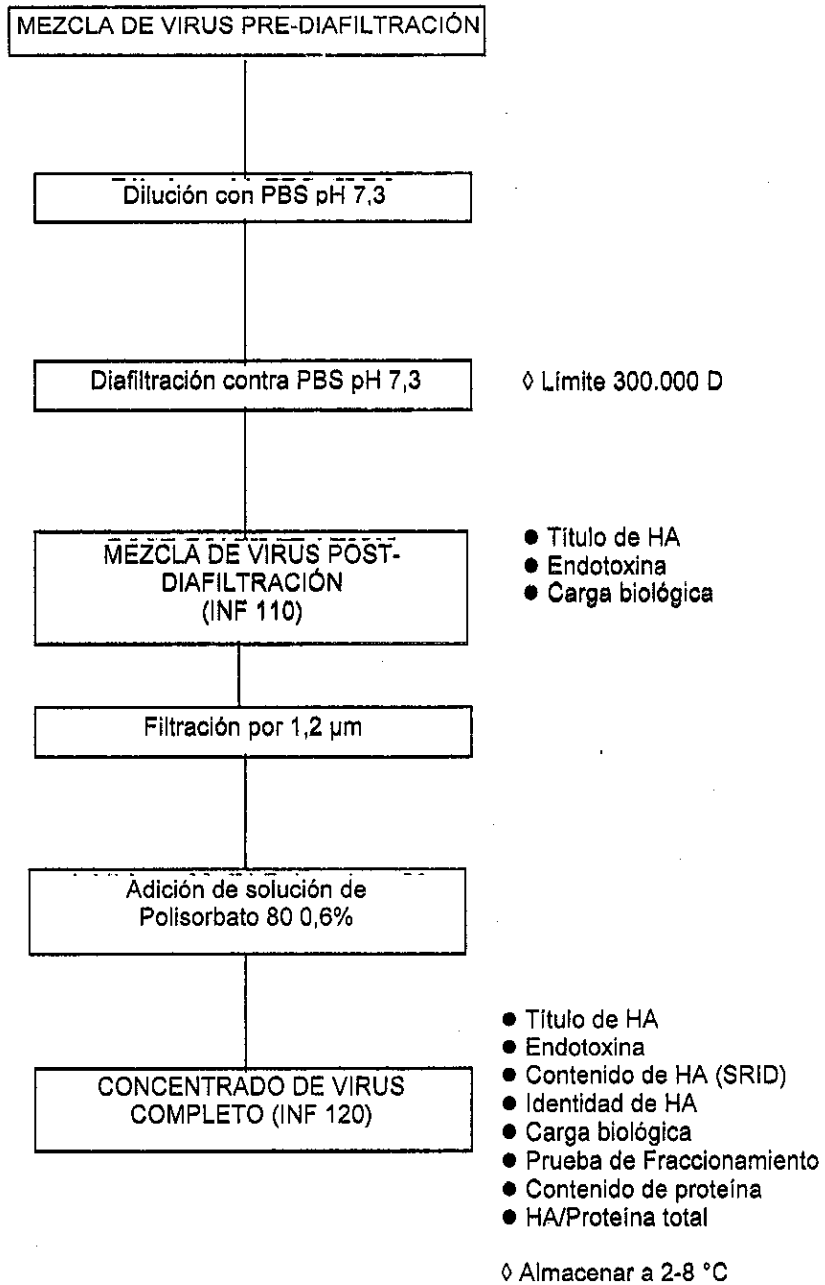
● Título de HA
◇ almacenar a 2-8°C


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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Amalia G. Jimenez
Gta. Aeromts Regulatorias
Apoderada



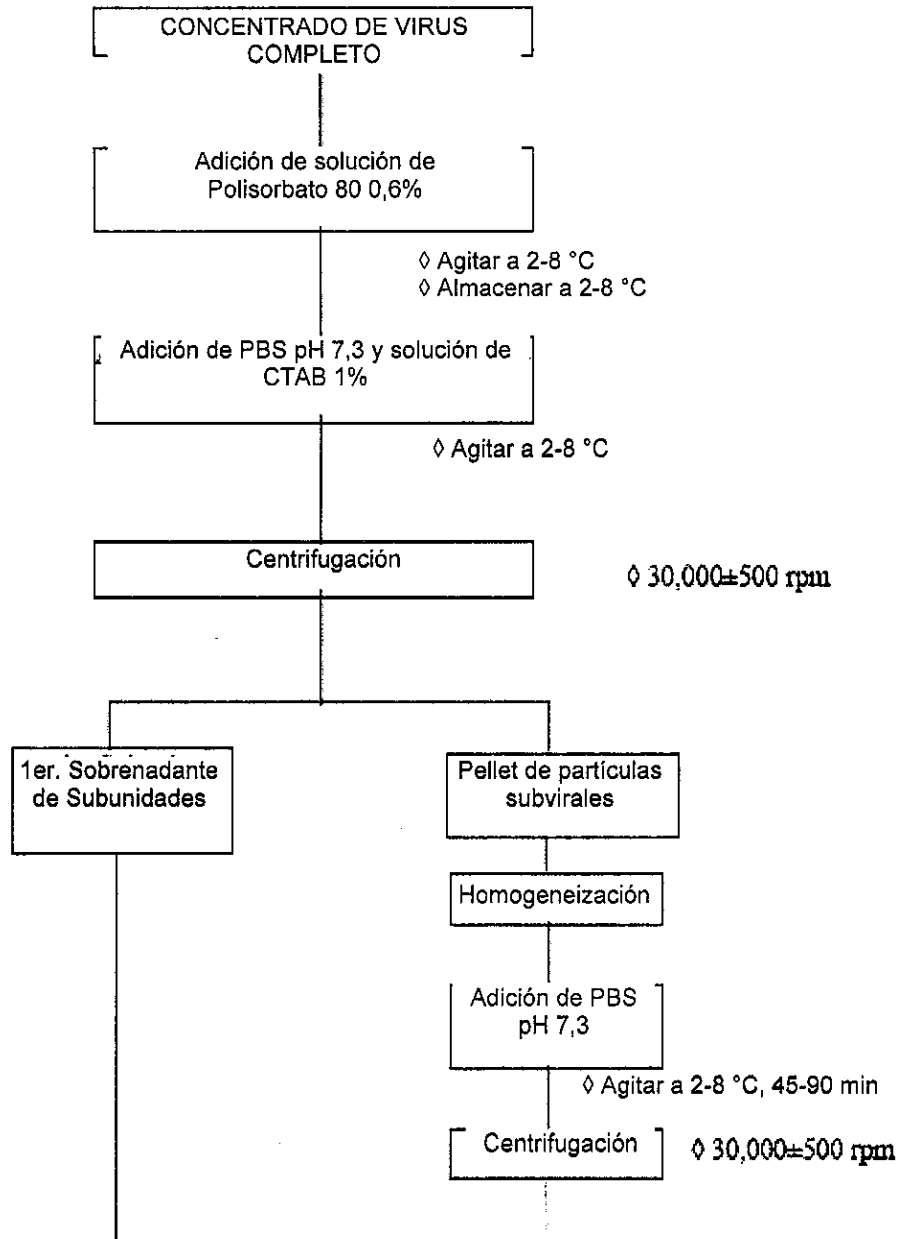
d. Diafiltración (centro de Siena)




Novartis Argentina S.A.
Dra. Lucía Jaroncia
Directora Técnica
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Bioprodutos
Farm. Adolfo G. Jaroncia
Gte. Asuntos Regulatorios
Apt. 100



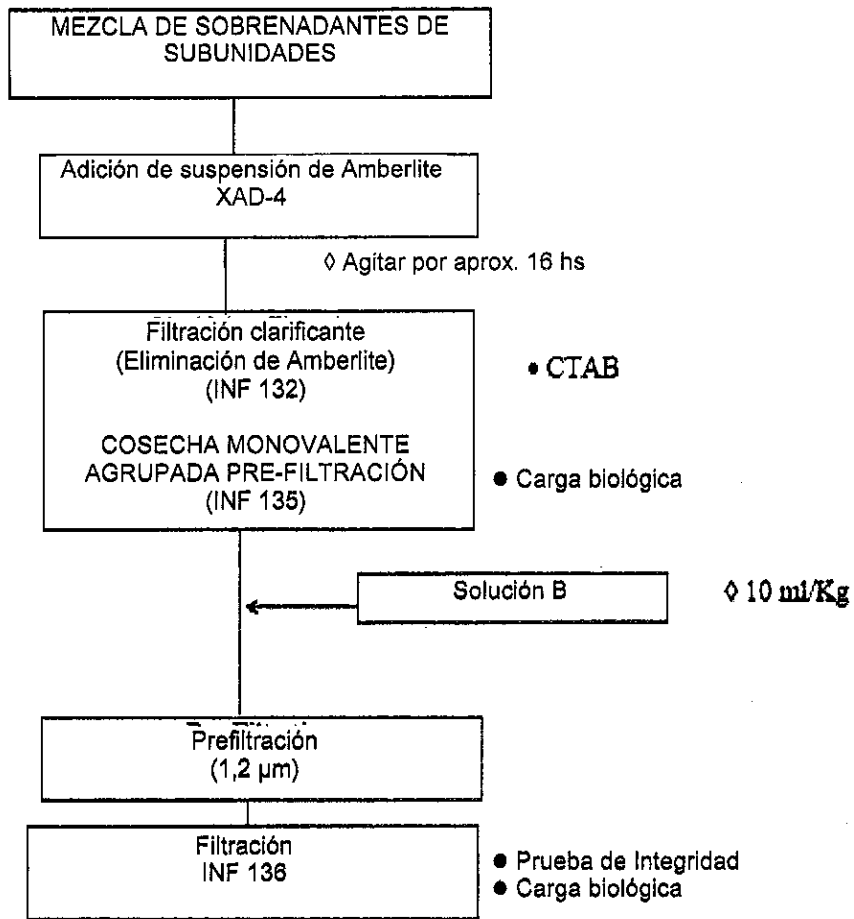
e. Solubilización de Hemaglutinina y Neuraminidasa (centro de Siena)



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



Novartis Argentina S.A.
 Vacunas & Diagnóstico
 Farm. Adm. C. Jimenez
 Gte. Asun. Regulatorias
 Apoderada





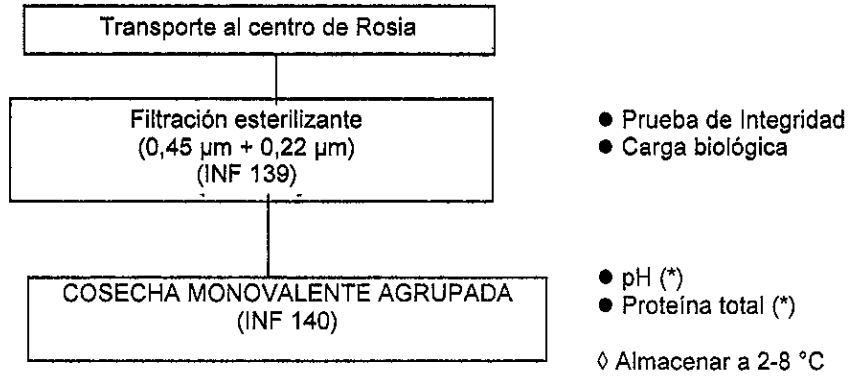
f. Adsorción de CTAB y Filtración (centro de Siena)



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


Novartis Argentina S.A.
 Vactor de Diagnóstico
 Dra. Asunción Regulatorios
 Cte. Apoderada

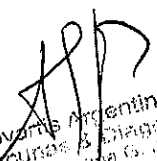


g. Filtración esterilizante – Preparación de Cosechas Monovalentes Agrupadas (centro de Rosía)



(*) Además de la Especificación de Liberación


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


Novartis Argentina S.A.
Recursos & Diagnóstico
Farm. Asunta G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



2.3 Control de Materiales

2.3.1 Componentes descritos en una farmacopea

Tabla 1: Componentes utilizados durante la producción y formulación de la Cosecha Monovalente Agrupada y/o la Vacuna a Granel Final

Componente	Requerimientos de acuerdo con
Cloruro de sodio	Ph.Eur.
Cloruro de potasio	Ph.Eur.
Fosfato diácido de potasio	Ph.Eur.
Fosfato disódico dihidratado	Ph.Eur.
Cloruro de magnesio	Ph.Eur.
Cloruro de calcio	Ph.Eur.
Agua para inyecciones	Ph.Eur.

Tabla 2: Reactivos utilizados durante la producción de la Cosecha Monovalente Agrupada

Componente	Requerimientos de acuerdo con
Sulfato ácido de kanamicina	Ph.Eur.
Sulfato de neomicina	Ph.Eur.
Citrato de sodio	Ph.Eur.
Formaldehido 40% en solución acuosa	Ph.Eur.
Sacarosa	Ph.Eur.
Sulfato de bario	Ph.Eur.
Polisorbato 80	Ph.Eur.

2.3.2 Componentes no descritos en una farmacopea


Se proporcionan especificaciones para componentes no farmacopeicos. Los ensayos internos aplicados para el control de CTAB y Amberlite son aceptables.

2.3.2.1 Bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB)

i. Características

Polvo blanco, cristalino. Soluble en agua; libremente soluble en alcohol; moderadamente soluble en acetona; insoluble en benceno y en éter.


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


 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Diagnóstico
 Farm. Argentina G. Arrienez
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



ii. Pruebas de identificación

Disolver 2 g de la muestra en 100 ml de agua. Esta solución, después de agitar, produce abundante espuma.

A 5 ml de una solución al 2,0% (p/v), añadir 5 ml de ácido nítrico diluido (20 g de ácido nítrico concentrado llevado a 100 ml con agua), y 5 ml de solución de nitrato de plata (4,25 g de nitrato de plata llevados a 100 ml con agua). Dejar reposar la solución resultante protegida de la luz durante 30 minutos. Debe desarrollarse un precipitado de color amarillo.

Mezclar 5 ml de agua con 1 ml de ácido sulfúrico diluido (5,5 ml de ácido sulfúrico llevados a 100 ml con agua), 2 ml de cloroformo y 0,05 ml de solución de rojo de metilo (0,1 g de rojo de metilo llevados a 100 ml con etanol 95%). La capa de cloroformo permanece incolora. Añadir 0,02 g de la muestra y agitar. Después de la separación de fases la capa de cloroformo debe ser de color amarillo.

Añadir 2 ml de solución de ferricianuro de potasio (5 g de ferricianuro de potasio llevados a 100 ml con agua) a 5 ml de una solución al 2,0% (p/v) de la muestra. Debe desarrollarse un precipitado de color amarillo.

iii. Pruebas de pureza

El punto de fusión debe estar dentro de 232°C a 256°C. Realizado de acuerdo a USP - Pruebas Físicas <741>.

2.3.2.2 Amberlite® XAD-4

i. Características

Perlas duras, hidratadas.

ii. Pruebas de pureza

Físicas

Pérdida por secado

La pérdida por secado debe estar entre 42,0% y 55,0%. Realizado de acuerdo con el procedimiento de Ph. Eur.

Químicas

Hierro

Un gramo de muestra se calcina con 2 ml de ácido sulfúrico concentrado hasta que el sedimento se torna de color blanco. Luego, el sedimento se disuelve en ácido clorhídrico concentrado y se recolecta por evaporación. El residuo resultante se resuspende en agua hasta un volumen de alrededor de

