




<b>Identity HA</b>	Positive	Positive
<b>Identity NA</b>	Positive	Positive
<b>Mycoplasmas</b>	Sterile	Sterile
<b>Infectivity</b>	$\geq 10^5$ EID <sub>50</sub> /ml	$5 \times 10^{8.3}$
<b>Sterility</b>	Sterile	Sterile



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



Novartis Argentina S.A.  
 Vacuna Polio, Bivalentes  
 Farm. Adm. G. S. Jimenez  
 Gte. Asunta Reguladora  
 Apoderada



**Cosechas monovalentes agrupadas**
**Table 3.2.S.4.4.2-1: analytical results MPH batches 2011/2012 influenza season for strain H1N1**

TEST	LOT No.	1009/11		1010/11		1011/11	
		NYMC- X 181	NYMC- X 181	NYMC- X 181	NYMC- X 181	NYMC- X 181	NYMC- X 181
RELEASE SPECIFICATION		RESULTS					
Identity HA	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Haemagglutinin (SRID)	Report results (µg HA/ml)	278	282	275			
Identity NA	Positive	Positive	Positive	Positive			
Viral Inactivation	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus
Purity (SDS-PAGE)	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Sterility	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile
CTAB/HA	≤ 12 µg/60 µg HA	< 3	3	< 3	< 3	< 3	< 3
Polysorbate 80	≤ 300 µg/ml	< 300	< 300	< 300	< 300	< 300	< 300
Barium	≤ 1 µg/ml	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
Total Protein/HA	≤ 120µg/60µg HA	28	30	26			
pH	6.9 - 7.7	7.3	7.4	7.4			
Ovalbumin/HA	Report results (µg/60 µg HA)	0.11	0.14	0.16			
Endotoxin/HA	< 100 IU/60µgHA	< 0.4	< 0.4	< 0.4			
Formaldehyde/HA	≤ 1 µg/60 µg HA	0.4	0.2	0.2			
Sodium Citrate Tribasic /HA	≤ 1 mg/60 µg HA	< 0.01	< 0.01	< 0.01			

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

Novartis Argentina S.A.  
 Fábrica y Laboratorio  
 Paso Andino S. Jimenez  
 Cte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada





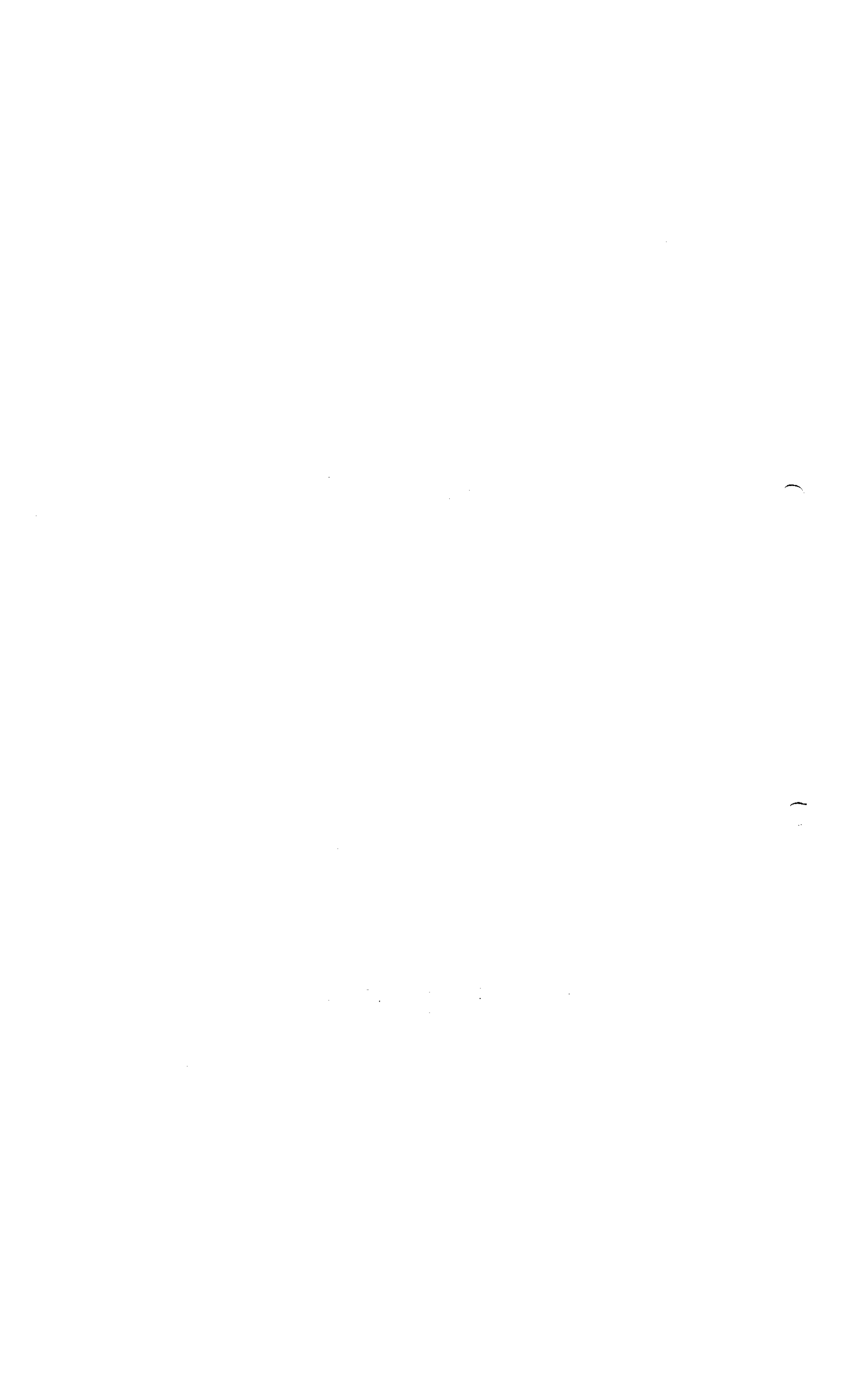
**Table 3.2.S.4.2-2: analytical results MPH batches 2011/2012 influenza season for strain H3N2**

TEST	LOT No. STRAIN	1015/11	1020/11	1021/11
		NYMC- X-187	NYMC X-187	NYMC X-187
RESULTS				
RELEASE SPECIFICATION				
Identify HA	Positive	Positive	Positive	Positive
Haemagglutinin (SRID)	Report results (µg/HA/ml)	384	390	383
Identify NA	Positive	Positive	Positive	Positive
Viral Inactivation	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus
Purity (SDS-PAGE)	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Sterility	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile
CTAB/HA	≤ 12 µg/60 µg HA	< 2	< 2	< 2
Polysorbate 80	≤ 300 µg/ml	< 300	< 300	< 300
Barium	≤ 1 µg/ml	< 1	< 1	< 1
Total Protein/HA	≤ 120µg/60µg HA	49	34	38
pH	6.9 - 7.7	7.3	7.3	7.3
Ovalbumin/HA	Report results (µg/60 µg HA)	0.04	0.03	0.02
Endotoxin/HA	< 100 IU/60µgHA	< 0.3	< 0.3	< 0.3
Formaldehyde/HA	≤ 1 µg/60 µg HA	0.3	0.3	0.3
Sodium Citrate Tribasic /HA	≤ 1 mg/60 µg HA	< 0.01	< 0.01	< 0.01

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

Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas y Diagnóstico  
 Farm. Argentina G. Urmanz  
 Cte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada





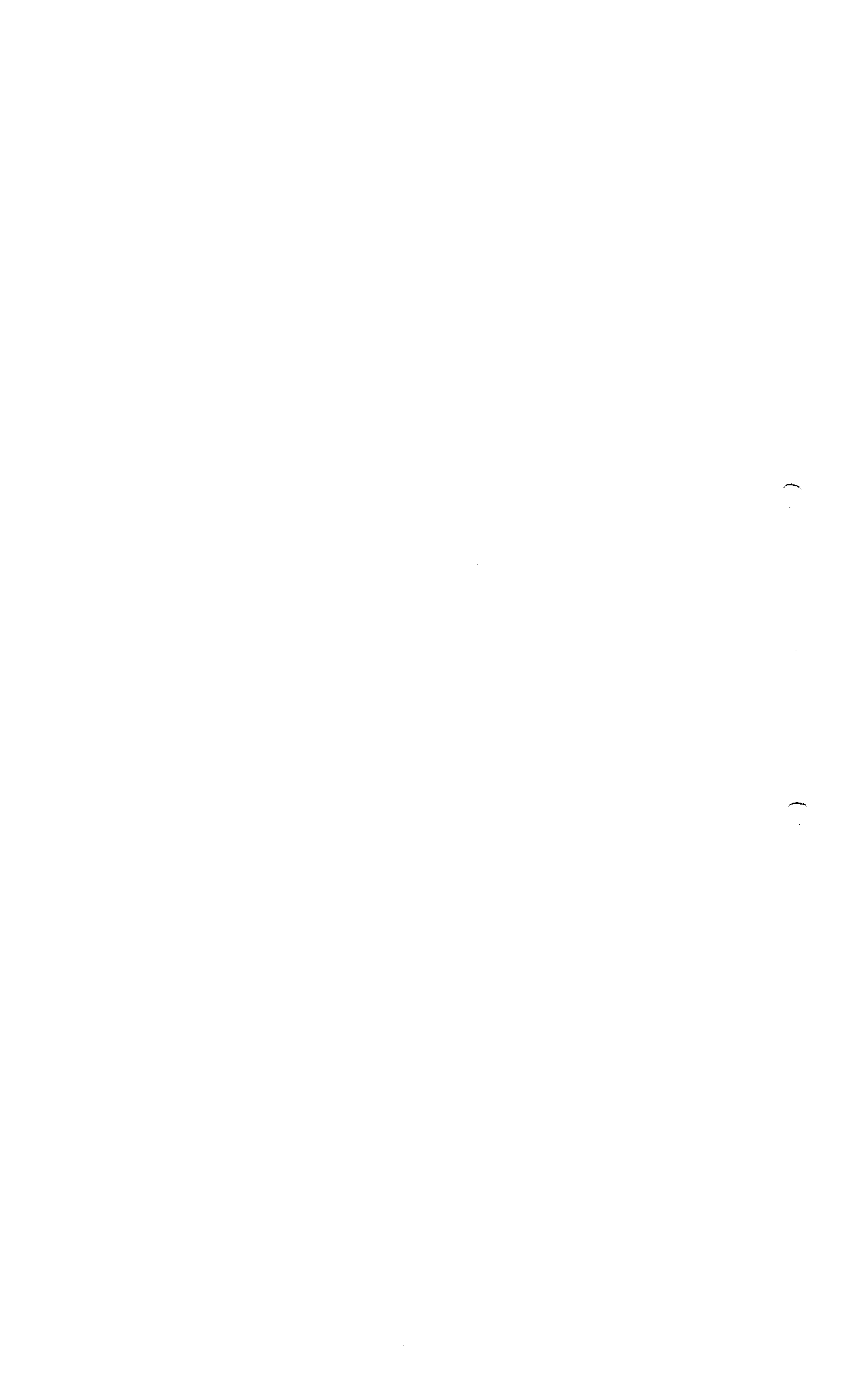
**Table 3.2.S.4.4.2-3: analytical results MPH batches 2011/2012 influenza season for strain B**

TEST	LOT No.	1027/11	1028/11	1029/11
		BX-35	BX-35	BX-35
RELEASE SPECIFICATIONS				
Identity HA	Positive	Positive	Positive	Positive
Haemagglutinin (SRID)	Report results (µgHA/ml)	232	235	225
Identity NA	Positive	Positive	Positive	Positive
Viral Inactivation	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus	Absence live virus
Purity (SDS-PAGE)	Conforms	Conforms	Conforms	Conforms
Sterility	Sterile	Sterile	Sterile	Sterile
CTAB/HA	≤ 12 µg/60 µg HA	< 3	< 3	< 3
Polysorbate 80	≤ 300 µg/ml	< 300	<300	<300
Barium	≤ 1 µg/ml	<1	<1	<1
Total Protein/HA	≤ 120µg/60µg HA	51	42	43
pH	6.9 - 7.7	7.3	7.3	7.3
Ovalbumin/HA	Report results (µg/60 µg HA)	0.15	0.17	0.1
Endotoxin/HA	< 100 IU/60µgHA	1	1	<1
Formaldehyde/HA	≤ 1 µg/60 µg HA	0.2	0.2	0.2
Sodium Citrate Tribasic /HA	Positive	< 0.02	<0.02	<0.02
<b>RESULTS</b>				

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

Novartis Argentina S.A.  
 Vialidad Bungeo 1000  
 Pte. Avenida G. Gómez  
 Gto. Asunción Regulatorios  
 Apoderada



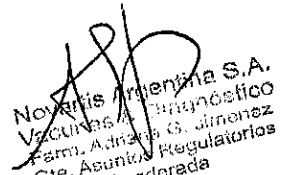


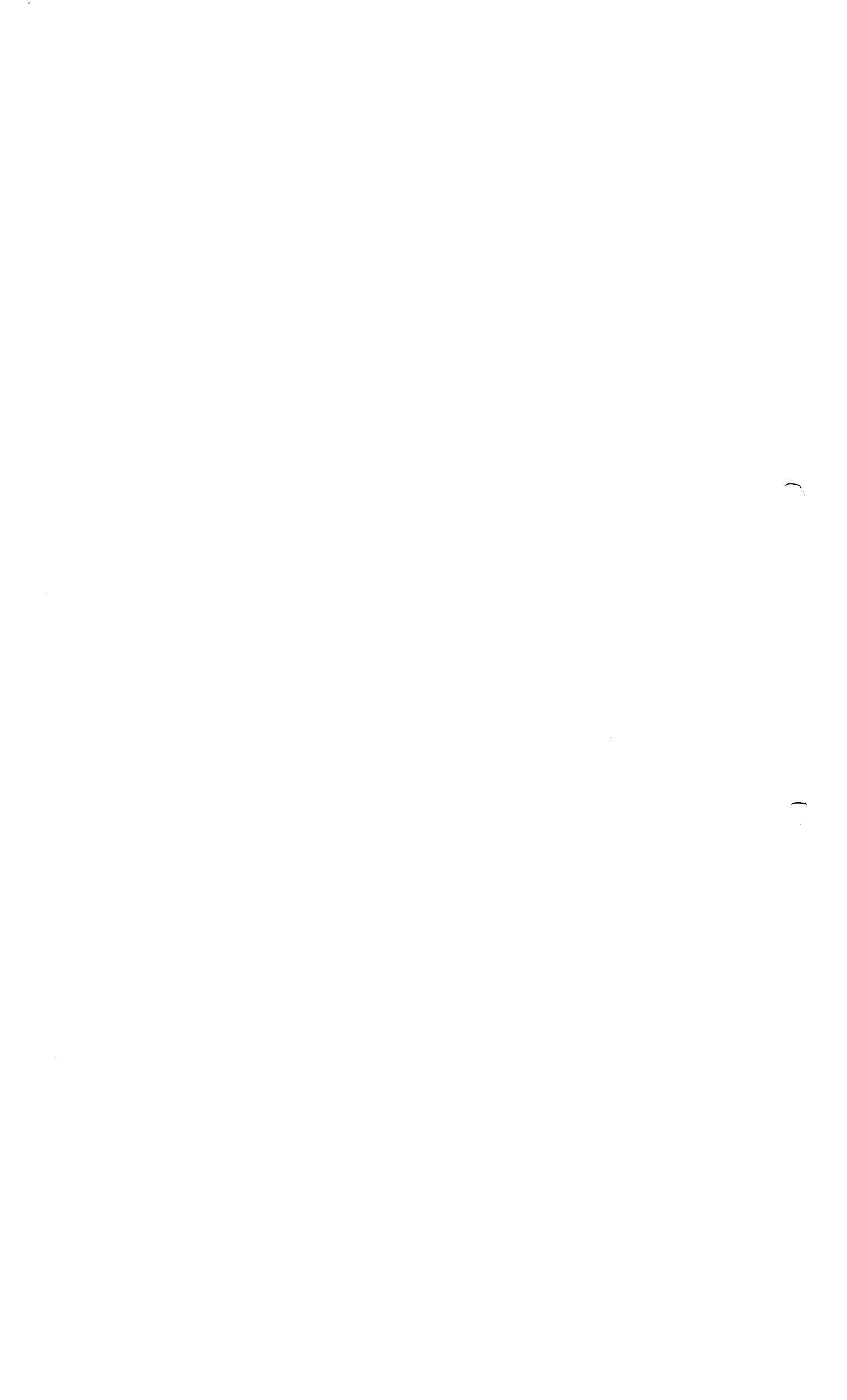
## 6) MATERIALES DE REFERENCIA

### 6.1 Materiales o Estándares de Referencia

Para el contenido de HA (IDRS), se usan reactivos provistos por un laboratorio reconocido por la OMS (CBER, NIBSC o TGA).

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas y Diagnóstico  
Farm. Adriana G. Jimenez  
Gte. Asunto Regulatorio  
Apoderada



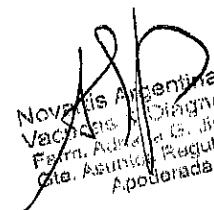


## 7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

### 7.1 Descripción y especificaciones de los recipientes

Las mezclas monovalentes se almacenan en tanques

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Veces de Diagnóstico  
Fabra Adria E. Jimenez  
Cte. Asunto Regulatorias  
Apoderada



## 8) ESTABILIDAD

### 8.1 Resumen de estabilidades y conclusiones

El período de validez propuesto para las cosechas monovalentes agrupadas (MPH) es de 12 meses a 2-8°C, con el apoyo de todos los datos presentados hasta este momento.

Los métodos de análisis utilizados y las especificaciones de los estudios de estabilidad son los mismos que los utilizados para la liberación. Estos métodos han sido validados.

Los resultados de estabilidad se presentan a continuación y contiene los resultados de un estudio de estabilidad diseñado para comparar los resultados obtenidos en MPH almacenada en tubos de polipropileno con los obtenidos cuando se almacena en un tanque pequeño de acero inoxidable. Se decidió la introducción de este recipiente para muestras de estabilidad debido a que es representativo de los utilizados para almacenar MHP durante toda su vida útil.

Los datos presentados en el informe antes mencionado demuestran la idoneidad del nuevo tanque como contenedor de muestras para estabilidad en lugar de los tubos de polipropileno.

### 8.2 Plan de estabilidad

Tabla 9: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno.

Test	Storage time (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
Haemagglutinin content	X	X	X	X	X	X	X
Purity	X	-	X	-	X	X	X

X: planned -: not planned

Tabla 10: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tanques pequeños de acero inoxidable.

Test	0	3	6	9	12	15	18
Haemagglutinin content	R	X	X	X	X	X	X
Purity	R	-	X	-	X	X	X
Endotoxin*	R	-	X*	-	X*	X*	-
Sterility*	R	-	X*	-	X*	X*	-

R: test performed at release X planned - not planned

\* Sterility check and endotoxin content on aliquots is not representative of the real bulk microbiological stability but would be only useful for results evaluation.

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

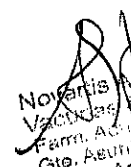
  
 Novartis Argentina S.A.  
 Veed. Cas. S. Ind. y C. Farm.  
 Farm. Ad. y G. G. G. G. G.  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



Tabla 11: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 25°±2°C y 37°±2°C, en tubos de polipropileno.

Test	Temperature	Days		
		3	7	14
Haemagglutinin content	25°±2°C	X	X	X
Haemagglutinin content	37°±2°C	X	X	X

X: planned

Tabla 12: Lotes anuales de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 25°±2°C y 37°±2°C, en tanques pequeños de acero inoxidable

Test	Temperature	3 days	7 days	14 days
Haemagglutinin content	25°C	X	X	X
Haemagglutinin content	37°C	X	X	X

X planned

### 8.3 Resultados

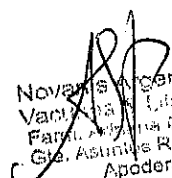
Tabla 13: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno - Haemagglutinin Content (SRID)

Lot N.	Strain	Time in months (results in mcgHA/ml)						
		0	3	6	9	12	15	18
1004/09	IVR-148	342	337	334	327	318	305	306
1005/09	IVR-148	349	339	331	325	324	307	301
1006/09	IVR-148	338	338	335	329	329	313	306
1015/09	X-175C	286	282	278	266	241	231	229
1016/09	X-175C	288	284	279	257	252	242	232
1017/09	X-175C	282	277	276	264	252	250	232
1030/09	B/Brisbane	267	263	259	250	246	240	220
1036/09	B/Brisbane	269	259	257	254	248	236	227
1037/09	B/Brisbane	270	263	259	251	246	236	217

Tabla 14: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno - Haemagglutinin Content (SRID)

Lot N.	Strain	Time in months (% Titre of last timepoint vs. T0)						
		0	3	6	9	12	15	18
1004/09	IVR-148	100	99	98	96	93	89	89
1005/09	IVR-148	100	97	95	93	93	88	86
1006/09	IVR-148	100	100	99	97	97	93	90
1015/09	X-175C	100	99	97	93	84	81	80
1016/09	X-175C	100	99	97	89	88	84	80
1017/09	X-175C	100	98	98	94	89	89	82
1030/09	B/Brisbane	100	99	97	94	92	90	82
1036/09	B/Brisbane	100	96	96	94	92	88	84
1037/09	B/Brisbane	100	97	96	93	91	87	80

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacuna y Diagnóstico  
 Farm. Argentina G. Jimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**Tabla 15: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en tubos de polipropileno - PURITY (SDS-PAGE)**

Lot N.	Strain	Time in months						
		0	3	6	9	12	15	18
1004/09	I/R-148	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1005/09	I/R-148	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1006/09	I/R-148	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1015/09	X-175C	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1016/09	X-175C	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1017/09	X-175C	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1030/09	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1036/09	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass
1037/09	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	Pass	Pass	Pass

**Tabla 16: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en pequeños tanques - Haemagglutinin Content (SRID)**

Lot N.	Strain	Time in months (results in mcgHA/ml)						
		0	3	6	9	12	15	18
1032/10	H3N2 (X-187)	387	389	383	379	TBD	TBD	TBD
1033/10	H3N2 (X-187)	375	362	360	361	TBD	TBD	TBD
1034/10	H3N2 (X-187)	398	397	384	379	TBD	TBD	TBD
1013/10	H1N1 (X-181)	311	301	292	288	284	TBD	TBD
1020/10	H1N1 (X-181)	310	306	296	289	276	TBD	TBD
1056/10	H1N1 (X-181)	325	305	301	292	TBD	TBD	TBD
1028/10	B/Brisbane	164	153	149	140	TBD	TBD	TBD
1029/10	B/Brisbane	244	239	239	232	TBD	TBD	TBD
1030/10	B/Brisbane	187	184	175	166	TBD	TBD	TBD

TBD: to be done IP: In progress

**Tabla 17: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en pequeños tanques - Haemagglutinin Content (SRID)**

Lot N.	Strain	Time in months (Loss % of HA from T0)						
		0	3	6	9	12	15	18
1032/10	H3N2 (X-187)	100	+1	-1	-2	TBD	TBD	TBD
1033/10	H3N2 (X-187)	100	-4	-4	-4	TBD	TBD	TBD
1034/10	H3N2 (X-187)	100	0	-4	-5	TBD	TBD	TBD
1013/10	H1N1 (X-181)	100	-3	-6	-8	-9	TBD	TBD
1020/10	H1N1 (X-181)	100	-1	-5	-7	-11	TBD	TBD
1056/10	H1N1 (X-181)	100	-6	-8	-10	TBD	TBD	TBD
1028/10	B/Brisbane	100	-6	-9	-14	IP	TBD	TBD
1029/10	B/Brisbane	100	-2	-2	-5	IP	TBD	TBD
1030/10	B/Brisbane	100	-1	-5	-11	IP	TBD	TBD

TBD: to be done IP: In progress

**Tabla 18: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en pequeños tanques - PURITY (SDS-PAGE)**

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

*[Signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Facultad de Farmacia  
 Farm. y Quim. G. Armentano  
 Cto. Asesor. Regulatorias  
 Apoderada



Lot N.	Strain	Time in months						
		0	3	6	9	12	15	18
1032/10	H3N2 (X-187)	Pass	NR	Pass	NR	TBD	TBD	TBD
1033/10	H3N2 (X-187)	Pass	NR	Pass	NR	TBD	TBD	TBD
1034/10	H3N2 (X-187)	Pass	NR	Pass	NR	TBD	TBD	TBD
1013/10	H1N1 (X-181)	Pass	NR	Pass	NR	Pass	TBD	TBD
1020/10	H1N1 (X-181)	Pass	NR	Pass	NR	Pass	TBD	TBD
1056/10	H1N1 (X-181)	Pass	NR	Pass	NR	TBD	TBD	TBD
1028/10	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	IP	TBD	TBD
1029/10	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	IP	TBD	TBD
1030/10	B/Brisbane	Pass	NR	Pass	NR	IP	TBD	TBD

TBD: to be done IP. In progress

Tabla 19: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en pequeños - Endotoxinas

Lot N.	Strain	Results	Time in months							
			0	3	6	9	12	15	18	
1032/10	H3N2 (X-187)	UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	TBD	TBD	TBD	
		IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	TBD	TBD	TBD	
1033/10		UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	TBD	TBD	TBD	
		IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	TBD	TBD	TBD	
1034/10		UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	TBD	TBD	TBD	
		IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	TBD	TBD	TBD	
1013/10		H1N1 (X-181)	UI/ml	9.760	-	5.120	-	7.280	TBD	TBD
			IU/60mcg HA	<2	-	<2	-	<2	TBD	TBD
1020/10			UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	<2.000	TBD	TBD
			IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	<1	TBD	TBD
1056/10	UI/ml		<2.000	-	2.560	-	TBD	TBD	TBD	
	IU/60mcg HA		<1	-	<1	-	TBD	TBD	TBD	
1028/10	B/Brisbane		UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	IP	TBD	TBD
			IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	IP	TBD	TBD
1029/10			UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	IP	TBD	TBD
			IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	IP	TBD	TBD
1030/10		UI/ml	<2.000	-	<2.000	-	IP	TBD	TBD	
		IU/60mcg HA	<1	-	<1	-	IP	TBD	TBD	

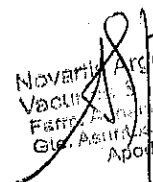
TBD: to be done IP. In progress

Tabla 20: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas entre 2-8°C, en pequeños tanques -Esterilidad

Lot N.	Strain	Time in months						
		0	3	6	9	12	15	18
1032/10	H3N2 (X-187)	Sterile	NR	Sterile	NR	TBD	TBD	TBD
1033/10	H3N2 (X-187)	Sterile	NR	Sterile	NR	TBD	TBD	TBD
1034/10	H3N2 (X-187)	Sterile	NR	Sterile	NR	TBD	TBD	TBD
1013/10	H1N1 (X-181)	Sterile	NR	Sterile	NR	Sterile	TBD	TBD
1020/10	H1N1 (X-181)	Sterile	NR	Sterile	NR	Sterile	TBD	TBD
1056/10	H1N1 (X-181)	Sterile	NR	Sterile	NR	TBD	TBD	TBD
1028/10	B/Brisbane	Sterile	NR	Sterile	NR	IP	TBD	TBD
1029/10	B/Brisbane	Sterile	NR	Sterile	NR	IP	TBD	TBD
1030/10	B/Brisbane	Sterile	NR	Sterile	NR	IP	TBD	TBD

TBD: to be done IP. In progress

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas y Productos Biológicos  
 Farm. Análisis y Control de Calidad  
 Gte. Asesoría Regulatoria  
 Apoderada

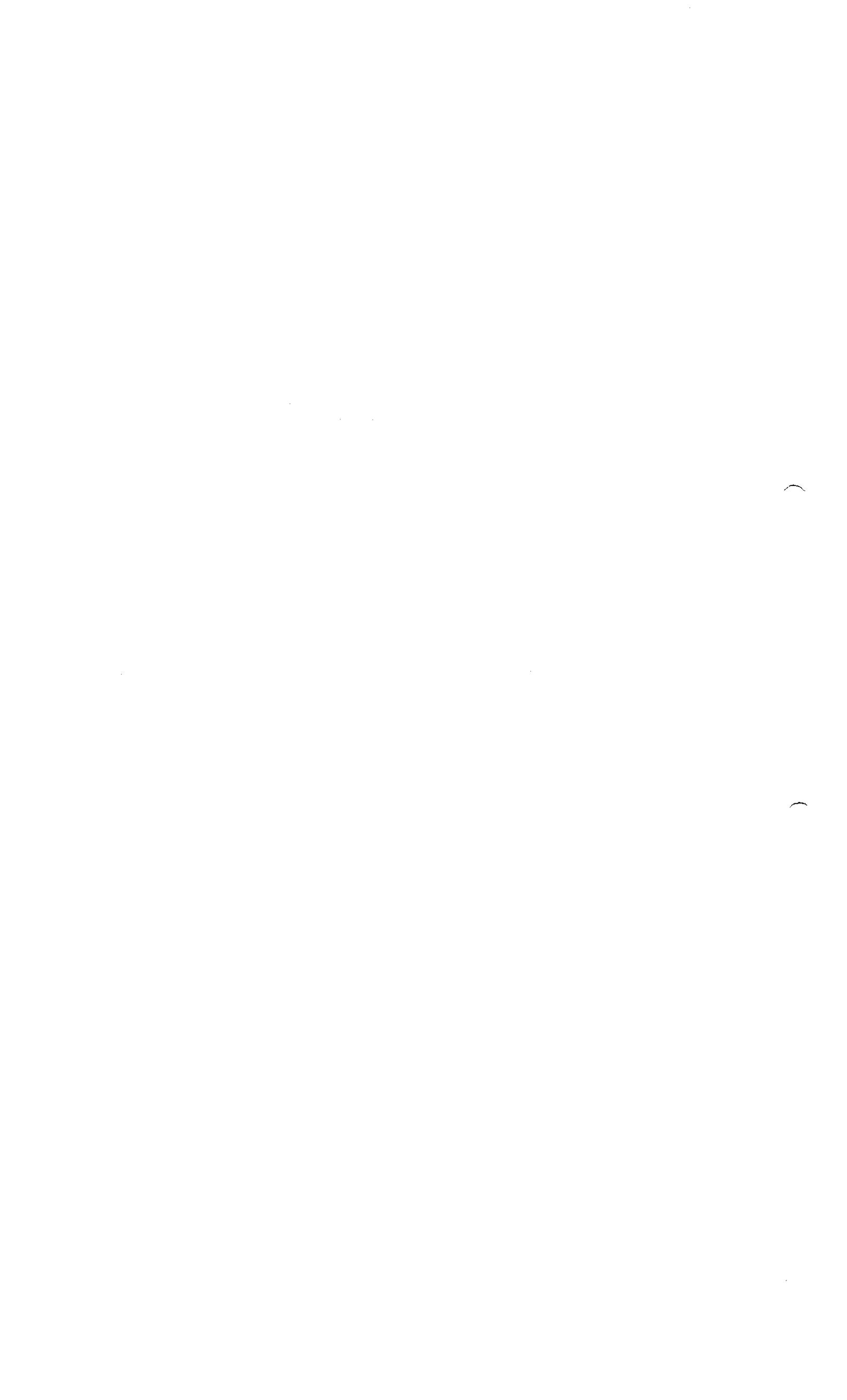


Tabla 21: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tubos de polipropileno – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en mcgHA/ml)

(SOP n. ISU 07.07, specification: Initial HA Titre +/- 20% (mcgHA/ml))

Lot N.	Strain	25°±2°C				37°±2°C		
		0	3	7	14	3	7	14
1004/09	IVR-148	342	343	341	340	342	341	332
1005/09	IVR-148	349	348	348	346	348	347	340
1006/09	IVR-148	338	338	338	337	337	338	333
1015/09	X-175C	286	270	261	259	263	260	244
1016/09	X-175C	288	277	274	266	269	268	256
1017/09	X-175C	282	276	269	266	270	265	256
1030/09	B/Brisbane	267	268	266	266	267	265	248
1036/09	B/Brisbane	269	268	269	266	268	267	245
1037/09	B/Brisbane	270	271	268	265	269	268	235

Tabla 22: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tubos de polipropileno – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en % del título)

(SOP n. ISU 07.07, specification: Initial HA Titre +/- 20% (mcgHA/ml))

Lot N.	Strain	25°±2°C				37°±2°C		
		0	3	7	14	3	7	14
1004/09	IVR-148	100	100	100	99	100	100	97
1005/09	IVR-148	100	100	100	99	100	99	97
1006/09	IVR-148	100	100	100	100	100	100	99
1015/09	X-175C	100	94	91	91	92	91	85
1016/09	X-175C	100	96	95	92	93	93	89
1017/09	X-175C	100	98	95	94	96	94	91
1030/09	B/Brisbane	100	100	100	100	100	99	93
1036/09	B/Brisbane	100	100	100	99	100	99	91
1037/09	B/Brisbane	100	100	99	98	100	99	87

Tabla 23: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tanque – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en mcgHA/ml)

(SOP n. ISU 07.07, specification: Initial HA Titre +/- 20% (mcgHA/ml))


Lot N.	Strain	25°±2°C				37°±2°C		
		0	3	7	14	3	7	14
1032/10 <sup>(1)</sup>	H3N2 (X-187)	387	383	377	366	359	332	320
1033/10 <sup>(2)</sup>	H3N2 (X-187)	375	362	354	326	328	305	270
1034/10 <sup>(2)</sup>	H3N2 (X-187)	398	383	379	367	357	335	316
1013/10 <sup>(3)</sup>	H1N1 (X-181)	311	298	295	287	279	265	233
1020/10 <sup>(3)</sup>	H1N1 (X-181)	310	299	296	291	279	266	233
1056/10	H1N1 (X-181)	325	323	311	285	309	267	227
1028/10	B/Brisbane	164	159	150	<144 105 (1)	147	<144(2)	<144(2)
1029/10	B/Brisbane	244	235	232	204	229	178	148
1030/10	B/Brisbane	187	185	180	174	183	151	<144(2)

(1) An additional sample was incubated at 25°C in order to repeat 14 days timepoint analysis due to the fact that an additional test was necessary (invalid result) for lack of reserve samples for accelerated conditions. The obtained result confirms the OOS previously observed.

(2) The results obtained from batch No 1028/10 at 7 and 14 days at 37°C were not repeated because the OOS were confirmed by the results obtained from batches No 1029/10 and 1030/10. All three batches were OOS starting from 7 days timepoint, see table 4-7.

(3) DR No 75118: The accelerated stability studies were started late for batches No 1032/10, 1033/10, 1034/10, 1013/10 and 1020/10. The event did not have impact on the study. See also paragraph 3.1 in Summary and Conclusion section.

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vaccines and Biologics  
 Far. Andrea G. Amunoz  
 Gr. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



**Tabla 24: Resultados de lotes de cosechas monovalentes agrupadas, almacenadas a 23°-27°C and 35°-39°C, en tanque – Haemagglutinin titre by SRID (resultados en % del titulo)**

(SOP n. ISU 07.07, specification: Initial HA Titre +/- 20% (mcgHA/ml)) Loss % of HA from T0

Lot N.	Strain	Temperature Time in days	25°±2°C				37°±2°C		
			0	3	7	14	3	7	14
1032/10	H3N2 (X-187)	100	-1	-3	-5	-7	-14	-17	
1033/10	H3N2 (X-187)	100	-4	-6	-13	-13	-19	-28(OOS)	
1034/10	H3N2 (X-187)	100	-4	-5	-8	-10	-16	-21(OOS)	
1013/10	H1N1 (X-181)	100	-4	-5	-8	-10	-15	-25(OOS)	
1020/10	H1N1 (X-181)	100	-4	-5	-6	-10	-14	-25(OOS)	
1056/10	H1N1 (X-181)	100	-1	-4	-12	-5	-18	-30(OOS)	
1028/10	B/Brisbane	100	-3	-8	<-12 -36 (1) (OOS)	-10	<-12(OOS)	<-12(OOS)	
1029/10	B/Brisbane	100	-4	-5	-16	-6	-27 (OOS)	-39(OOS)	
1030/10	B/Brisbane	100	-1	-4	-7	-2	-19	<-23(OOS)	

OOS: out of specification. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201398 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).

(1) An additional sample was incubated at 25°C in order to repeat 14 days timepoint analysis due to the fact that an additional test was necessary (invalid result) for lack of reserve samples for accelerated conditions. The obtained result confirms the OOS previously observed.

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas y Diagnóstico  
 Farm. Adolfo G. Jimenez  
 Cta. Asuntos Regulatorios  
 Aloderada



# INFORMACIÓN SOBRE EL ADYUVANTE MF59C.1

## 1) INTRODUCCIÓN GENERAL

Nombre del producto: MF59C.1

Laboratorio productor: NOVARTIS VACCINES and DIAGNOSTICS GmbH

Sitio de Fabricación:

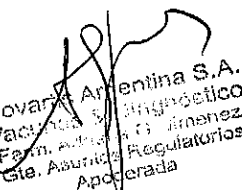
Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg, Alemania	Fabricación de granel.

Después, los lotes de Adyuvante MF59C.1 a Granel se despachan a otras plantas de Novartis Vaccines and Diagnostics para la formulación de la vacuna final y/o el llenado final de los recipientes.

Centro de Liberación de lotes del adyuvante MF59C.1 a granel:

Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg, Alemania	Pruebas de control de calidad y liberación.

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Vacunas y Diagnóstico  
Pamela Jiménez  
Gte. Asunto Regulatorias  
Aprobada



**Fórmula declarada en la etiqueta: Composición Cualitativa:**

**MF59C.1: adyuvante exclusivo (Patente EP 0399 843 B1)**

Nombre de los componentes	Cantidad por ml	Función
Escualeno	39,0 mg	fase oleosa
Polisorbato 80	4,7 mg	agente tensioactivo
Trioleato de sorbitán	4,7 mg	agente tensioactivo
Citrato de sodio dihidratado	2,65 mg	amortiguador
Ácido cítrico monohidratado	0,17 mg	amortiguador
Agua para inyección	c.s.1 ml	fase acuosa
Nitrógeno	cubierta	gas inerte

### 1.1 Nomenclatura


Código ATC: No aplicable

### 1.2 Generalidades

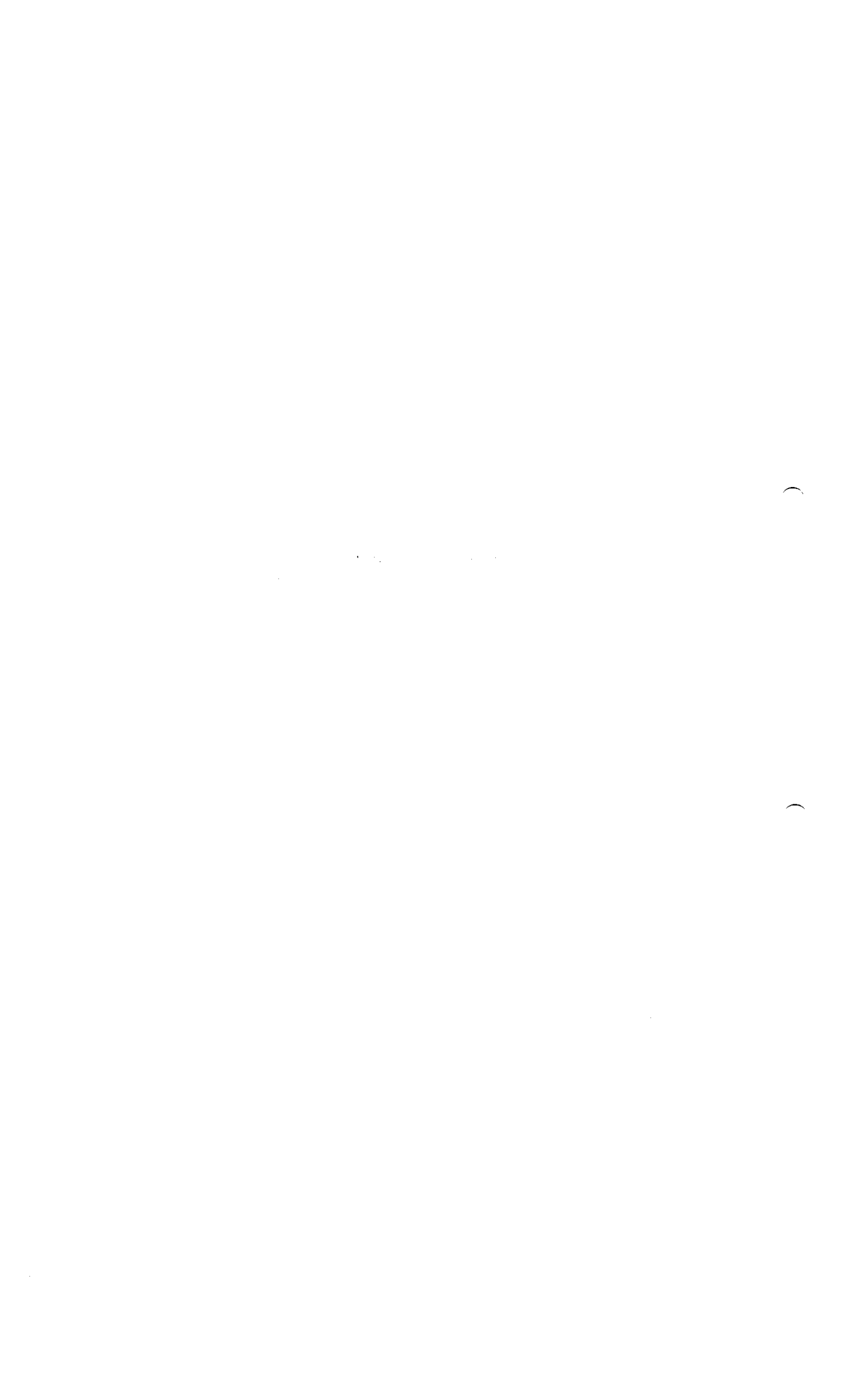
I.N.N.: No aplicable.  
 Ph. Eur. No aplicable.  
 Farmacopea Nacional: No aplicable.  
 Nombre común o Descripción química: No aplicable.  
 Nombre nacional aprobado: No aplicable.  
 Otro nombre y/o Código de laboratorio: No aplicable.



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



Novartis Argentina S.A.  
 Vacunas e Inyectivos  
 Parro. Acortana C. Gómez  
 Ger. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



## 2) PROCESO DE PRODUCCIÓN – ADYUVANTE

### 2.1 Elaborador

Nombre y dirección	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH. Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg. Alemania.	Fabricación de granel. Pruebas de control de calidad y liberación.

### 2.2 Descripción del proceso de manufactura del adyuvante y controles del proceso

La fabricación del adyuvante MF59C.1 a granel cumple el siguiente procedimiento:

- 1) Se formula una fase acuosa mezclando polisorbato 80 con Agua para Inyección y combinándolos, después, con buffer citrato.
- 2) Se formula una fase oleosa mezclando escualeno y trioleato de sorbitán.
- 3) Se agrega la fase oleosa a la fase acuosa, y se homogeneiza la mezcla en una emulsión preliminar o "premezcla".
- 4) Se vierte directamente la premezcla en un microfluidificador, donde es emulsificada para crear partículas de tamaño inferior al micrón.
- 5) Se filtra la emulsión microfluidificada en un tanque de recepción. Se transfiere el producto del tanque de recepción a frascos de vidrio bajo una campana de flujo aéreo laminar clase A (100). El proceso de filtración reduce de manera significativa la cantidad de partículas grandes, parcialmente emulsificadas, y los glóbulos de escualeno residuales.

El diagrama de flujo simplificado del proceso de fabricación del adyuvante se presenta en la página siguiente.

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


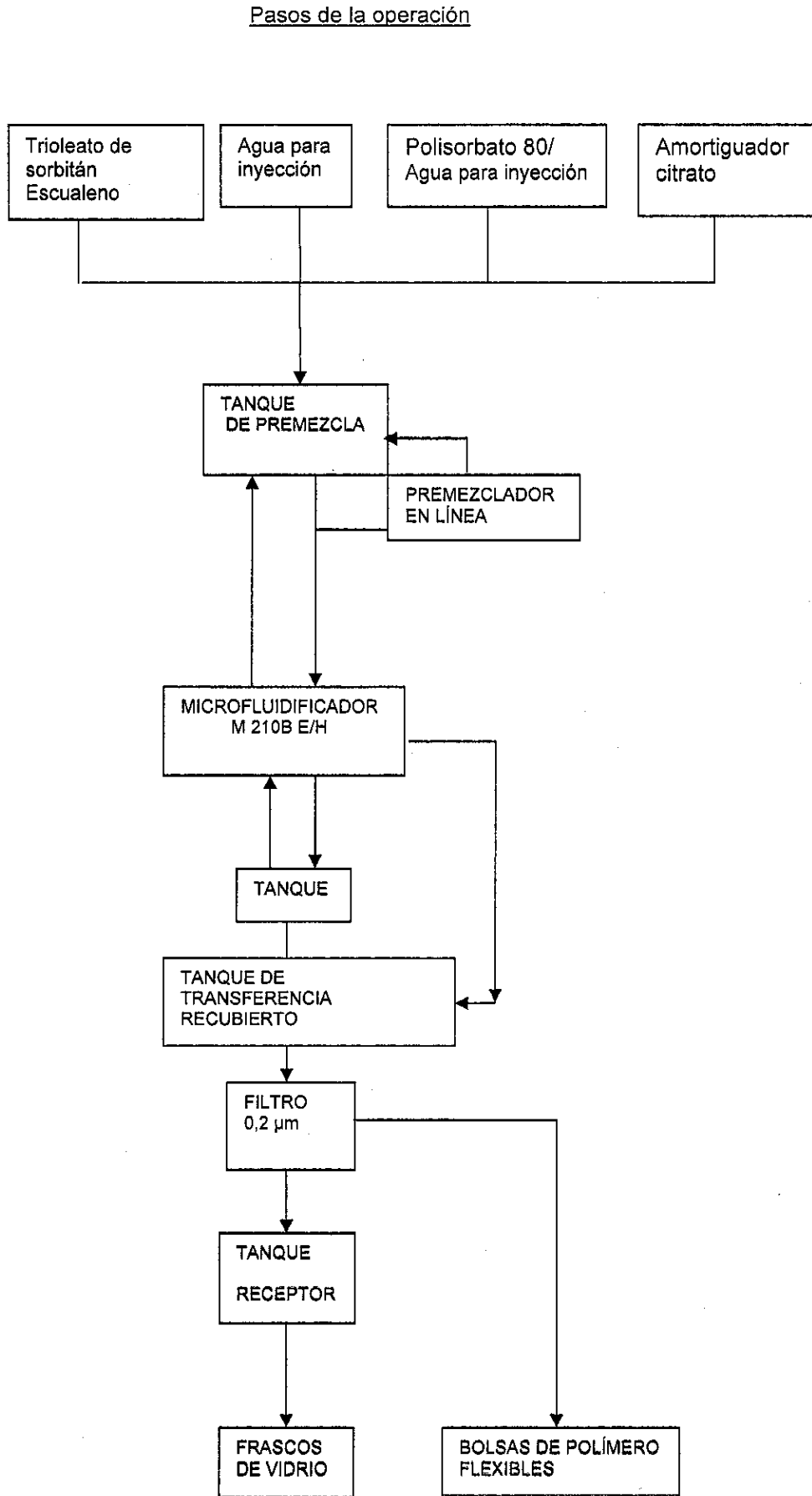
  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Vaccines and Diagnostic  
 Famp. Adolfo S. Gimenez  
 Gte. Asuntos Regulatorios  
 Apoderada



Figura 1: Diagrama de flujo de la fabricación de adyuvante MF59C.1 a granel en Marburg



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

Novartis Argentina S.A.  
Vacinas & Diagnóstico  
Farm. Av. Ana G. Jimenez  
Cte. Asuntos Regulatorios  
Apoderada



### 2.3. Flujos del proceso de fabricación - Materias primas

#### Materias primas

Las materias primas son entregadas en el área de cuarentena, en cuartos de almacenamiento, según la temperatura de conservación requerida (2-8°C).

#### Fabricación de adyuvante

La premezcla y la microfluidificación se realizan en el área correspondiente.

Después de la microfluidificación, se pasa el adyuvante a un tanque de recepción a través de un filtro de 0,2 µm que también utiliza nitrógeno. Sobre la base del pequeño volumen, el adyuvante se puede filtrar directamente a una bolsa flexible (que también representa el recipiente final).

#### Llenado

El adyuvante a granel se divide en alícuotas en frascos de vidrio transparente de 5 l o equivalente con diferentes volúmenes bajo una campana clase A (100) y es etiquetado. Los frascos se colocan en tubos de almacenamiento cubiertos y se conservan a una temperatura de 2-8°C. Alternativamente, el Adyuvante MF59C.1 a Granel se puede colocar en bolsas de polímero flexibles provistas por STEDIM o JM, o por un proveedor calificado equivalente.

#### Conservación de adyuvante MF59C.1 a granel

El adyuvante a granel se llena y almacena en frascos de vidrio transparente o en bolsas de polímero flexibles. Después de la fabricación, los recipientes se almacenan en estado de cuarentena a una temperatura de 2-8°C. El adyuvante a granel permanece en cuarentena hasta que es liberado por GA (garantía de calidad).

#### Envase y transporte

El Adyuvante MF59C.1 a Granel se transporta directamente de Marburg a otros centros de fabricación de Novartis Vaccines and Diagnostics para la formulación de vacunas adyuvantadas terminadas.

El Adyuvante MF59C.1 a Granel se almacena y transporta en frascos de vidrio de 5 l y/o equivalente con diferentes volúmenes o en bolsas de polímero flexibles.

Los recipientes se envasan en cajas de transporte de plástico protegidas de la luz y de rupturas. El envase de los recipientes se lleva a cabo en barriles de cartón y/o cubos, así como en recipientes plásticos sobre paletas. El transporte se efectúa a una temperatura de 2 a 8°C mediante camiones refrigerados. Con cada cargamento, se incluye un dispositivo de registro de temperatura, junto con

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Vaccines and Diagnostics  
Paraná Argentina G. J. J. J.  
Gte. Aurelio Reguladorias  
A. J. J. J.



toda la documentación pertinente del envío. Estas configuraciones de envasado están validadas para envío en camiones refrigerados.

Los recipientes son enviados utilizando una agencia de fletes y/o un correo expreso.

### Tamaño habitual del lote y fórmula del lote

El Adyuvante MF59C.1 a Granel se fabrica en lotes habituales de 50 kg y de 280 kg .

**Tabla 1: Fórmula del lote para un lote de 50 kg y de 280 kg.**

Componente	Cantidad por 50 kg	Cantidad por 280 kg
Escualeno	2,163 kg	12113 kg
Polisorbato 80	0,251 kg	1406 kg
Trioleato de sorbitán	0,251 kg	1406 kg
Citrato de sodio dihidratado	0,133 kg	0,745 kg
Ácido cítrico monohidratado	0,008 kg	0,045 kg
Agua para inyección	c.s. 50 kg	c.s. 280 kg
Nitrógeno	cubierta	cubierta

## 2.4 Control de Materiales

### 2.4.1 Componentes descritos en una farmacopea

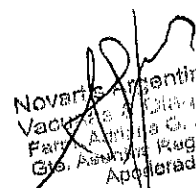
**Tabla 2: Componentes utilizados durante la producción y formulación del adyuvante MF59C.1**

Componente	Requerimientos de acuerdo con
Polisorbato 80	Ph. Eur.
Trioleato de sorbitán	Ph. Eur.
Citrato de sodio dihidratado	Ph. Eur. y USP
Ácido cítrico monohidratado	Ph. Eur. y USP.
Agua para inyección	Ph. Eur. y USP
Nitrógeno	USP/NF

### 2.4.2 Componentes no descritos en una farmacopea

El escualeno se analiza acorde a ensayos internos.

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

  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vaccines & Biotechnology  
 Farm. Argentina C. Jironez  
 Gto. Asesoría Regulatoria  
 Apoderada



El escualeno se utiliza como la fase oleosa del Adyuvante MF59C.1 a Granel, que es una emulsión oleoacuosa, y representa alrededor del 4% por peso de la emulsión.

Es un excipiente novedoso, derivado del aceite de hígado de tiburón, que no se usaba antes en productos farmacéuticos inyectables.

### 2.4.2.1 Especificaciones

*i. Especificaciones del escualeno:*

**Tabla 3: Especificaciones para el escualeno**

Ensayo	Especificación
Contenido por HPLC	Valor informado en mg / ml
Densidad a 20°C	0.84 a 0.86 g / ml
Índice de Refracción 20°C	1.49 a 1.50
% Humedad	No más del 0.2%
Metales pesados	No más de 10 ppm
Arsénico	No más de 1 ppm
Índice de acidez	No más de 0.4 mg KOH / g
Índice de iodo	Valor informado
Dioxinas y contenido de PBC	TEQ: No más de 661 pg / g *
Pureza por GC	No menos del 97 %
Índice de Saponificación	No más de 5 mg / g
Identidad por FTIR	Comparable a la referencia
Ensayo Microbiano:	
- Cuenta estándar	No más de 50 CFU / ml
- Termófilos	No más de 50 CFU / ml
- Moho y hongos	No más de 50 CFU / ml
Ref: A Monograph on the Chemistry and Characteristics of Squalene, Update 1.1, M. Hora & V. Levi, 27.5.98	

\* El máximo teórico para equivalentes tóxicos (TEQ) de bifenilos policlorados (PCB) y dioxinas en una dosis de la vacuna está por debajo de la ingesta diaria tolerable (TDI), no más de 1-4 pg TEQ/kg/día, (O.M.S Mayo 98) sobre la base de 9,75 mg de escualeno/MF59 por dosis de la vacuna y un peso hipotético del recién nacido de 3,5 Kg.

*ii. Especificaciones para el escualeno redestilado:*

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

*[Signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Vaccines & Diagnostic  
 María Estela G. Armoniz  
 Gte. Autoridad Regulatoria  
 Apoderada



**Tabla 4: Especificaciones para la escualeno - Pruebas realizadas en La calificación de proveedores:**

Prueba	Especificación
Apariencia	Transparente, líquido incoloro a amarillo
Índice de acidez	No más de 0.4 mg KOH / g
Índice de yodo	Valor informado
Dioxinas y contenido de PBC	TEQ: No más de 661 pg / g
Arsénico	No más de 1 ppm
Índice de Refracción 20°C	1.49 a 1.50
Índice de Saponificación	No más de 5 mg / g
Metales pesados	No más de 10 ppm
Ref: Qualification of Redistilled Squalene for use in MF59W.1 and MF59C.1, V. Levi, 21 May 1998	

**Tabla 5: Especificaciones para el escualeno - Pruebas realizadas en todos los lotes:**

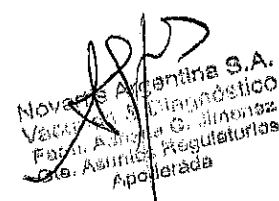
Prueba	Especificación
Identidad por FTIR	Comparable a la referencia
Densidad a 20°C	0.84 a 0.86 g / ml
% Humedad	No más del 0.2%
Ensayos microbiológicos de la materia prima: - Placa estándar - Termófilos - Moho y hongos	No más de 50 CFU / ml No más de 50 CFU / ml No más de 50 CFU / ml
Fuente del material suministrado a SAF	Registro de nombres de proveedor
Ref: Qualification of Redistilled Squalene for use in MF59W.1 and MF59C.1, V. Levi, 21 May 1998	

#### 2.4.2.2 Métodos de control de calidad para escualeno:

##### i. Contenido e identificación por HPLC

Este ensayo se utiliza para establecer la identidad y la concentración de escualeno en la materia prima. El ensayo también sirve como un ensayo de estabilidad para la detección de pérdidas en el contenido de escualeno en el tiempo. El escualeno en isopropanol se inyecta en una columna Vydac C-18 y se eluyó en forma isocrática con metanol. La separación se monitorea mediante la detección UV a 214 nm. La concentración de escualeno en la materia prima se mide por un método estándar de calibración externa.

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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Vaca, 1199 - Diagnóstico  
 Pcia. Buenos Aires  
 Cte. Avda. Reguladoras  
 Apoderada



**ii. Densidad a 20 ° C**

Este ensayo sirve como prueba de identidad y como una prueba de pureza. Una medida de densidad dentro del rango definido en las especificaciones establece tanto la identidad de escualeno como la ausencia de impurezas significativas que tengan una densidad diferente al escualeno.

**iii. Índice de refracción a 20°C**

El índice de refracción se determina a 20°C, según se describe en USP <831>.

**iv. Porcentaje de Humedad**

El porcentaje de humedad de escualeno se determina por Karl Fischer Method, según se describe en USP <921>.

**v. Metales Pesados**

El contenido de metales pesados del escualeno se determina usando el método de de sulfuro, según se describe en USP <231>.

**vi. Arsénico**

Este ensayo es un ensayo de pureza con respecto a la presencia de arsénico en el escualeno, y establece que el nivel de arsénico este por debajo del límite de especificación. La introducción de arsénico en el aceite de hígado de tiburón podría ocurrir a través de la cadena alimentaria o en el proceso de fabricación. El contenido de arsénico de escualeno se determina por un horno de grafito de absorción atómica (GFAA), técnica que mide la absorción atómica de arsénico elemental en esta materia prima.

**vii. Índice de acidez**

El índice de acidez del escualeno se determina como equivalentes de neutralización de Hidróxido de sodio consumidos por el escualeno, según se describe en USP <401>.

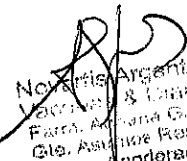
**viii. Índice de iodo**

El índice de iodo del escualeno se determina como la cantidad de gramos de iodo absorbidos por el escualeno, según se describe en USP <401>.

**ix. Dioxinas y los contenidos de PCB**

Este ensayo sirve como un ensayo de pureza con respecto a la presencia de dioxinas y PCB (bifenilos policlorados) en el escualeno y establece que su contenido este por debajo del límite de especificación. La introducción de dioxinas y PCB podría ocurrir en el aceite de hígado de tiburón a

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farmacia & Químico  
Paraná, Argentina  
Cto. Asesor Regulatorio  
Apoderada

