


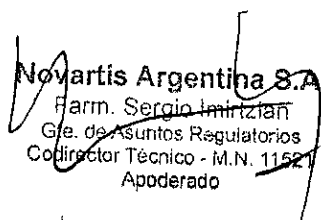
saneado. Las mangueras flexibles utilizadas en operaciones de transferencia se manejan de manera análoga a los equipos a los cuales están adheridas.

Equipos/Contenedores de Uso Exclusivo y Compartido en Contacto con el Producto:

En la siguiente tabla se presenta información sobre los equipos principales en contacto con el producto, incluidos su descripción y uso y si están destinados exclusivamente a la fabricación de las proteínas recombinantes de Bexsero (no se incluyen los equipos descartables).




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

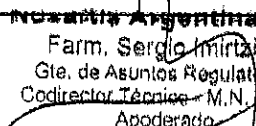


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Ge. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11527
Apoderado

Tabla 5 Lista de los Equipos Principales en contacto con Productos

Tipo de Equipo	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/Múltiple
Preparación del Inóculo – Las tres proteínas recombinantes (Edificio 220)		
Matraces	Matraces de agitación de vidrio utilizados en el paso de expansión del cultivo	Usos Múltiples
Latas para Inóculo	Latas de acero inoxidable de alto grado utilizadas para almacenamiento y transferencia de inóculo, Kanamicina y Tiamina	Usos Múltiples
Fermentación – Las tres proteínas recombinantes (Edificio 211)		
Latas para Inóculo	Latas de acero inoxidable de alto grado utilizadas para almacenamiento y transferencia de inóculo, Kanamicina y Tiamina	Usos Múltiples
Fermentador de Semilla	Fermentador utilizado para fermentación de la semilla	Usos Múltiples
Fermentador Principal	Fermentador utilizado para la fermentación principal	Usos Múltiples
Aislamiento – Las tres proteínas recombinantes (Edificio 211)		
Tanque	Vasos utilizados para la recolección celular, extracción y almacenamiento intermedio de la solución del producto	Usos Múltiples
Separador	Decantador centrífugo utilizado para la recolección de células	Usos Múltiples
Filtros	Carcasas de filtros de diferentes tamaños para filtración en profundidad y de 0,2 µm	Usos Múltiples
Unidad de Ultrafiltración	Unidad de ultrafiltración con diversos soportes de membranas para ultrafiltración y diafiltración	Usos Múltiples
Homogenizador	Homogenizador de alta presión para ruptura de las células	Usos Múltiples
Columna	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Purificación y Llenado – Proteínas recombinantes rp287-953 y rp936-741 (Edificio 211)		
Tanque	Vasos utilizados para almacenamiento intermedio de la solución del producto	Usos Múltiples
Filtros	Carcasas de filtros de diferentes tamaños para filtración en profundidad y de 0,2 µm	Usos Múltiples
Unidad de Ultrafiltración	Unidad de ultrafiltración con diversos soportes de membranas para ultrafiltración y diafiltración	Usos Múltiples
Columna I	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples


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


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

Tipo de Equipo	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/Múltiple
Columna II	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Columna III	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Purificación y Llenado – Proteínas recombinantes rp961c (Edificio 202)		
Tanques	Tanques de acero inoxidable para almacenamiento intermedio	Usos Múltiples
Columna I	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Columna II	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Columna III	Columna utilizada para cromatografía	Usos Múltiples
Unidad de Ultrafiltración	Unidad de ultrafiltración para ultrafiltración y diafiltración	Usos Múltiples
Patines de Cromatografía	Patines de cromatográfica utilizados para cromatografía	Usos Múltiples

Flujo de personal:

El acceso a las áreas de manufactura está limitado al personal con capacitación documentada. Al ingresar a la planta, el personal viste ropa de trabajo y calzado de la planta o cubre-calzado. Los requerimientos de vestimenta son específicos para cada área. Están vigentes las instrucciones específicas de vestimenta para cada actividad y zona.

El personal deja su ropa de calle y calzado en los vestidores y se coloca la vestimenta de trabajo. Ésta se define en los SOP específicos del departamento, de acuerdo con las políticas de zonificación correspondientes. El calzado de trabajo y el calzado especial de seguridad, utilizado solamente en los edificios de producción, o el cubre-calzado deben utilizarse en todas las áreas de producción.


Las áreas clasificadas con un estado más elevado tienen requerimientos de vestimenta más estrictos. Las instrucciones de vestimenta están vigentes tanto para el personal como para los visitantes. Se han implementado Procedimientos Operativos Estándar que describen las vestimentas de trabajo y los procedimientos para utilizarlas para las distintas zonas.

Control de Contaminación / Contaminación Cruzada:

La contaminación / contaminación cruzada se evitan mediante las siguientes tareas o características de las instalaciones:

- HVAC (calefacción, ventilación, acondicionamiento del aire) con filtración HEPA (por High Efficiency Particle Air [filtro de partículas de alta eficiencia]) y flujo de aire de una vía por diferencias de presión.
- Habitaciones con superficies construidas con grado farmacéutico, diseñadas para facilitar la limpieza.
- Utilización de un cronograma de manufactura de campaña.


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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imrtziar
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 17521
 Apoderado



- Utilización de agentes desinfectantes de calidad para el control y la eliminación de la contaminación microbiana.
- Requerimientos de vestimenta específicos para cada área.
- Acceso controlado a las áreas de manufactura.
- Implementación de procedimientos de cambio /limpieza.

Descripción de los Sistemas de Descontaminación y Manejo de los Desechos:

El organismo de producción E. coli BL21 (DE3) está clasificado como de nivel 1 de bioseguridad (BL-1). La manipulación del organismo cumple plenamente con los requerimientos del BL-1 de acuerdo con las especificaciones de las estrictas leyes y reglamentaciones locales (es decir, austríacas). Los gases emitidos por estas áreas se tratan de acuerdo con las reglamentaciones de BL-1. Todos los flujos de residuos que potencialmente podrían contener el organismo de producción son envasados e inactivados por calor en una unidad de inactivación central antes de enviarlos a la planta de tratamiento de aguas residuales mantenida por Sandoz. La inactivación típicamente se realiza de manera continua (por ejemplo, a 70°C por 1 minuto), pero se puede utilizar inactivación por lotes cuando es necesario.

Sistemas HVAC que Sirven a las Instalaciones de Elaboración:

El concepto de limpieza-zonificación en cada edificio se establece de acuerdo con los lineamientos internacionales de la GMP (Buenas Prácticas de Fabricación). Se utilizan precauciones especiales e instrucciones de trabajo para las áreas en las cuales se manipulan organismos vivos (la habitación de preparación del inóculo y el corredor de fermentación, así como el área de aislamiento). La presión del aire en las áreas limpias, como las de purificación final y de llenado a granel de la solución, es mayor que la de las áreas circundantes.

3 Instalaciones y Equipamiento – Siena

Manufactura de Principio Activo (Vesículas de la Membrana Externa (OMV))

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia

La fermentación, recolección y purificación de las VME se llevan a cabo en la planta baja del Edificio 11. Éste contiene habitaciones de usos múltiples.

Tabla 6 Actividades de Elaboración que se Llevan a Cabo en el Edificio 11

Proceso	Paso de Elaboración
Fermentación / Recolección	Preparación del inóculo
	Fermentación
	Ultrafiltración e inactivación

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Gto. de Asuntos Regulatorios
Código Técnico - M.N. 14821
Aprobado

Purificación	Ultracentrifugación y recolección del sobrenadante crudo de OMV
	Ultrafiltración/diafiltración del sobrenadante crudo de OMV
	Ultracentrifugación
	Sonicación (tratamiento con ultrasonido) y dilución
	Filtración final y almacenamiento

Otros Productos Fabricados en Estas Instalaciones

En el área de fermentación / recolección se manejan los siguientes materiales:

- CRM 197 ¹ (fermentación y recolección de mutante de *Corynebacterium diphtheriae*)
- Hib (fermentación y recolección de *Haemophilus influenzae* tipo B)

En el área de purificación se manejan los siguientes materiales:

- CRM 197 ¹ (purificación de la proteína CRM 197)
- Hib (purificación del polisacárido)

¹ CRM 197 está presente en las vacunas Menjugate y Menveo, ambas registradas en Canadá

Esquema de Manufactura:

Las OMV se elaboran con un esquema de campaña. No pueden manipularse diferentes productos simultáneamente.

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

Se han implementado procedimientos de cambio de productos, limpieza del equipamiento y liberación de los cuartos para evitar mezclas y contaminaciones cruzadas.

Los equipos se limpian después de su utilización con métodos de limpieza validados. Todos los equipos utilizados durante el proceso de fabricación son limpiados y saneados.

Se retiran los filtros de cajas/cubiertas y las cajas se descontaminan en autoclave. Se reemplazan todos los filtros y los del sistema de ventilación. Todas las mangueras utilizadas en el proceso de manufactura, así como para la eliminación de agua, aire y en la preparación de soluciones son reemplazadas. Los equipos que no son necesarios para el proceso siguiente se trasladan a las áreas de almacenamiento. Los equipos que no pueden ser trasladados y que no son necesarios para el proceso siguiente se colocan bajo una presión de 0,5 bares, si corresponde, o se dejan secar y se limpian nuevamente antes de utilizarlos. En caso de un cambio de producto, los ámbitos de fabricación se limpian como se resume a continuación.

La limpieza de las habitaciones y de las áreas se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos escritos, aprobados y controlados, que definen las reglas y responsabilidades por la limpieza, así como la frecuencia y los desinfectantes que se deben utilizar en este proceso. Se utilizan diferentes agentes limpiadores en las instalaciones de Rosia, todos los cuales han sido calificados para el control de la

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

Novartis Argentina S.A.
 Fami Sergio Imiztean
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11541
 Apoderado

contaminación microbiana. Para prevenir la adaptación de los microorganismos, los desinfectantes se alternan sistemáticamente.

Diariamente se limpian los cubículos de paso, asientos y pisos en los vestuarios, las superficies de campanas de flujo laminar, todas las superficies horizontales en las áreas de trabajo, máquinas y carros en las áreas de trabajo y en todos los pisos y drenajes ubicados en los pisos. Cada semana se limpian paredes, puertas, campanas/carros/asientos de los vestuarios, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Las superficies interiores de las cámaras de paso y las campanas de flujo laminar se limpian por separado. Mensualmente se lleva a cabo una limpieza como operación de rutina que incluye techos, paredes, puertas, cubiertas de la toma de HVAC, campanas internas en las áreas de trabajo, todas las campanas/carros/asientos en vestuarios, superficies externas de todas las superficies de acero inoxidable, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Se utilizan desinfectantes calificados con un tiempo de exposición validado de 10 minutos, seguido de limpieza con alcohol isopropílico al 70%.

Equipos/Contenedores de Uso Exclusivo y Compartido en Contacto con el Producto

En la Tabla 7 se presenta información sobre los equipos en contacto con el producto, incluidos su descripción y uso y si están dedicados exclusivamente a la manufactura de OMV (no se incluyen los equipos descartables).

Tabla 7 Lista de Equipos en Contacto con el Producto

Tipo de Equipamiento	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/ Usos Múltiples
Preparación del Inóculo Pasos 1 y 2		
Matraces	Matraces de vidrio utilizados para los pasos de expansión del cultivo	Exclusivo
Fermentación		
Fermentador	Fermentador de acero inoxidable	Usos múltiples
Concentración / Inactivación		
Vasos	Vasos de acero inoxidable para recolección e inactivación de materiales retenidos	Exclusivo
Sistema de ultrafiltración	Concentración e inactivación	Exclusivo
Contenedores de vidrio	Contenedores de vidrio para la recolección de OMV inactivadas	Usos múltiples
Centrifugación		
Contenedores de vidrio	Contenedores de vidrio para la recolección de sobrenadantes	Usos múltiples
Ultrafiltración / Diafiltración		

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

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

Tipo de Equipamiento	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/ Usos Múltiples
Tanque de acero inoxidable	Dilución del sobrenadante recogido	Exclusivo
Sistema de ultrafiltración	Concentración / diafiltración	Exclusivo
Contenedores de vidrio	Recolección de materiales retenidos	Usos múltiples
Ultracentrifugación		
Contenedores de plástico	Precipitación de las vesículas OMV	Exclusivo
Sonicación (tratamiento con ultrasonido)		
Contenedores de vidrio	Contenedores de los gránulos de OMV durante la sonicación	Usos múltiples
Filtración		
Contenedores de vidrio estériles	Recolección a granel	Usos múltiples
Contenedor de vidrio estéril	Contiene materiales que serán filtrados	Usos múltiples
Tubos de silicona estériles	Conectan diversos contenedores	Descartables
Cartuchos estériles	Realizan la filtración	Descartables

Flujo de Personal:

El flujo de personal en las instalaciones durante una campaña de elaboración está diseñado para minimizar el riesgo de contaminación cruzada de habitaciones y productos. El personal sólo trabaja en un área por día. Diferentes productos no pueden manipularse simultáneamente. El acceso a las habitaciones de elaboración en donde se llevan a cabo pasos de fabricación críticos es restringido.

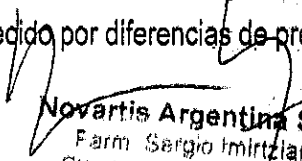
Los requerimientos de vestimenta son específicos para cada área. Las técnicas de vestimenta y de trabajo para empleados que trabajan en áreas de Clases A y B se describen en un procedimiento escrito, aprobado y controlado. Para las áreas de Clases A y B, estas personas deben demostrar la utilización efectiva de la vestimenta mediante pruebas de desempeño. Se ha establecido un programa de higiene para todas las áreas clasificadas como habitaciones limpias. Los requerimientos generales de higiene de las habitaciones y de comportamiento en las habitaciones limpias, incluida la matriz de la vestimenta, se describen en procedimientos escritos, aprobados y controlados.

Control de la Contaminación / Contaminación Cruzada:

La contaminación / contaminación cruzada se evitan mediante las siguientes tareas o características de las instalaciones:

- HVAC con filtración HEPA y flujo de aire de una vía establecido por diferencias de presión.


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


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

- Habitaciones con superficies construidas con grado farmacéutico, diseñadas para facilitar la limpieza.
- Utilización de un cronograma de manufactura de campaña.
- Utilización de agentes desinfectantes de calidad para el control y la eliminación de la contaminación microbiana.
- Requerimientos de vestimenta específicos para cada área.
- Acceso controlado a las áreas de manufactura /los miembros del personal trabajan diariamente en un área por día.
- Implementación de procedimientos de cambio /limpieza.

Manejo de los Desechos:

Las células bacterianas se concentran al final de la fermentación por Ultrafiltración y luego son inactivadas mediante la adición de DOC. El líquido de desecho se dirige hacia un tanque de destrucción o se pasa por una autoclave. Los residuos sólidos se colocan en una autoclave.

Los desechos líquidos del área de purificación se descartan directamente al drenaje. Los desechos sólidos del área de purificación no se consideran peligrosos.

Sistemas de HVAC que sirven a las Habitaciones de Elaboración:

Varios sistemas de HVAC sirven a las áreas de elaboración de OMV. Su diseño (para las áreas de procesamiento) es muy similar. La habitación fría está equipada con sistemas exclusivos para el control de la temperatura y la humedad.

Se han implementado características de contención para las áreas con diferentes clasificaciones de habitación limpia y/o para las áreas utilizadas para distintas funciones. Estas características incluyen mayores diferencias de presión desde áreas más controladas (con mayor calificación) hacia áreas menos controladas (con menor calificación). Se han colocado bolsas de aire para el personal y los materiales como ayuda en las áreas de contención. Se mantienen diferencias de presión negativas en las áreas de fermentación para asegurar la contención biológica. Las áreas de procesamiento utilizadas para diferentes funciones utilizan unidades de manejo del aire individuales, aumentando al máximo la contención en estas áreas. Las diferencias de presión críticas se controlan continuamente mediante un Sistema de Automatización del Edificio.

4. Instalaciones y Equipamiento – Rosia

4.1 Manufactura del Principio Activo (Vesículas de la Membrana Externa (OMV))

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille (SI), Italia

La fermentación, recolección y purificación de las OMV se llevan a cabo en el Primer Piso del Edificio 40.

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

is Argentina S.A.
Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asesoría Regulatoria
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apudárado

En la siguiente tabla se indican los pasos del proceso de manufactura de OMV. Las habitaciones del Primer Piso del Edificio 40 están dedicadas a la manufactura de OMV y a la química de otra vacuna contra *Neisseria*.

Tabla 8 Actividades de Elaboración que se Llevan a Cabo en el Edificio 40

Proceso	Paso de Elaboración
Fermentación / Recolección	Preparación del inóculo
	Fermentación
	Ultrafiltración e inactivación
Purificación	Ultracentrifugación y recolección de sobrenadante crudo de OMV
	Ultrafiltración/diafiltración del sobrenadante crudo de OMV
	Ultracentrifugación
	Sonicación (tratamiento con ultrasonido) y dilución
	Filtración final

Otros Productos Fabricados en Estas Instalaciones:

El Edificio 40 de Rosia es una instalación para múltiples productos. El Primer Piso del Edificio 40 está dedicado exclusivamente a la manufactura de OMV y a la química de otra vacuna contra *Neisseria*. La Planta Baja del Edificio 40 está dedicada exclusivamente a la manufactura de la segunda vacuna contra *Neisseria*.

Esquema de Manufactura:

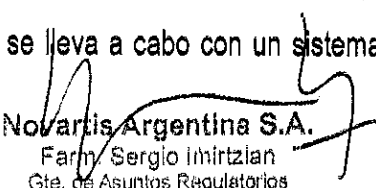
Las OMV se elaboran con un esquema de campaña. No pueden manipularse diferentes productos simultáneamente.

Proceso de Cambio, Liberación de la Línea y Procedimiento(s) de Limpieza para Equipos y Habitaciones:

Se han implementado procedimientos de cambio de productos, limpieza del equipamiento y liberación de los cuartos para evitar mezclas y contaminaciones cruzadas. Antes del inicio de una operación de manufactura se realiza la liberación de la línea.

La limpieza de los equipos y del área se describe en procedimientos específicos para el área de producción, que definen las reglas y responsabilidades por la limpieza, así como la frecuencia y los detergentes/desinfectantes que se deben utilizar en este proceso. Se utilizan diferentes agentes limpiadores en las instalaciones de Rosia, todo los cuales han sido calificados para el control de la contaminación microbiana. Para prevenir la adaptación de los microorganismos, los desinfectantes se alternan sistemáticamente. La limpieza se realiza al final de cada sesión de manufactura y semanalmente durante el cierre. Según el equipo, la limpieza se lleva a cabo con un sistema CIP o


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


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

mediante lavado manual con diversos agentes limpiadores, que han sido aprobados para utilizar en determinadas piezas de un equipo.

Diariamente se limpian los cubículos de paso, asientos y pisos en los vestuarios, las superficies de campanas de flujo laminar, todas las superficies horizontales en las áreas de trabajo, máquinas y carros en las áreas de trabajo y en todos los pisos y drenajes ubicados en los pisos. Cada semana se limpian paredes, puertas, campanas/carros/asientos de los vestuarios, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Las superficies interiores de las cámaras de paso y las campanas de flujo laminar se limpian por separado. Mensualmente se lleva a cabo una limpieza como operación de rutina que incluye techos, paredes, puertas, cubiertas de la toma de HVAC, campanas internas en las áreas de trabajo, todas las campanas/carros/asientos en vestuarios, superficies externas de todas las superficies de acero inoxidable, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Se utilizan desinfectantes aprobados con un tiempo de exposición validado de 10 minutos, seguido de limpieza con alcohol isopropílico al 70%.


Equipos/Contenedores de Uso Exclusivo y Compartido en Contacto con el Producto

En la siguiente tabla se presenta información sobre los equipos en contacto con el producto, incluidos su descripción y uso y si están destinados exclusivamente a la fabricación de OMV (no se incluyen los equipos descartables).

Tabla 9 Lista de Equipos en Contacto con el Producto

Tipo de Equipamiento	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/ Usos Múltiples
Inóculo		
Matraces	Matraces de vidrio utilizados para el paso de expansión del cultivo	Uso exclusivo
Agitador/Incubador	Matraces de agitación e incubación durante los pasos de expansión del cultivo	Uso exclusivo
Fermentación		
Fermentador	Fermentador de acero inoxidable	Uso exclusivo
Concentración / Inactivación		
Vasos	Vasos de acero inoxidable para la recolección e inactivación de materiales impregnados / retenidos	Uso exclusivo
Sistema de ultrafiltración	Concentración e inactivación	Uso exclusivo
Contenedores de vidrio	Contenedores de vidrio para la recolección de OMV inactivadas	Usos múltiples
Centrifugación		

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

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

Tipo de Equipamiento	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/ Usos Múltiples
Contenedores de vidrio	Contenedores de vidrio para la recolección de sobrenadante	Usos múltiples
Ultrafiltración / Diafiltración		
Tanque de acero inoxidable	Dilución del sobrenadante recogido	Uso exclusivo
Sistema de ultrafiltración	Concentración / diafiltración	Uso exclusivo
Contenedores de vidrio	Recolección de materiales retenidos	Usos múltiples
Ultracentrifugación		
Contenedores de plástico	Precipitación de las vesículas OMV	Uso exclusivo
Sonicación (tratamiento con ultrasonido)		
Contenedores de vidrio	Contenedores de los gránulos de OMV durante la sonicación	Usos múltiples
Filtración		
Contenedores de vidrio estériles	Recolección a granel	Usos múltiples
Contenedor de vidrio estéril	Contiene materiales que serán filtrados	Usos múltiples

Flujo de Personal:

Los requerimientos de vestimenta son específicos para cada área. Se proveen tarjetas de acceso restringido para las áreas de vestuario y de trabajo. Las técnicas de vestimenta y de trabajo para empleados que trabajan en áreas de Clases A y B se describen en un procedimiento escrito, aprobado y controlado. Para las áreas de Clases A y B, estas personas deben demostrar la utilización efectiva de la vestimenta mediante pruebas de desempeño. Se ha establecido un programa de higiene para todas las áreas clasificadas como habitaciones limpias. Los requerimientos generales de higiene de las habitaciones y de comportamiento en las habitaciones limpias, incluida la matriz de la vestimenta, se describen en procedimientos escritos, aprobados y controlados. Los miembros del personal trabajan diariamente en solo un área por día.

Control de la Contaminación / Contaminación Cruzada:

La contaminación / contaminación cruzada se evitan mediante las siguientes tareas o características de las instalaciones:

- HVAC con filtración HEPA y flujo de aire de una vía establecido por diferencias de presión.
- Habitaciones con superficies construidas con grado farmacéutico, diseñadas para facilitar la limpieza.

- Utilización de un cronograma de manufactura de campaña.
- Utilización de agentes desinfectantes de calidad para el control y la eliminación de la contaminación microbiana.
- Requerimientos de vestimenta específicos para cada área.
- Acceso controlado a las áreas de manufactura /los miembros del personal trabajan diariamente en un área por día.
- Implementación de procedimientos de cambio /limpieza.

Manejo de los Desechos:

Las células bacterianas se concentran al final de la fermentación por Ultrafiltración y luego son inactivadas mediante la adición de DOC. El líquido de desecho se dirige hacia un tanque de destrucción o se pasa por una autoclave. Los residuos sólidos se colocan en una autoclave.

Los desechos líquidos del área de purificación se descartan directamente al drenaje. Los desechos sólidos del área de purificación no se consideran peligrosos.

Sistemas de HVAC que sirven a las Habitaciones de Elaboración:

El sistema HVAC para las áreas de elaboración de las OMV está construido con una unidad de pretratamiento del aire externo que alimenta los sistemas destinados a las diferentes áreas de procesamiento y un sistema separado que alimenta la habitación fría. El diseño de los sistemas HVAC (para las áreas de procesamiento) es muy similar. La habitación fría está equipada con sistemas exclusivos para el control de la temperatura y la humedad.

Se han implementado características de contención para las áreas con diferentes clasificaciones de habitación limpia y/o para las áreas utilizadas para distintas funciones. Estas características incluyen mayores diferencias de presión desde áreas más controladas (con mayor calificación) hacia áreas menos controladas (con menor calificación). Se han colocado bolsas de aire para el personal y los materiales como ayuda en las áreas de contención. Se mantienen diferencias de presión negativas en las áreas de fermentación para asegurar la contención biológica. Las áreas de procesamiento utilizadas para diferentes funciones utilizan unidades de manejo del aire individuales, aumentando al máximo la contención en estas áreas. Las diferencias de presión críticas se controlan continuamente mediante un Sistema de Automatización del Edificio.

4.2 Manufactura de Producto Terminado

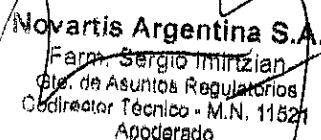
Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille (SI), Italia

La formulación, llenado e inspección de Bexsero se llevan a cabo en el Primer Piso de Edificio 42. El uso de cada habitación en el proceso de manufactura del producto farmacológico está indicado en la siguiente tabla. Las habitaciones están destinadas a usos múltiples.



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



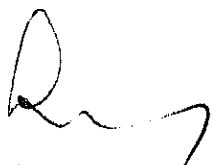
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Tabla 10 Actividades de Elaboración que se Llevan a Cabo en el Edificio 42 y Áreas Relacionadas

Proceso	Área(s)
Filtración de OMV en condiciones estériles	Módulo 1: áreas de Clase B/ Clase C Módulo 2: áreas de Clase B/ Clase C
Mezcla y Fraccionamiento del concentrado a granel con hidróxido de aluminio	Módulo 3: áreas de Clase B/ Clase C
Preparación del amortiguador de cloruro de sodio	Área de Clase C
Preparación del amortiguador de histidina	Áreas de Clase C/Clase B
Preparación del amortiguador de sacarosa	Área de Clase C
Formulación del granel final	Áreas de Clase B
Llenado en jeringas precargadas	Módulo 1: área de Clase B
Inspección de jeringas precargadas	Módulo 1: área de Clase D

Otros Productos Fabricados en estas Instalaciones:

El Edificio 42 es una instalación para múltiples productos. En la tabla siguiente se describen otros productos que se manejan en las áreas de formulación, llenado e inspección.



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



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

Tabla 11 Otros Productos Elaborados en estas Instalaciones

Nombre del Material	Tipo de Material	Área de Formulación	de Área de Llenado e Inspección
Aflunov	Vacuna anti-influenza, con adyuvante	X	X
Agrippal	Vacuna anti-influenza	X	X
Hidróxido de aluminio	Adyuvante	X	X
Begrivac	Vacuna anti-influenza	-	X
Encepur	Vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG)	-	X
Fluad	Vacuna anti-influenza, con adyuvante	X	X
Fluvirin	Vacuna anti-influenza	X	X
Focetria	Vacuna anti-influenza, con adyuvante	X	
Liquid Men CWY	Vacuna antimeningocócica CWY	-	X
MenC Full Liquid	Vacuna antimeningocócica C con adyuvante	X	X
Menveo	Vacuna antimeningocócica C, W, Y	X	-
MF59	Adyuvante	X	-
MPH Filtration	Antígeno de influenza	X	-
Td-Pur/Diftetall	Tétanos-Difteria	-	X
Tetanol-Pur/Anatetall	Tétanos	-	X
Vaxem Hib	Vacuna contra la enfermedad por Haemophilus influenzae tipo b	-	X

Esquema de Manufactura:

Bexserose elabora 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 de los cuartos para evitar mezclas y contaminaciones cruzadas. Antes del inicio de una operación de manufactura se realiza la liberación de la línea.


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


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



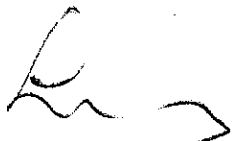
Las piezas de ajuste de las máquinas y los equipos en contacto con el producto (colectores, bombas, pistones de las bombas) y materiales de soporte, como frascos, tubuladuras, etc. se lavan en una máquina lavadora de vidrio/equipamiento de acuerdo con ciclos predeterminados validados. Los materiales y equipos de soporte limpios se colocan en uno de los dos autoclaves "de paso" para esterilizar. Se utiliza una estación de lavado de tanques para lavar y secar los tanques. Se utiliza un ciclo de lavado validado con agua caliente y detergente básico para limpiar los tanques.

La limpieza de las habitaciones y de las áreas se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos escritos, aprobados y controlados, que definen las reglas y responsabilidades por la limpieza, así como la frecuencia y los desinfectantes que se deben utilizar en este proceso. Se utilizan diferentes agentes limpiadores en las instalaciones de Rosia, todo los cuales han sido calificados para el control de la contaminación microbiana. Para prevenir la adaptación de los microorganismos, los desinfectantes se alternan sistemáticamente.

Diariamente se limpian los cubículos de paso, asientos y pisos en los vestuarios, las superficies de campanas de flujo laminar, todas las superficies horizontales en las áreas de trabajo, máquinas y carros en las áreas de trabajo y en todos los pisos y drenajes ubicados en los pisos. Cada semana se limpian paredes, puertas, campanas/carros/asientos de los vestuarios, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Las superficies interiores de las cámaras de paso y las campanas de flujo laminar se limpian por separado. Mensualmente se lleva a cabo una limpieza como operación de rutina que incluye techos, paredes, puertas, cubiertas de la toma de HVAC, campanas internas en las áreas de trabajo, todas las campanas/carros/asientos en vestuarios, superficies externas de todas las superficies de acero inoxidable, superficies horizontales de bancos, máquinas, pisos y drenajes ubicados en los pisos. Se utilizan desinfectantes calificados con un tiempo de exposición validado de 10 minutos, seguido de limpieza con alcohol isopropílico al 70%.

Equipos/Contenedores de Uso Exclusivo y Compartido en Contacto con el Producto

La siguiente tabla presenta información sobre los equipos en contacto con el producto, incluidos su descripción y uso y si están dedicados exclusivamente a la elaboración de Bexsero (no se incluyen los equipos descartables).


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

Tabla 12 Lista de Equipos en Contacto con el Producto

Tipo de Equipamiento	Descripción y Uso	Uso Exclusivo/ Usos Múltiples
Filtración de OMV en Condiciones Estériles		
Contenedores de vidrio estériles	Recolección a granel	Usos múltiples
Contenedor de vidrio estéril	Contiene materiales que serán filtrados	Exclusivo
Mezcla y Fraccionamiento de Hidróxido de Aluminio		
Tanque móvil	Agrupación	Usos múltiples
Contenedores de vidrio	Recolección de la suspensión en conjunto	Usos múltiples
Formulación		
Tanques móviles con agitador	Tanque de acero inoxidable	Exclusivo
Llenado		
Máquina de llenado de jeringas	Partes de contacto (agujas, bombas, colectores) agujas	Usos múltiples

Flujo de Personal:

Los requerimientos de vestimenta son específicos para cada área. Se proveen tarjetas de acceso restringido para las áreas de vestuario y de trabajo y las personas deben estar calificadas por su capacitación para ingresar a las diferentes áreas de trabajo. Para las áreas de Clase A/B estas personas deben demostrar técnicas de vestimenta efectivas mediante pruebas de desempeño.


La vestimenta en el área aséptica incluye uniformes cubiertos por overoles estériles, calzado exclusivo para el área estéril cubierto por cubre-calzado estéril y una capucha estéril con barbijo, guantes estériles y gafas de seguridad. El desinfectante para manos se provee en la habitación aséptica. El personal que trabaja en el área que rodea al núcleo aséptico está vestido apropiadamente con uniformes y overoles estériles, calzado exclusivo/cubiertas para calzado y capuchas estériles para la cabeza.

Control de la Contaminación / Contaminación Cruzada:

La contaminación / contaminación cruzada se evitan mediante las siguientes tareas o características de las instalaciones:



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerozic
Director Técnico
MN 14640



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

- HVAC con filtración HEPA y flujo de aire de una vía establecido por diferencias de presión
- Habitaciones con superficies construidas con grado farmacéutico, diseñadas para facilitar la limpieza.
- Utilización de un cronograma de manufactura de campaña.
- Utilización de agentes desinfectantes de calidad para el control y la eliminación de la contaminación microbiana.
- Requerimientos de vestimenta específicos para cada área.
- Acceso controlado a las áreas de manufactura.
- Implementación de procedimientos de cambio /limpieza.

Manejo de los Desechos:

Personal entrenado y calificado para la realización de estas operaciones manejan y descartan los desechos de acuerdo con procedimientos operativos estándar.

Los desechos generados en diversas habitaciones en todo el edificio se eliminan del primer piso del Edificio 42 a través de la habitación de desechos adyacente al área de parada y luego se llevan al área de parada en la planta baja. Los desechos salen del edificio y se trasladan al Edificio 48 para su eliminación.

Sistemas de HVAC que sirven a las Habitaciones de Elaboración:

Existen tres sistemas HVAC que proveen aire para las áreas de formulación y llenado en donde se lleva a cabo el procesamiento de Bexsero. El diseño de los sistemas HVAC es muy similar.

Se han implementado características de contención para las áreas con diferentes clasificaciones de habitación limpia y/o para las áreas utilizadas para distintas funciones. Estas características incluyen mayores diferencias de presión desde áreas más controladas (con mayor calificación) hacia áreas menos controladas (con menor calificación). Se han colocado bolsas de aire para el personal y los materiales como ayuda en el mantenimiento del estado de clasificación de diversas áreas. Las áreas de procesamiento utilizadas para diferentes funciones utilizan unidades de manejo del aire individuales, aumentando al máximo la contención en estas áreas. Las diferencias de presión críticas se controlan continuamente mediante un Sistema de Automatización del Edificio.



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



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apedera99

