


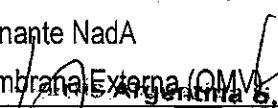
2) PROCESO DE PRODUCCIÓN

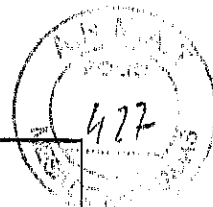
2.1 Elaborador

Granel:

Nombre y Domicilio	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille Italia (Rosia)	Elaboración, almacenamiento, y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Fermentación, cosecha, y purificación de: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Filtración estéril de: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Pruebas de control de calidad de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Liberación de lote del Principio Activo a granel de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV)
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina, 1 53100 Siena Italia (Siena)	Almacenamiento (copias) y pruebas de control de calidad de las Semillas Maestra y de Trabajo para: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Fermentación, cosecha, y purificación de: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas de Membrana Externa (OMV) Pruebas de control de calidad de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA • Vesículas de Membrana Externa (OMV)


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


 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Sandoz GmbH Blochemiestraße 10 A-6250 Kundl Austria (Kundl)	Fermentación, cosecha, y purificación de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA Pruebas de control de calidad de: <ul style="list-style-type: none"> • Proteína recombinante de fusión NHBA • Proteína recombinante de fusión fHbp • Proteína recombinante NadA
---	--

Para mayor información ver las Secciones de cada Principio Activo

Formulación, Empaque 1° y 2°:

Nombre y Domicilio	Responsabilidad
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille Italia (Rosia)	Formulación, llenado, inspección, etiquetado, y empaque Pruebas de control de calidad Liberación de lote de Bexsero
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. Via Fiorentina, 1 53100 Siena Italia (Siena)	Pruebas de control de calidad

2.2 Fórmula del lote


Fórmula de fabricación

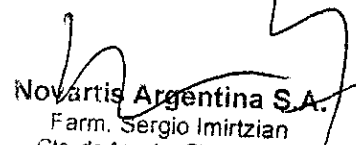
La suspensión para inyección de Bexsero se elabora a partir de los componentes que se enumeran en la Tabla 7 a continuación.

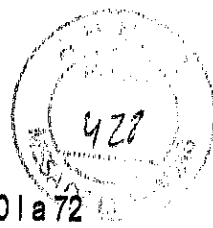
Tabla 7 Fórmula de Lote

Componente	Referencia
Proteína Recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i>	Interna
Proteína Recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i>	Interna
Proteína Recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i>	Interna
Vesículas de Membrana Externa (OMV)	Interna
Al(OH) ₃	Ph. Eur.
NaCl	Ph. Eur./USP
Sacarosa	Ph. Eur.
Histidina	Ph. Eur.
WFI	Ph. Eur./USP

¹ La cantidad total de concentración de proteína se calcula de manera individual para cada proteína. Las concentraciones blanco se cumplen de acuerdo con los valores de concentración del granel, que se determinan por medio de la valoración de proteínas de Ácido Bicinconínico (BCA).


Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeronic
 Director Técnico
 MN 44840


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



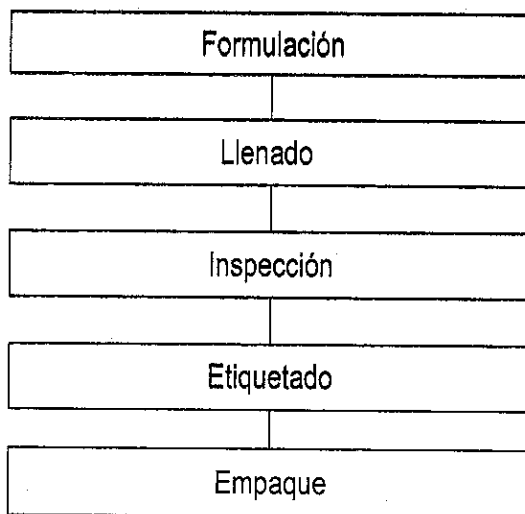
El tamaño de lote de la formulación final es de 40 l a 72 l. El tamaño de lote de llenado es de 40 l a 72 l.

I. No existen excedentes de elaboración.

2.3 Descripción del proceso de manufactura y controles del proceso

El Proceso de Elaboración para el producto terminado implica la formulación de los principios activos con Hidróxido de Aluminio y tampones, seguido del llenado aséptico, la inspección visual, y el empaque. Se proporciona un esbozo del Proceso de Elaboración en la Figura 1 a continuación.

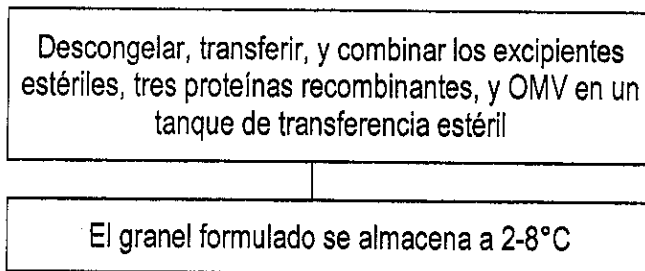
Figura 1 Resumen General del Proceso de Elaboración para el producto terminado Bexsero



Formulación

El proceso de formulación se sintetiza en la figura a continuación.

Figura 2 Diagrama de Flujo del Proceso de Formulación Bexsero



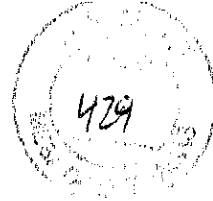
Llenado, Inspección, y Empaque

Bexsero, vacuna Meningocócica Multicomponente del grupo B, se llena bajo condiciones de Clase A dentro de jeringas de vidrio de 1 ml. Las jeringas se inspeccionan visualmente con el fin de detectar defectos definidos. El proceso de empaque se lleva a cabo en una línea de empaque compuesta por un etiquetador, un termoformador, un cartonador, y un empaquetador de cajas. Se lleva a cabo una Prueba de Identidad para cada uno de los principios activos sobre una muestra del producto terminado y empacado. El producto empacado se almacena a 2-8°C hasta que se libera.

2.4 Controles de Pasos Críticos e Intermedios

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

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Sergio Imirtzian
 Director de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



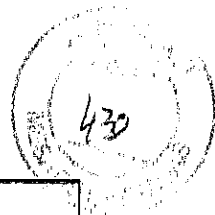
Las pruebas llevadas a cabo durante la elaboración de soluciones y del producto terminado Bexsero se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8 Controles durante el Proceso

Prueba	Método de Análisis	Referencia	Especificación
Preparación de la Sacarosa			
Prueba de biocarga (prefiltración)	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 100 CFU/ml
Prueba de biocarga	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 10 CFU/100 ml
Endotoxinas	Prueba cromogénica cinética	Ph. Eur./USP	≤ 10 IU/ml
Preparación del Cloruro de sodio			
Prueba de biocarga (prefiltración)	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 100 CFU/ml
Prueba de biocarga	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 10 CFU/100 ml
Endotoxina	Prueba cromogénica cinética	Ph. Eur./USP	≤ 10 IU/ml
Preparación de la Histidina			
Prueba de biocarga (filtración pre-estéril)	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 10 CFU/100 ml
Esterilidad	Filtración de membrana	Ph. Eur./USP	Estéril
Endotoxina	Prueba cromogénica cinética	Ph. Eur./USP	≤ 10 IU/ml
pH	Potenciómetro	Ph. Eur./USP	6,3 ± 0,1 (Límite de alerta)
Preparación del Hidróxido de Aluminio (luego de la mezcla y división en alícuotas)			
Título	Titulación	Ph. Eur.	Teórica ± 10%
Esterilidad	Inoculación directa	Ph. Eur./USP	Estéril
Formulación			
Prueba de biocarga (filtración pre-estéril)	Método de filtración de membrana	Ph. Eur./USP	≤ 10 CFU/100 ml
Granel Final			
Para pruebas de liberación del granel, véase la Sección 3. Control de Calidad			
Durante el llenado			
Peso del llenado monitoreado durante el proceso	Control del Peso	Interna	Blanco de llenado 0,609 g ¹ Límites de Acción 0,578-0,639 g

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

Novartis Argentina S.A.
Dr. Sergio Imirtzian
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Prueba	Método de Análisis	Referencia	Especificación
Inspección			
Inspección	Inspección visual 100% automatizada	Interna	Se monitorean y rechazan los defectos definidos
Lote llenado			
Para pruebas de liberación de del lote llenado, véase la Sección 3. Control de Calidad			

2.5 Validación y/o Evaluación de Proceso

Se llevó a cabo la validación del proceso de formulación y llenado para la producción de Bexsero de manera exitosa en noviembre de 2007 a una escala de hasta 40 l. En abril de 2010 se aumentó la escala de formulación y se validó hasta 72 l. El llenado hasta 72 l se validó en abril de 2011. Las actividades de validación incluyen el establecimiento de controles durante el proceso, llenados de los medios estériles y la validación del filtro de esterilización.



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



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



3) CONTROL DE CALIDAD-METODOS CONTROL EXCIPIENTES

3.1 Especificaciones

Las referencias del compendio para los excipientes utilizados para formular el producto terminado Bexsero se proporcionan en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9 Excipientes Descriptos en una Farmacopea

Excipiente	Referencia del Compendio
Hidróxido de Aluminio (15 g/L)	Acorde con Ph.Eur. ^{1,2}
Histidina	Acorde con Ph. Eur.
Cloruro de Sodio	Acorde con Ph. Eur./USP
Sacarosa	Acorde con Ph. Eur.
Agua para Inyección	Acorde con Ph. Eur./USP

Ph. Eur.: Farmacopea Europea; USP: Farmacopea de los Estados Unidos

¹ Todas las pruebas llevadas a cabo cumplen los requerimientos de la Monografía de Ph. Eur., *Hidróxido de Aluminio Hidratado, para adsorción*. Sin embargo, los métodos analíticos utilizados no son necesariamente los prescritos en la monografía.

Una descripción más completa de los métodos analíticos que no se describen en la monografía se proporciona en la Sección 3.2 Procedimientos Analíticos.

² Además de los requerimientos de la monografía, se ha implementado una prueba de esterilidad, como para el método descrito en Ph. Eur., como una garantía adicional de la seguridad del producto.

3.2 Procedimientos Analíticos

Todos los excipientes se analizan por el uso de los métodos del compendio, de acuerdo con lo especificado en las monografías respectivas, a menos que se indique lo contrario en la sección a continuación.

Hidróxido de Aluminio

Los procedimientos analíticos aplicados están de acuerdo con la Monografía de Ph. Eur. actual para Hidróxido de Aluminio Hidratado, para adsorción, con la excepción de los métodos específicos detallados en la Tabla 10. Para los cloruros, se utilizó un método de compendio alternativo. Se validaron métodos internos para uso en la cuantificación de sulfatos, amonio, y contenido de aluminio. Se hace notar que si bien los métodos de valoración pueden diferir de los recomendados en la monografía, se han cumplido todas las especificaciones requeridas por monografía para caracterizar el hidróxido de aluminio.

Tabla 10 Justificación para Cambios a Métodos Analíticos llevados a cabo para Hidróxido de Aluminio

Prueba	Referencia para el Método Analítico	Cambio al Método Analítico y Justificación del Cambio
Poder de Adsorción	Ph. Eur. 2.5.33 (Proteína Total)	El método de la monografía para proteínas totales es la valoración de Lowry, como para Ph. Eur. 2.5.33, Proteína Total, Método 2). Para esta valoración, se utiliza Proteína de Lowry dado que el método es capaz de detectar una concentración de proteína de 0,2% para cumplir con los requerimientos de Ph. Eur.

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

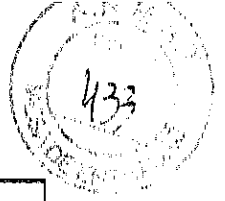
Farm. Sergio Imizian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Prueba	Referencia para el Método Analítico	Cambio al Método Analítico y Justificación del Cambio
Cloruros	Ph. Eur. 2.2.20 (Titulación potenciométrica)	El método de la monografía para cloruros es colorimétrico, como para Ph. Eur. 2.4.4 Cloruros. Para esta valoración, se llevó a cabo la titulación potenciométrica más exacta como para Ph. Eur. 2.2.20. Se llevó a cabo una validación cruzada de los dos métodos; el método llevado a cabo por NVD fue capaz de distinguir entre material enriquecido y no enriquecido y permite una determinación de contenido cuantitativa.
Sulfatos	Método Interno	El método de la monografía para sulfatos se lleva a cabo como para Ph. Eur. 2.4.13 Sulfatos. Para esta valoración, se llevó a cabo el método de cromatografía iónica más exacto, donde los componentes aniónicos se separan y detectan vía conductividad eléctrica. La cuantificación de sulfatos se lleva a cabo vía una curva de calibración. Se llevó a cabo una validación cruzada de los dos métodos; el método llevado a cabo por NVD fue capaz de distinguir entre material enriquecido y no enriquecido y permite una determinación de contenido cuantitativa.
Amonio	Método Interno	El método de la monografía para amonio se lleva a cabo como para Ph. Eur. 2.4.1 Amonio, Método B. Para esta valoración, se llevó a cabo el método espectrométrico más exacto basado en la reacción de Berthelot. En este método, soluciones que contienen amonio reaccionan en presencia de fenol nitroprusida de sodio e hipocloruro para formar un color azul cuya intensidad se mide a 546 nm y es equivalente a la concentración de amonio en la muestra. Se llevó a cabo una validación cruzada de los dos métodos; el método llevado a cabo por NVD fue capaz de distinguir entre material enriquecido y no enriquecido y permite una determinación de contenido cuantitativa.


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


Novartis Argentina S.A.
 Sr. Sergio Imirtzian
 Jefe. de Asuntos Regulatorios
 Inspector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado




Prueba	Referencia para el Método Analítico	Cambio al Método Analítico y Justificación del Cambio
Valoración e Identidad	Método Interno	El método de la monografía para valoración es una titulación de aluminio, como para Ph. Eur. 2.5.11 Titulaciones Complejométricas, Método B. Para esta valoración, se desarrolló internamente un método espectrofotométrico para la determinación cuantitativa del contenido de aluminio en la vacuna por el uso de la técnica de llama. Este método interno se basó en Ph. Eur. 2.2.23 Espectrometría de Absorción Atómica y USP <851> Espectrofotometría y Dispersión de Luz, y es igualmente sensible y preciso para este producto como el método de titulación. Se llevó a cabo un estudio de validación cruzada por la comparación de los métodos de Ph. Eur. y NVD. El método de NVD fue capaz de distinguir entre materiales de prueba específicos y no específicos; el método de Ph. Eur. no fue capaz de detectar la presencia de aluminio en las muestras de prueba específicas, más probablemente debido a la baja concentración de aluminio (15 g/L) del material de prueba.
Esterilidad	Ph. Eur. 2.6.1 Esterilidad y USP <71> Inoculación Directa	Prueba no requerida por la monografía, no obstante, se lleva a cabo como garantía adicional de la seguridad del producto.

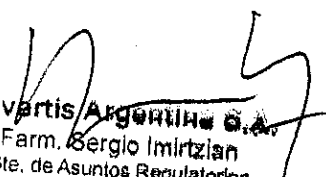
3.3 Validación de Procedimientos Analíticos

Los excipientes histidina, cloruro de Sodio, sacarosa, y agua para inyección se probaron de acuerdo con métodos del compendio y, por lo tanto, no se requirió validación. Para aquellos métodos analíticos aplicados y llevados a cabo de acuerdo con la Farmacopea Europea para hidróxido de aluminio, no se requirió validación. Varios de los métodos de prueba para hidróxido de aluminio no eran del compendio, sin embargo, se proporcionan a continuación síntesis de las validaciones para estos métodos analíticos.

Valoración e Identidad

Este método analítico interno se basó en Ph. Eur. 2.2.23 *Espectrometría de Absorción Atómica* y en USP Capítulo 851 *Espectrometría y Dispersión de Luz*. Se llevó a cabo una validación del método y los resultados se sintetizan en la Tabla 11 a continuación.


 Novartis Argentina
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico
 MN 14840


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

