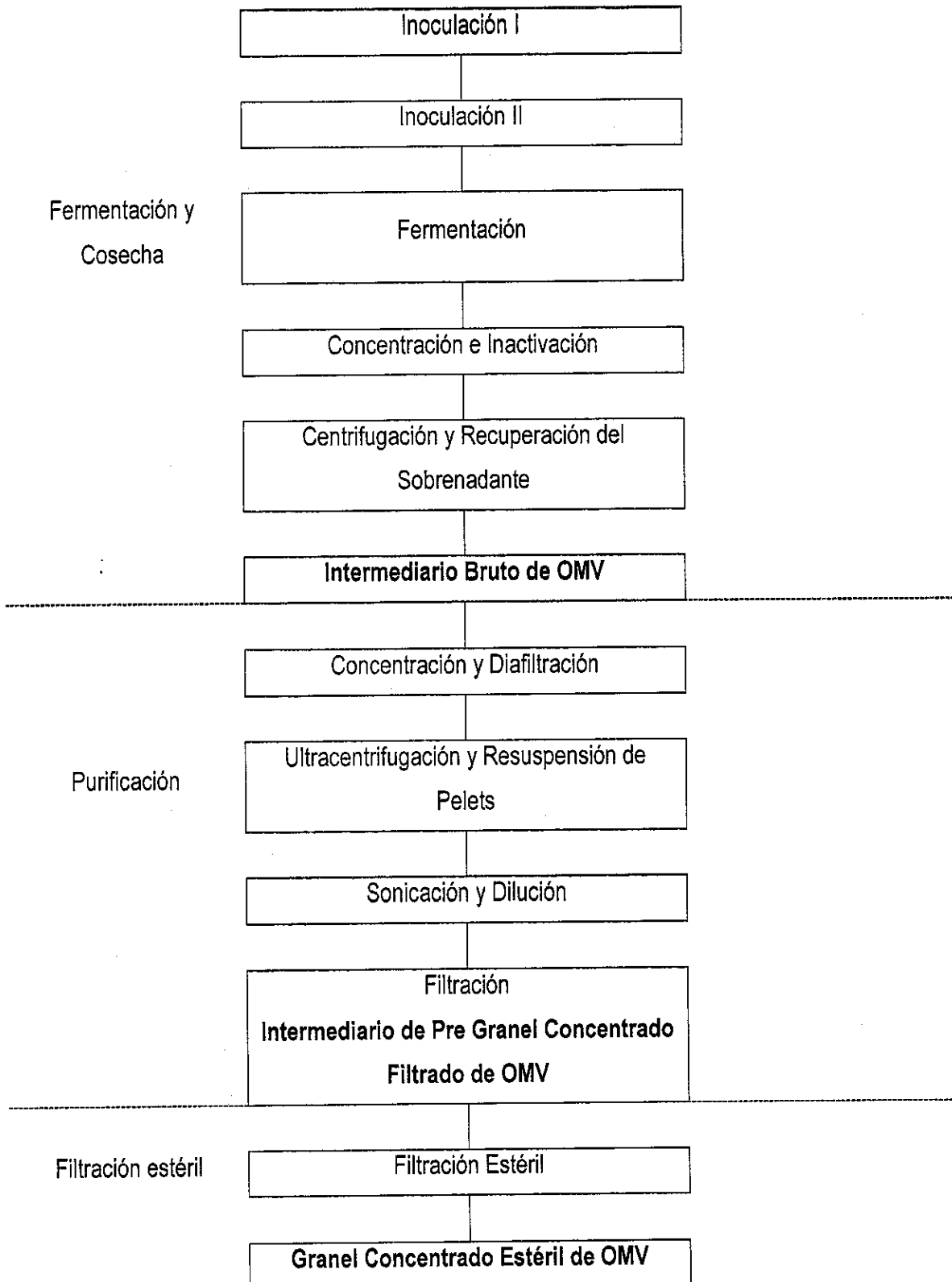


Transporte

El pre granel concentrado de OMV elaborado en Siena se transporta a 2-8°C a Rosia para el paso de filtración estéril final en camiones refrigerados, equipados con monitores de temperatura.

A continuación, se proporciona un flujograma de la producción del granel concentrado de OMV en la Figura 1.

**Figura 1      Proceso de Elaboración para OMV**



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

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

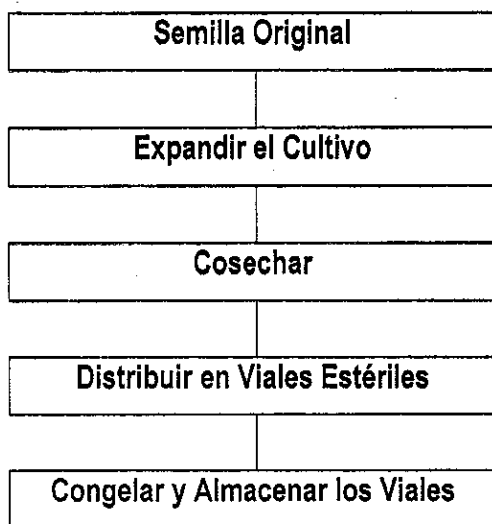


**2.3 Flujos del proceso de elaboración – Semilla Maestra y Semilla de Trabajo**

**2.3.1 Procedimiento de Elaboración para la Semilla Maestra**

Se proporciona en la siguiente figura un diagrama de flujo del proceso de elaboración utilizado para producir la semilla maestra. La Semilla Maestra S823P10MS03 se preparó por el uso de este método.

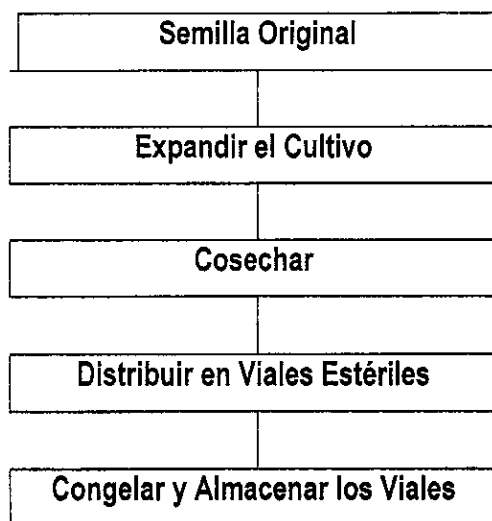
**Figura 2 Procedimiento de Elaboración para la Semilla Maestra**



**Procedimiento de Elaboración para la Semilla de Trabajo**

Se proporciona en la siguiente figura un diagrama de flujo del proceso de elaboración utilizado para producir semillas de trabajo. La Semilla de Trabajo se preparó por el uso de este método.

**Figura 3 Procedimiento de Elaboración para la Semilla de Trabajo**



**2.4 Control de Materiales**

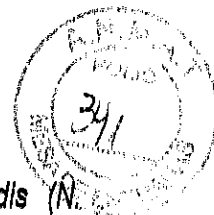
**2.4.1 Fuente-Historia-Semilla**

El serogrupo B de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), cepa NZ 98/254 (B:4:P1.7-2,4, Linaje III – conocida como B:4:P1.7b,4 bajo la clasificación anterior) es una cepa de tipo salvaje. Las existencias

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





de semillas utilizadas para preparar la OMV del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), cepa NZ 98/254, en Novartis, se derivaron de este linaje.

#### 2.4.2 Sistema de Banco de Semillas, Caracterización y Pruebas

Las existencias de semillas utilizadas para la elaboración de los lotes clínicos se elaboraron por procedimientos escritos bajo las Buenas Prácticas de Elaboración (GMP).

#### 2.4.3 Elaboración de Rutina

Las materias primas utilizadas en la elaboración de Vesículas de Membrana Externa (OMV) se adquieren por parte de Novartis a proveedores que son evaluados y aprobados de acuerdo los procedimientos internos de la compañía. El manejo del material y la auditoría del proveedor se llevan a cabo en forma regular bajo estos procedimientos para asegurar la calidad de la materia prima. Cuando es posible, se selecciona más de un proveedor para cada materia prima, con la condición de que se satisfagan los requerimientos de calidad relevantes.

Los procedimientos se establecen para controlar la recepción, el almacenamiento, el control de calidad, la liberación, y el uso de materias primas en los departamentos relevantes. Se preparan y controlan medios, tampones, y soluciones de acuerdo con procedimientos internos de la compañía en instalaciones adecuadas que cumplen con los requerimientos de GMP. La vida media (de ser relevante) y las condiciones de almacenamiento para medios, soluciones y tampones preparados se asignan de acuerdo con los procedimientos de la compañía.

#### 2.4.4 Control de Materiales Fuente y Materiales de Inicio de Origen Biológico

El desoxicolato de sodio (utilizado en el paso de inactivación) es de origen animal y se discute en el apartado de 'Evaluación de Seguridad de los Agentes Adventicios'.

#### 2.4.5 Especificaciones

##### Especificaciones para la Semilla Maestra y la de Trabajo

Las especificaciones utilizadas para liberar las Semillas Maestra y de Trabajo y para controlar periódicamente estas semillas se enumeran en la Tabla 1.

**Tabla 1 Especificaciones de la Semilla Maestra y de la Semilla de Trabajo**

Prueba	Método de Análisis	Referencia	Liberación o Reprueba Periódica	Especificación
Vitalidad (Recuento de colonias)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Interna	Liberación Reprueba periódica	$\geq 10^8$ CFU/ml (Liberación) $\geq 10^6$ CFU/ml (Reprueba periódica)
Vitalidad (Crecimiento confluyente)	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Interna	Liberación Reprueba periódica	Cumple
Identidad	Aglutinación	Interna	Liberación	Positiva



			Reprueba periódica	
Pureza	Métodos microbiológicos (Placas de agar y caldos de cultivo)	Interna	Liberación Reprueba periódica	Ausencia de contaminantes
Prueba de Oxidasa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Interna	Liberación	Positiva
Utilización de Glucosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Interna	Liberación	Positiva
Utilización de Maltosa	Métodos microbiológicos (Placas de agar y reacción de color)	Interna	Liberación	Positiva
Identidad de Proteína y Antígenos lipopolisacáridos	SDS-Page e Inmunoblotting	Interna	Liberación Reprueba periódica	Cumple

### 2.5 Controles de Pasos Críticos e Intermedios

Las pruebas realizadas sobre intermediarios durante la elaboración del principio activo de las Vesículas de la Membrana Externa (OMV) se proporcionan en la Tabla a continuación. Todas las pruebas se llevan a cabo por parte de Novartis Vaccines and Diagnostics. Las pruebas especificadas como "Monitoreo del Proceso" se llevan a cabo para monitorear y/o ajustar el proceso o son necesarias para el cálculo de otros parámetros definidos.

**Tabla 2 Pruebas sobre Fases Intermedias para la Elaboración del Granel Concentrado de OMV en los sitios Siena y Rosia, Italia.**

Prueba	Método de Análisis	Referencia	Especificación
<b>Inóculo I</b>			
Medición de la Densidad Óptica (590 nm)	Método espectrofotométrico	Interna	≥ 0,5 (Siena)
			≥ 0,6 (Rosia)
Tinción de Gram	Método microscópico	Interna	Cumple (cocos con forma de riñón gram negativos)

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  
Apodéfado



Prueba	Método de Análisis	Referencia	Especificación
<b>Inóculo II</b>			
Medición de la Densidad Óptica (590 nm)	Método espectrofotométrico	Interna	≥ 0,8 (Siena)
			≥ 0,7 (Rosia)
Tinción de Gram	Método microscópico	Interna	Cumple (cocos con forma de riñón gram negativos)
<b>Fin de la Fermentación</b>			
Medición de la Densidad Óptica (590 nm)	Método espectrofotométrico	Interna	≥ 4
Tinción de Gram	Método microscópico	Interna	Cumple (cocos con forma de riñón gram negativos)
Pureza del Cultivo	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Interna	Ausencia de contaminantes
<b>Concentración e Inactivación</b>			
Control de Inactivación	Métodos microbiológicos (Placas de agar)	Interna	Cumple (ausencia de <i>Neisseria meningitidis</i> )
<b>Concentración/Diafiltración</b>			
Biocarga de la Fracción Retenida	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	Monitoreo del proceso <sup>1</sup>
<b>Ultracentrifugación</b>			
Concentración de Proteínas	Lowry	Interna	Ajuste del proceso <sup>2</sup>
<b>Pre Granel Concentrado de OMV luego de la Sonicación</b>			
Biocarga	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	Monitoreo del proceso <sup>1</sup>
<b>Pre Granel Concentrado Filtrada de OMV</b>			
Biocarga	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	Monitoreo del proceso <sup>3</sup>
<b>Pre Granel Concentrado de OMV (filtración pre-estéril)</b>			
Biocarga	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	TAMC ≤ 1 (CFU/10 ml) TYMC ≤ 1 (CFU/10 ml)

Ph. Eur.: Farmacopea Europea; NA: No aplicable; TAMC: Recuento Microbiano Aeróbico Total; TYMC: Recuento Total de Levaduras y Moho; USP: Farmacopea de los Estados Unidos

<sup>1</sup> Monitoreo del proceso: se han ajustado límites de alerta de acuerdo con el procedimiento de la compañía.

<sup>2</sup> Ajuste del proceso: Si la concentración de proteínas es > 1200 µg/ml se lleva a cabo una dilución.

<sup>3</sup> Monitoreo del proceso: se ajustan límites de acción de acuerdo con el procedimiento de la compañía.

## 2.6 Validación y evaluación de los procesos

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

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



### **Parámetros de Proceso y Controles durante el Proceso**

Se ha validado el proceso de elaboración llevado a cabo en ambos sitios, Siena y Rosia. Se evaluaron parámetros críticos y no críticos con base en las siguientes definiciones.

Los Parámetros Críticos del Proceso (CPP) se definen como parámetros de proceso para los que el rango se establece de modo tal de garantizar la reproducibilidad del proceso. Una desviación de los límites predefinidos tiene un potencial significativo para causar una falla de un aspecto de calidad crítico (CQA). Las imposibilidades para cumplir un CPP darán lugar a una investigación para determinar el impacto potencial sobre los Aspectos de Calidad Críticos (especificaciones).

Los Parámetros No Críticos del Proceso (no CPP) se definen como parámetros de proceso que no tienen impacto o que tienen un impacto potencialmente bajo sobre los Aspectos de Calidad Críticos del producto resultante. En todo caso, se establecen límites para parámetros de proceso no críticos y monitorean durante actividades de validación de proceso pero no se utilizan para demostrar la reproducibilidad y la consistencia del proceso.

Se llevan a cabo controles durante el proceso (IPC) durante la elaboración del principio activo (o medicamento) para monitorear el proceso. Para los IPC, se han definido criterios de aceptación específicos o, en algunos casos, se utilizan para monitorear el proceso y se aplican límites de alerta. Las imposibilidades para cumplir estos criterios de aceptación dan lugar a una desviación/investigación y se toman decisiones adecuadas respecto a la aceptación o rechazo del lote con base en la conclusión de la investigación.

### **Pre Granel Concentrado de OMV filtrado**

#### Fermentación y Cosecha

Los pasos de fermentación y cosecha consisten en la expansión de un inóculo, la fermentación, concentración e inactivación, y la centrifugación y recuperación del sobrenadante que contiene OMV bruta. Los procesos de fermentación y cosecha producen el granel de OMV bruta. Estos procesos se llevan a cabo en ambas instalaciones de elaboración, Rosia y Siena.

Estos procesos se han validado completamente en ambos sitios. Se cumplieron todos los criterios de aceptación y se ha demostrado la consistencia del proceso.

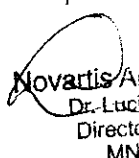
#### Purificación

El proceso de purificación de OMV consiste en concentración y diafiltración, ultracentrifugación y resuspensión del pelet, sonicación y dilución, y filtración. El proceso de purificación produce el pre granel concentrado de OMV. Estos procesos se llevan a cabo en ambas instalaciones de elaboración, Rosia y Siena.

Estos procesos se han validado completamente en ambos sitios. Se cumplieron todos los criterios de aceptación y se ha demostrado la consistencia del proceso.

#### Cinéticas de Inactivación

Las cinéticas de inactivación se han evaluado para confirmar que la inactivación del serogrupo B de *Neisseria meningitidis* en el proceso de elaboración a escala completa ocurra en una manera sólida y

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

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



reproducibles. Se han llevado a cabo estudios técnicos o de validación sobre materiales de ambos sitios de elaboración, Rosia y Siena, respectivamente.

#### Filtración Estéril

En la filtración estéril del pre granel de OMV se utiliza un filtro de grado esterilizante de acetato de celulosa de 0,2 µm. Se determinó que este filtro era adecuado para su uso pretendido en estudios que evaluaban el desafío bacteriano con *Brevundimonas diminuta*, la compatibilidad química de los filtros con OMV bajo las peores condiciones de tiempo y temperatura, los extraíbles de todos los filtros y elementos de soporte de filtro, el punto de burbujeo y las tasas de difusión (prueba de integridad), las simulaciones de medios para confirmar un proceso estéril, y la pérdida de producto luego de la filtración. Se halló que todos los resultados de estos estudios estaban dentro de los límites aceptables.

#### Tiempo de Espera/Almacenamiento de Intermediarios

Todos los lotes de granel de OMV bruta se mantuvieron durante cinco días a 2-8°C como parte del estudio de validación del proceso, por lo tanto, el tiempo de espera se considera validado.

Se determinó durante la validación del proceso de esterilización que el pre granel concentrado filtrado de OMV puede almacenarse a 2-8°C en botellas de vidrio durante un mes antes de la filtración estéril.

Se confirmó que el material conservado permanecía dentro de las especificaciones al final del período de espera.

#### Validación de la Depuración


No se han llevado a cabo estudios de depuración específicos. Sin embargo, la eliminación de impurezas (desoxicolato, ADN, lipopolisacáridos, endotoxina y biocarga) se demostró durante la validación del proceso y se encuentran especificaciones adecuadas para cada impureza. Además, los niveles de biocarga se monitorean en varias etapas del proceso.


#### Vida Útil de la Resina

Los dos pasos de ultrafiltración (UF) en el proceso de OMV reutilizan membranas de ultrafiltración. Estos pasos se llevan a cabo al final de la fermentación (para concentrar e inactivar el serogrupo B de *N. meningitidis*) y dan un granel de OMV bruta, y durante el proceso de purificación para concentrar el granel de OMV bruta e intercambiar el tampón. El desempeño de las membranas se comprueba antes en cada lote por una prueba neta de permeabilidad en agua de acuerdo con un procedimiento de la compañía.

#### Validación del Transporte

El pre granel concentrado filtrado de OMV se transporta vía camiones refrigerados a 2-8°C de Siena a Rosia (distancia de aproximadamente 20 Km). Se han llevado a cabo exitosamente estudios de validación para traslados en este rango de temperatura.

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

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

