

4<sup>o</sup> CUERPO



EXPTÉ:

20525.13.6



## **ANEXO**

### **1 Instalaciones y equipos**

#### **1.1 Revisión de las Instalaciones y Equipos**

##### Generalidades

Novartis Vaccines and Diagnostics (Novartis Vaccines) es una de las cuatro unidades de negocios de Novartis AG y es la responsable de la producción de vacunas. Como compañía global de vacunas, Novartis Vaccines tiene instalaciones en todo el mundo y sus principales sitios de elaboración se encuentran en Siena y Rosia (Italia), Marburg (Alemania), Liverpool (Reino Unido) y Ankleshwar (India).

La fabricación de Bexsero® (4CMenB) se realiza en dos plantas de Novartis Vaccines (Siena y Rosia) y en Sandoz (Kundl, Austria). Sandoz es un sitio hermano de Novartis Vaccines and Diagnostics de propiedad del Grupo Novartis.

Las actividades de manufactura consisten en la producción de cuatro principios activos, incluidas

- tres proteínas recombinantes:
  - Proteína recombinante NadA (rp961c)
  - Proteína recombinante de fusión NHBA (rp287-953)
  - Proteína recombinante de fusión fHbp (rp936-741)

producidas en el centro de Sandoz, Kundl

- las Vesículas de la Membrana Externa (OMV)  
producidas en los centros de Novartis en Siena o Rosia.

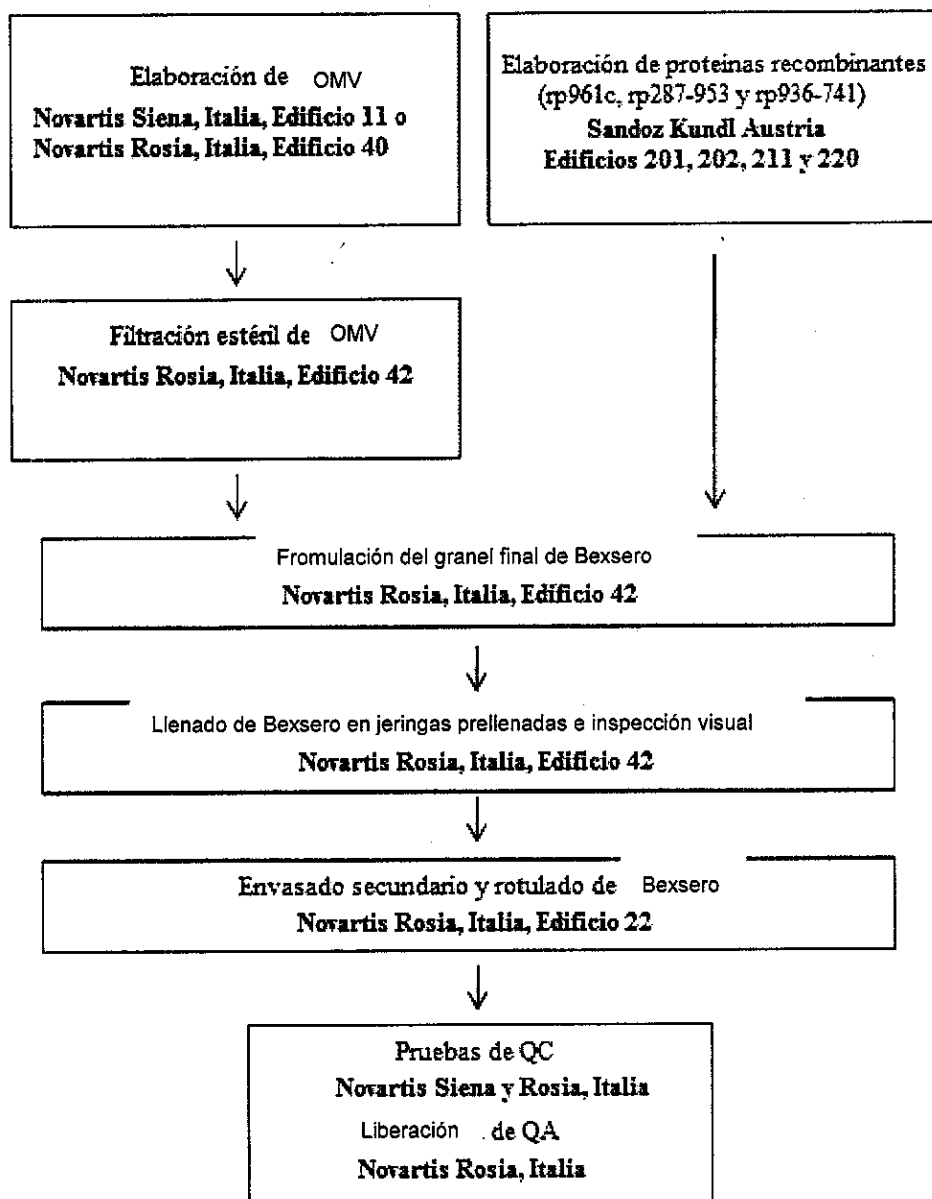
Este proceso es seguido por la formulación, llenado e inspección del componente granel final tetravalente (Bexsero), que se lleva a cabo en el centro de Novartis en Rosia.


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


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



Figura 1 **Revisión de las Operaciones e Instalaciones para la Manufactura de Bexsero**



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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Firm. Sergio Imirtzián  
Gerente Asuntos Regulatorios  
Director Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



## 1.2 Instalaciones para la Elaboración de Bexsero

Todas las instalaciones para la elaboración de Bexsero se clasifican como de usos múltiples. Algunos edificios incluyen áreas dedicadas a la producción del principio activo (proteína recombinante u OMV) de Bexsero. Los detalles de los usos compartidos/exclusivos de cada edificio se describen en las secciones específicas de edificaciones/procesamiento que se identifican en la Tabla 1 a continuación.

**Tabla 1      Números de Sección para las Descripciones de las Instalaciones para la Producción de Bexsero**

Número de Sección	Edificios
2	Manufactura del principio activo– Proteínas Recombinantes; Edificios de Kundl 201, 202, 211 y 220
3	Manufactura de principio activo –OMV; Edificio 11 de Siena
4.1	Manufactura de principio activo – OMV; Edificio 40 de Rosia
4.2	Producto terminado– Formulación, Llenado, Inspección y Envasado, Edificios 42 y 22 de Rosia

## 1.3 Clasificación en Área Limpia

A lo largo de este Anexo, a menudo se hace referencia a clasificaciones en áreas limpias. La Tabla 2 se incluye como ayuda para el revisor. Aunque la Norma Federal 209 E (Fed Std 209E) de EE.UU. ahora es oficialmente obsoleta, aquí se incluye la "antigua" clasificación estadounidense, debido a que ciertos documentos aún hacen referencia a estas clasificaciones en áreas limpias.


**Tabla 2      Clasificación en Área Limpia: Comparación de las Normas de EE.UU., ISO y de la UE**

Fed Std 209E**	ISO	EU cGMP**	N° máx. permitido de partículas (≥ tamaño especificado) "en reposo"			
			0.5 µm		5 µm	
			US	UE/ISO	EE.UU.	UE/ISO
100	5	A/B	100/pies <sup>3</sup>	3.500/m <sup>3</sup>	NE*	1/m <sup>3</sup>
1.000	6	---	1.000/pies <sup>3</sup>	NE*	7/ pies <sup>3</sup>	NE*
10.000	7	C	10.000/pies <sup>3</sup>	350.000/m <sup>3</sup>	70/ pies <sup>3</sup>	2.000/m <sup>3</sup>
100.000	8	D	100.000/pies <sup>3</sup>	3.500.000/m <sup>3</sup>	700/ pies <sup>3</sup>	20.000/m <sup>3</sup>

\* NE denota *No Especificado*

\*\* Correspondencia aproximada entre las clasificaciones de EE.UU. y la UE

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

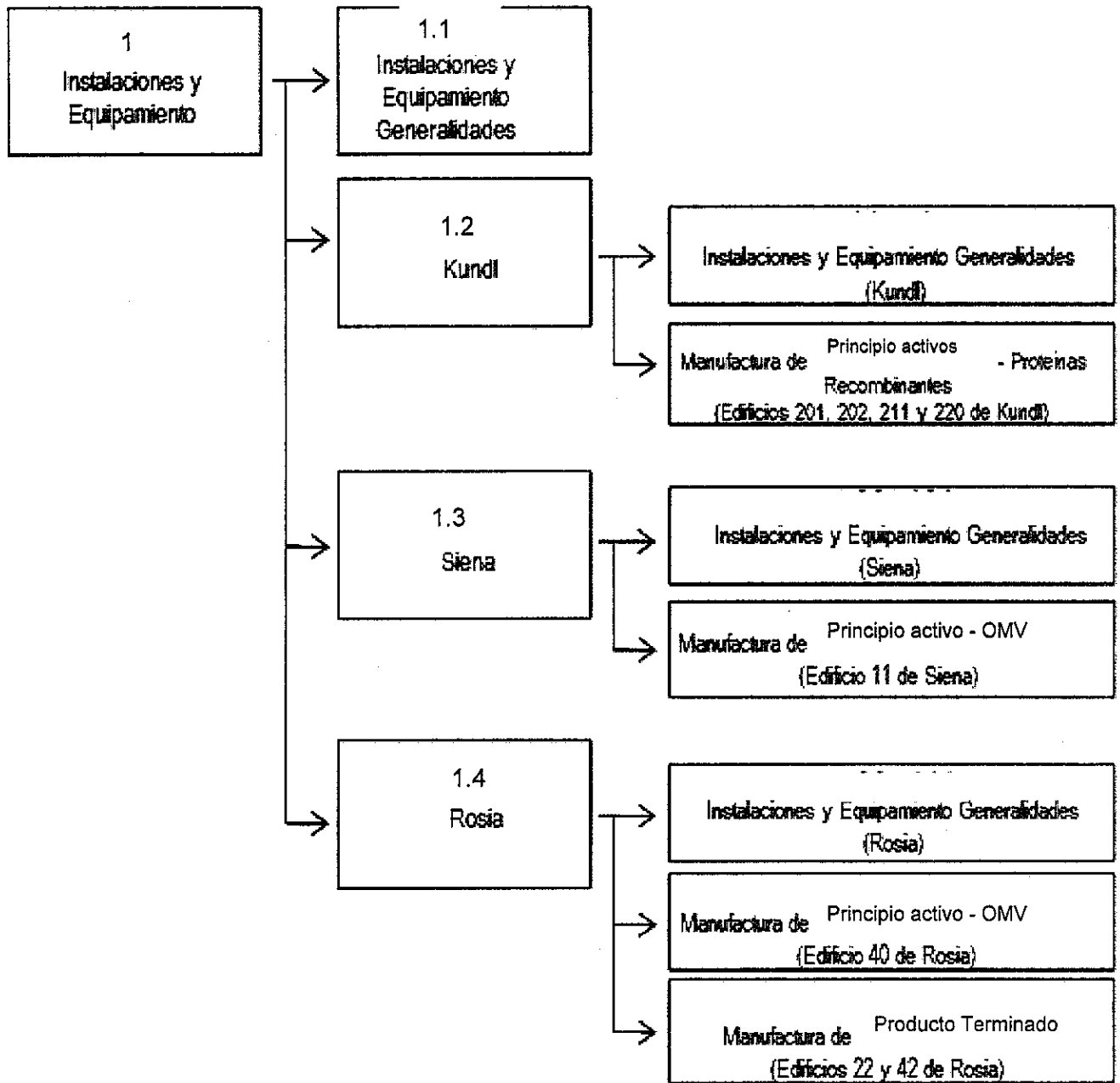
  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Parizian  
 Gle. de Asesoría Regulatorias  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





### 1.4 Organización del Anexo

La organización del Anexo se presenta en la siguiente figura.

**Figura 2 Organización del Anexo**



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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Miltzian  
 Gr. de Asesorías Regulatorias  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



**2 Instalaciones y Equipamiento – Kundl**

Manufactura de los principios activos (Proteínas Recombinantes rp961c, rp287-953 y rp936-741)

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10, A-6250 Kundl, Austria

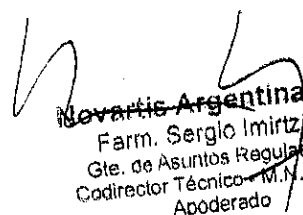
Las proteínas recombinantes (rp961c, rp287-953, and rp936-741) para la vacuna Bexsero se producen como principios activos individuales en Kundl. Se utilizan los edificios 220, 211, 202 y 201 para la producción de estas proteínas recombinantes. Las actividades relacionadas con la elaboración que se llevan a cabo en los distintos edificios se identifican en la tabla que se presenta a continuación. Los edificios contienen habitaciones destinadas a usos múltiples.

**Tabla 3 Actividades de Elaboración y Edificios Relacionados**

Paso de Elaboración	Edificio
Almacenamiento de semilla de trabajo (las tres proteínas recombinantes)	Edificio 211
Preparación del inóculo (las tres proteínas recombinantes)	Edificio 220
Fermentación y aislamiento (las tres proteínas recombinantes)	Edificio 211 (RPP2)
Purificación y llenado (proteínas recombinantes rp287-953 y rp936-741)	Edificio 211 (RPP2)
Purificación (proteínas recombinantes rp961c)	Edificio 202 (RPP4)
Llenado (proteína recombinante rp961c)	Edificio 201



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



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



**Otros Productos Fabricados en estas Instalaciones:**

Kundl es una instalación para múltiples productos. En la tabla siguiente se describen otros productos que se manejan allí.

**Tabla 4 Lista de Otros Productos Elaborados en estas Instalaciones**

Clase de Producto	Origen	Edificio	Edificio	Edificio	Edificio
		220	211	202	201
Fragmento de anticuerpo	<i>E. coli</i>	X	X		
Enzima	<i>E. coli</i>	X			X
Enzima	<i>Dictyostelium discoideum</i>	X		X	X
Enzima	Levadura	X			X
Hormona peptídica	<i>E. coli</i>	X	X	X	X
Péptido de señalización	<i>E. coli</i>	X	X	X	X
Proteína recombinante (Citoquina)	<i>E. coli</i>	X	X	X	
Hormona proteica	<i>E. coli</i>	X			
Anticuerpo recombinante	Levadura	X		X	X
Partículas semejantes a virus	<i>E. coli</i>	X	X	X	

**Esquema de manufactura:**

La manufactura de proteínas recombinantes se lleva a cabo con un esquema de campaña.

**Proceso de Cambio, Liberación de la Línea y Procedimiento de Limpieza:**

Se han implementado procedimientos de cambio de productos, limpieza del equipamiento y liberación del cuarto para evitar mezclas y contaminaciones cruzadas. El producto se identifica adecuadamente en cada fase del proceso de producción para evitar mezclas y garantizar la trazabilidad plena.

Sandoz utiliza procedimientos de limpieza y cambio validados, incluidas pruebas para la detección de residuos si corresponden, para controlar la transferencia de residuos de organismos y productos entre las corridas, así como entre distintos productos. Se utilizan pruebas durante el proceso para controlar su desempeño. Está vigente un programa de control ambiental sistemático, con utilización de muestras del aire y de las superficies. La limpieza del área se realiza de acuerdo con esquemas prescritos, utilizando agentes limpiadores de calidad.

La limpieza y el saneamiento de los equipos se llevan a cabo mediante procedimientos de limpieza automática validados, que incluyen procedimientos de limpieza en el lugar (CIP, por clean-in-place) y procedimientos de saneamiento especificados para cada pieza del equipo. El equipo de fermentación se limpia y esteriliza. El equipo utilizado para operaciones de aislamiento y purificación es limpiado y

