

Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 3 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 3 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Formulario para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de CQSE)

**PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS (DÍAS 0) Fecha \_\_\_\_\_**

Esquema de inmunización \_\_\_\_\_ N.A.

Diluyente (R1) \_\_\_\_\_ N.A.

R2 : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ N.A.

R3 : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ N.A.

Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Elaborado por el analista .....	inicial: _____	Fecha: _____	
Comité de supervisión del análisis	inicial: _____	Fecha: _____	

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

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





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1 Versión A N°305801 (N/A) Pág. 4 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 4 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Formulario para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de CQSE)

Lote: \_\_\_\_\_

Disolución 1: 1/ 2,5 3 ml de vacuna + 4,5 ml de diluyente R2 N.A. [ ]
Disolución 2: 1/ 4 2 ml de Disolución 1 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]

Grupo -1- Disolución 3 1/4 2 ml de Disolución 2 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -2- Disolución 4 1/4 2 ml de Disolución 3 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -3- Disolución 5 1/4 2 ml de Disolución 4 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -4- Disolución 6 1/4 2 ml de Disolución 5 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]

Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A. [ ]
Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A. [ ]

Lote de Referencia: \_\_\_\_\_

Disolución 1: 1/ 2,5 3 ml de vacuna + 4,5 ml de diluyente R2 N.A. [ ]
Disolución 2: 1/ 4 2 ml de Disolución 1 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]

Grupo -1- Disolución 3 1/4 2 ml de Disolución 2 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -2- Disolución 4 1/4 2 ml de Disolución 3 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -3- Disolución 5 1/4 2 ml de Disolución 4 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]
Grupo -4- Disolución 6 1/4 2 ml de Disolución 5 + 6 ml de diluyente R3 N.A. [ ]

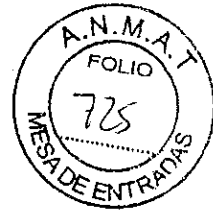
Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A. [ ]
Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A. [ ]

Elaborado por el analista \_\_\_\_\_ Inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_
Comité de supervisión del análisis \_\_\_\_\_ Inicial: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

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

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





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 5 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 5 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Formulario para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de CQSE)

**PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS (DÍAS 21) Fecha \_\_\_\_\_**

Esquema de inmunización \_\_\_\_\_ N.A.

Diluyente (R1) \_\_\_\_\_ N.A.

R2 : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ N.A.

R3 : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ N.A.

Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

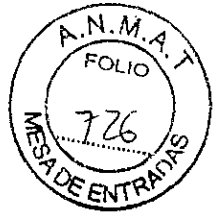
Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Elaborado por el analista .....	inicial: _____	Fecha: _____	
Comité de supervisión del análisis	inicial: _____	Fecha: _____	

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

**Novartis Argentina S.A.** Página 17 de 20  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 1

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 6 de 6

Novartis

Adjunto N° 1 SOP N° 305081

página 6 de 6

Prueba de inmunogenicidad de la Vacuna Bexsero en ratones CD1 (método PLAS)

Formulario para someter una muestra a análisis en los departamentos QC

(A cargo de CQSE)

Lote: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Disolución 1: 1/ 2,5 \_\_\_\_ 3 ml de vacuna + 4,5 ml de diluyente R2 \_\_\_\_ N.A.

\_\_\_\_ Disolución 2: 1/ 4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 1 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -1- Disolución 3 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 2 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -2- Disolución 4 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 3 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -3- Disolución 5 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 4 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -4- Disolución 6 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 5 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Lote de Referencia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ Disolución 1: 1/ 2,5 \_\_\_\_ 3 ml de vacuna + 4,5 ml de diluyente R2 \_\_\_\_ N.A.

\_\_\_\_ Disolución 2: 1/ 4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 1 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -1- Disolución 3 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 2 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -2- Disolución 4 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 3 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -3- Disolución 5 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 4 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Grupo -4- Disolución 6 1/4 \_\_\_\_ 2 ml de Disolución 5 + 6 ml de diluyente R3 \_\_\_\_ N.A.

Realizado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

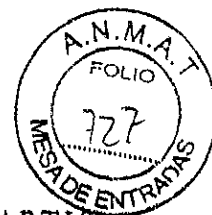
Verificado por (inicial y fecha) \_\_\_\_\_ N.A.

Elaborado por el analista .....	Inicial: _____	Fecha: _____
Comité de supervisión del análisis	Inicial: _____	Fecha: _____

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

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





Método Analítico



Confidencial

Adjunto 2

Versión A

N°305801 (N/A)

Pág. 1 de 1

Inmunogenicidad vacuna BEXSERO

Esquema XX-XXX – Inmunización BEXSERO				
Finalidad:	Evaluar la inmunogenicidad en ratones de la vacuna BEXSERO			
Animales utilizados:	197 ratones cepa CD1 hembras de 5 semanas (32 ratones por cada muestra)			
Sop:	Inmunogenicidad en ratón para la vacuna contra MenB proteínas recombinantes - OMV			
Dosis	Cant. de ratones			
		Bexsero lote XXXXXX	Muestra 1	N/A
		Bexsero lote XXXXXX	Muestra 2	N/A
		Bexsero lote XXXXXX	Muestra 3	N/A
		Bexsero lote XXXXXX	Muestra 4	N/A
		Bexsero lote XXXXXX	Muestra 5	N/A
		Estándar lote XXXXXX	Muestra 6	
		Grupo de control NaCl 0,9 g/l	Muestra 7	

Programa

Fecha	Desangrado	Inmunización
Día 0		?
Día 21		# value!
Día 36/38	# value!	

Preparación al azar

Orden	Día 0	Día 21
1		
2		
3	Referencia	Muestra 4
4	Muestra 4	Referencia
5		
6		

Inoculación al azar

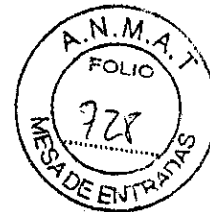
Orden	Día 0	Día 21
1		
2		
3	Referencia	Muestra 4
4	Muestra 4	Referencia
5		
6		

Inoculación: 0,5 ml / ratón (aplicación: Vp)

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





Método Analítico



Confidencial

Novartis

**Certificado para la aprobación de un documento controlado**

Las personas cuyos datos se detallan a continuación aprobaron el presente documento para permitir el uso (la aprobación se realiza mediante firma electrónica en el sistema Atlas EDMS).

Noimbre del Usuario: Bugnoli Marco (bugnoma 1),  
Categoría: QA Encargado de las operaciones de Control de Calidad  
Fecha: martes 24 de septiembre de 2013, 13:02 GMT  
Significado: Aprobado por QA; asegura que el contenido del documento es fiel a la filosofía de calidad de Novartis.

---

Nombre del Usuario: Martelli, Marco (martema4)  
Categoría: AC Manager  
Fecha: martes 24 de septiembre de 2013, 13:27 GMT  
Significado: Aprobado por el Responsable de la Sección, asegura que las informaciones son técnicamente correctas.

---

La presente certificación sólo es válida se está acompañada por todas las páginas del documento al que se refiere

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. **Página 20 de 20**  
Apoderado



## Sistemas de Agua

### ROSIA

#### Edificio 42, Rosia

Los fluidos puros en uso para producción en el edificio 42 son:

- ◆ WFI
  - ◆ Vapor limpio

El agua de Ósmosis Reversa se utiliza solamente para producción de los fluidos mencionados arriba. El criterio de aceptación para la producción de Agua de Ósmosis Reversa (ROW), agua para inyección (WFI), Vapor limpio (CS), tanto para actividades de validación como para monitoreo de rutina, están en conformidad con

- ◆ Requerimientos de USP (<645> y <643>), Requisitos de Ph. Eur.
- ◆ Sociedad Americana para Pruebas y materiales ASTM Internacional) Estándares ISO 8573 y Estándares Europeos (EN 285).

Las siguientes etapas incluyen producción, almacenamiento y distribución de agua y vapor en las instalaciones de Llenado terminal del Edificio 42.

- ◆ Agua de alimentación desde el Sistema de Agua de la Ciudad
- ◆ Degasificación del Agua de la Ciudad
- ◆ Ablandamiento del Agua de la Ciudad

Luego el agua ablandada pasa a través de un sistema de ósmosis reversa para producir Agua de ósmosis reversa (ROW, Reverse osmosis water). La Producción de ROW suministra tanto a los generadores de agua para inyección como de vapor limpio.

El Sistema de agua para Inyección (WFI) incluye el equipo para la destilación, almacenamiento y distribución de Agua para Inyección, la producción de WFI está compuesta por un Pharma-still con capacidad productiva de 2500 l/h.

El agua para Inyección se almacena en contenedores de almacenamiento horizontal de 19.000 l (VS - F6201) equipado con un filtro de ventilación.


Este contenedor de almacenamiento alimenta el sistema de distribución.

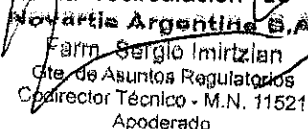
El agua para Inyección se mantiene en movimiento constante mediante una bomba de circulación presente en cada bucle, controlada por la tasa de flujo de retorno. Los intercambiadores de calor se colocan en las ramas de retorno de los bucles de distribución específicos para las líneas 1 y 3 (HE - F6201), línea 2 y lavado (HE - F6202), y bucle 3 (HE - F6207). Estos intercambiadores abastecen del calor requerido para el sistema durante la fase de desinfección y para el WFI a una temperatura de >75° C.

Los intercambiadores de frío se colocan en los puntos de uso Específicos para las líneas 1 y 3 (HE - F6203 y HE - F6208), línea 2 y Lavado (HE - F6204 y HE - F6205) y en el bucle 3 (HE - F6206), esterilización final.

Los intercambiadores de frío enfrían el agua a una temperatura apropiada para el uso deseado.

Cada 3 meses se realiza una desinfección periódica del sistema de distribución completo, incluido el tanque de almacenamiento y las bombas de recirculación mediante la recirculación de agua

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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Fernn Sergio Imirtzian  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Coordinador Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



sobrecalentada. Cada 6 meses, se examina, se sustituye y se higieniza el filtro de ventilación del tanque de almacenamiento mediante la inyección directa de vapor limpio.

### Edificio 22, Rosia

El almacenamiento y el sistema de distribución de agua para inyección del Edificio 22 se basa en:

- La producción de agua para inyección está compuesta por un Pharma-still con una capacidad productiva de 600 l/ hora.
  - Recipiente de almacenamiento horizontal de 6000 l VS - 6742 equipado con un filtro de ventilación.
  - Bucle de Distribución, compuesto del Bucle A y Bucle B
  - Sistema de manejo electrónico **SCADA SS - 6851**
  - Dos intercambiadores de Calor en Bucle A (HE 6748) y Bucle B (HE - 6747) permiten enfriar el agua para inyección a punto para su uso, mientras que otros dos Intercambiadores de Calor (HE - 6749 y HE - 6750) garantizan los 80° C (punto establecido) en el recipiente de almacenamiento de retorno.
  - Bucle de distribución está realizado en SS AISI 316L Ra <0,5 µm
  - Desinfección de rutina que sobrecalienta a ambos, recipiente y bucle (121° C), cada 3 meses
  - Sistemas de Control y Supervisión
- Interacción humana mediante panel local, Visualización de PC y un servidor de PC;
- El sistema **SCADA SS - 6851** comprueba cada parámetro y registra cada alarma, administrando toda la automatización.
- La temperatura, presión, flujo y nivel de almacenamiento se monitorearon y registraron de manera continua.

### Agua Purificada

El agua de alimentación de la red pública municipal se desgasifica en una torre de desgasificación y se almacena en un tanque de fibra de vidrio de 850 l y se pasa a través de un ablandador de agua de resina. El agua ablandada se almacena en un tanque de almacenamiento de acero inoxidable de 316 l. El agua ablandada se alimenta a una doble etapa de unidad de ósmosis inversa que proporciona agua purificada, que se almacena en un tanque de almacenamiento de acero inoxidable, y se abastece a sus puntos de usuario a través de un bucle de circulación construido de acero inoxidable. El sistema abastece agua conforme a los Requerimientos de la Ph. Eur. para agua purificada.

### Edificio 40, Rosia

La producción de Agua Purificada (PW) comienza con el ablandado del agua, producida, almacenada y distribuida desde el Edificio 41. La producción de agua purificada y la distribución abastece a ambos generadores agua para inyectable y vapor limpio.

Los pasos del tratamiento del agua que se siguen para producir Líquido Puro de Proceso para el equipamiento Glyco Conjugate (Edificio 40) son:

- Agua de alimentación del Sistema de Agua de la Ciudad
- Desgasificación Agua de la Ciudad
- Ablandado de Agua de la Ciudad



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



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imizien  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11821  
Anteriormente



- : Dos etapas de Ósmosis Inversa de agua ablandada para producir agua purificada (PW)
- : Almacenamiento y distribución de agua purificada
- : Producción, almacenamiento y distribución de Agua para Inyección
- : Producción y distribución de Vapor Limpio

El agua ablandada se suministra de uno de los tanques de almacenamiento de 14.000 litros en el Edificio 41 mediante una bomba de alta presión centrífuga al sistema de producción de agua purificada en el Edificio 40.

### **Sistema de Producción de Agua Purificada**

La producción de agua purificada se realiza mediante dos Sistemas RO (RO - M6001 y RO - M6020), instalados en el Edificio 40 y trabajando en paralelo.

El agua ablandada que alimenta a los sistemas es tratada con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> para eliminar el cloro residual, utilizando un sistema de dosificación en línea. El agua tratada con bisulfito de sodio se filtra mediante un filtro de cartucho de 10 µm para eliminar residuos Oxidantes que pueden dañar las membranas RO y también reducir la carga microbiana. El agua filtrada pasa a través de las membranas desgasificadoras para reducir la cantidad de CO<sub>2</sub> presente en el agua ablandada.

Dentro de RO - M6001 y RO - M6020, el agua pretratada se suministra para el almacenamiento en tanques de 500 l antes de la primera etapa de la membrana RO. El agua de este tanque para almacenamiento se trata en la línea con una solución de NaOH para luego reducir la cantidad de CO<sub>2</sub> presente en el agua ablandada.

Luego el agua se filtra mediante un filtro de cartucho de 5 µm y alimenta a la primera membrana RO utilizando una bomba de alta presión. En el sistema RO - M6020 un intercambiador de calor puede disminuir la temperatura del agua.

Dos tipos separados de agua salen de la primera filtración de membrana RO:

- : El efluente concentrado se drena (salvo en la fase de recirculación inicial donde se recicla en el tanque para almacenamiento) en RO - M6001, reciclada parcialmente en RO - M6020.
- : El efluente permeado se alimenta a la segunda membrana RO.

Si el permeado de la primera membrana se encuentra dentro de los límites de conductividad específicos, se bombea a través de una bomba de alta presión a la segunda etapa de unidad RO.

Si el permeado no se encuentra dentro de los límites especificados, se drena.

Durante la segunda etapa, el agua recibe un tratamiento de purificación adicional para cumplir con las especificaciones de procesamiento posteriores.

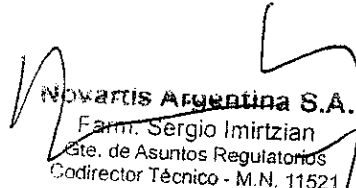
Dos efluentes salen de la segunda membrana RO:

- : Los efluentes del concentrado que se recicla en el tanque de rotura
- : El efluente permeado que se almacena en los tanques para almacenamiento de agua purificada.

El agua liberada de la segunda etapa se monitorea de manera constante de manera que si la conductividad o los límites de temperatura exceden se pueda drenar.

Las unidades RO de doble etapa se pueden higienizar químicamente mediante lavado con peróxido de hidrógeno o soluciones de ácido peracético preparadas y almacenadas en el "Tanque para Lavado Químico".

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

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



### **Sistema de Distribución de Agua Purificada**

El Agua Purificada Glyco liberada por los sistemas RO alimenta tanto a los sistemas de almacenamiento y distribución Glyco como agua purificada OMV.


El sistema de almacenamiento y distribución Glyco está compuesto por:

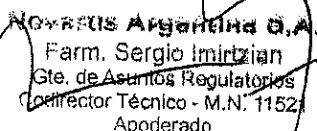
- : Un recipiente para almacenamiento de 20000 l (VS - M6050) equipado con un aerosol para humedecer por completo la superficie interna. El recipiente se ventila (utilizando Nitrógeno) mediante un filtro de 0,22 micrón que se higieniza periódicamente con vapor limpio mediante una secuencia automática específica.
- : Dos bombas de circulación (PU - M6050 y PU - M6051) aseguran un flujo de agua constante en el bucle de distribución que alimenta a todos los usuarios de Glyco.
- : Un bucle de distribución de agua purificada que llega a todos los puntos de usuarios.
- : El bucle de distribución está equipado con un intercambiador de frío / calor (HE - M6050) instalado en la parte terminal del bucle. Este intercambiador de calor se utiliza para mantener el agua purificada a una temperatura del punto de ajuste (alrededor de 20° C) y, durante la fase de desinfección, para calentar el agua hasta la temperatura de punto de ajuste de la desinfección, para controlar la temperatura del agua purificada durante la desinfección, y para enfriar el agua después de la desinfección.
- : Los paneles locales se utilizan para retirar el agua purificada para la muestra y para su uso en el recipiente del punto de usuario (SN - M2001) y en la Preparación Media de los puntos de usuario.

El sistema de almacenamiento y distribución OMV está compuesto por:

- : Un recipiente para almacenamiento de 15000 l (volumen nominal) (VS - M6050) equipado con un aerosol para humedecer por completo la superficie interna. El recipiente se ventila (utilizando Nitrógeno) mediante un filtro de 0,22 micrón que se higieniza periódicamente con vapor limpio mediante una secuencia automática específica.
- : Dos bombas de circulación (PU - M6040 y PU - M6041) aseguran un flujo de agua constante en el bucle de distribución que alimenta a todos los usuarios de OMV.
- : Un bucle de distribución de agua purificada que llega a todos los puntos de usuarios.
- : El bucle de distribución está equipado con un intercambiador de calor (HE - M6042) instalado en la parte terminal del bucle. Este intercambiador de calor se utiliza para mantener el agua purificada a una temperatura del punto de ajuste (alrededor de 85° C) y, durante la fase de desinfección, para calentar el agua hasta la temperatura de punto de ajuste de la desinfección, para controlar la temperatura del agua purificada durante la desinfección.
- : Un intercambiador de frío (HE - M6043) instalado en el sub-bucle específico para la preparación de Medio / Tampón, para puntos de usuario de fermentación y para el recipiente. Este intercambiador enfría el agua (a alrededor de 20° C) y mantiene el punto de ajuste de la temperatura durante la fase de suministro de agua a los puntos del usuario y enfría el agua después de la desinfección.
- : Los paneles locales se utilizan para retirar el agua purificada para la muestra y para su uso en el recipiente del punto de usuario (SN - M2110) y en otros puntos de usuario.

La tubería para el bucle de distribución está realizada en acero inoxidable AISI 316L con superficie rugosa Ra <0,5 µm. Las conexiones soldadas están realizadas por un equipo orbital automático y las conexiones de

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

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Coordinador Técnico - M.N. 1152  
Apoderado



tuberías son del tipo tri-clamp. En los puntos de usuario se instalan válvulas automáticas de diafragma. Los generadores de agua purificada y el sistema de distribución de agua purificada son validados.

Se prevén los puntos de muestreo en cada punto de uso, en la parte de retorno del bucle y después de las bombas de recirculación.

El bucle está diseñado de manera de que el drenado se realice con facilidad. El drenaje completo de todas las partes del bucle ha sido testeado positivamente durante el sistema de calificación (IQ).

El sistema se conecta a los siguientes servicios: Instrumental de Aire Comprimido, Nitrógeno, Electricidad, Vapor Industrial, Vapor Limpio y Agua Refrigerada.

### **Producción de agua para inyección y sistemas de distribución**

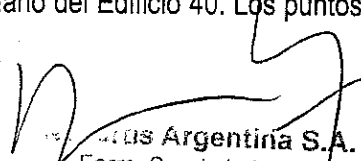
Dos generadores de agua para inyección (ST - M6501 y ST - M6520) alimentan ambos sistemas de almacenamiento y distribución OMV y agua para inyección Glyco.

El sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyección Glyco está compuesto por:

- : Un recipiente para almacenamiento de 7000 l (volumen nominal) equipado con un aerosol para humedecer por completo la superficie interna.
- : El recipiente se ventila (utilizando Nitrógeno) mediante un filtro de 0,22 micrón que se higieniza periódicamente con vapor limpio mediante una secuencia automática específica.
- : Dos bombas de circulación aseguran un flujo de agua constante en el bucle de distribución que alimenta a todos los puntos de usuario del Edificio 40.
- : Un bucle de distribución de agua para inyección que llega a todos los puntos de usuarios.
- : Un intercambiador de calor/ frío instalado en la parte terminal del bucle. Este intercambiador de calor se utiliza para mantener el agua para inyección a temperatura del punto de ajuste (alrededor de 85° C) y, durante la fase de desinfección, para calentar el agua hasta la temperatura de punto de ajuste de la desinfección, para controlar la temperatura del agua para inyección durante la desinfección, para enfriar el agua después de la desinfección.
- : Un intercambiador de frío instalado en el sub-bucle específico para amortiguar los recipientes de preparación. Este intercambiador enfría el agua (a alrededor de 20° C) y mantiene el punto de ajuste de la temperatura durante la fase de suministro de agua a los puntos del usuario.
- : Un intercambiador de frío se instala en el sub-bucle y es específico para los dos paneles de transferencia, recipiente y los otros puntos de usuario del área de Purificación A, área de Purificación B, y Área de Conjugación. Este intercambiador enfría el agua (a alrededor de 20° C) y mantiene la temperatura mientras abastece a los puntos de usuario.
- : 8 paneles locales controlan la temperatura de agua a ser utilizada para retirar el agua para inyección para muestreo y uso en las áreas de Purificación y Conjugación de puntos de usuario.
- : Un panel local controla la temperatura de agua a ser utilizada para retirar agua para inyección para muestreo y para uso en el recipiente.

Los generadores de agua para inyección alimentan el almacenamiento horizontal de agua para inyección de 7000 l (volumen nominal). Las bombas de circulación aseguran un flujo de agua continuo en el bucle de distribución que alimenta con agua para inyección a los puntos de usuario del Edificio 40. Los puntos de usuario

  
**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  
 Apoderado



"Frio" y "Calor" se alimentan mediante el bucle de distribución: los puntos de usuario calientes se alimentan directamente mediante el bucle principal; los puntos de usuario fríos se alimentan mediante sub-bucles (el agua se enfría mediante los intercambiadores de frío).

El sistema de almacenamiento y distribución de agua para inyección OMV está compuesto por:

- : Un recipiente de almacenamiento horizontal con una capacidad de aproximadamente 7000 litros (valor nominal), equipado con aerosol para humedecer por completo la superficie interna. El recipiente se ventila (utilizando Nitrógeno) mediante un filtro de 0,22  $\mu\text{m}$  que se higieniza periódicamente con vapor limpio mediante una secuencia automática específica.
- : Dos bombas de circulación aseguran un flujo de agua constante en el bucle de distribución que alimenta a todos los puntos de usuario de Glyco.
- : Un bucle de distribución de agua para inyección que llega a todos los puntos de usuarios.
- : Un intercambiador de calor instalado en la parte terminal del bucle. Este intercambiador se utiliza para mantener el agua para inyección a una temperatura mínima de 80°, para calentar el agua hasta la temperatura de punto de ajuste durante la fase de desinfección, para controlar la temperatura de agua para inyección durante la desinfección. La temperatura se controla mediante una sonda de temperatura instalada después del intercambiador.
- : Un intercambiador de frío instalado en el sub-bucle específico para enfriar los puntos de usuario disponibles. Este intercambiador enfría el agua (a alrededor de 20° C) y mantiene el punto de ajuste de la temperatura durante la fase de suministro de agua a los puntos del usuario y enfría el agua después de la desinfección. La temperatura se controla mediante una sonda de temperatura instalada después del intercambiador de frío.
- : Los paneles locales permiten retirar el agua para inyección para el muestreo y el uso en los puntos de usuario OMV en las áreas del piso.
- : Un panel local permite el retiro de agua para inyección para el muestreo y el uso de agua para inyección en el recipiente SN - M2120.

Una secuencia automática específica se ejecuta de manera periódica a fin de desinfectar el bucle de distribución, el recipiente de almacenamiento, y las bombas de circulación mediante el agua sobrecalentada que circula en el bucle. Las bombas también se pueden desinfectar de manera manual con vapor limpio.

Ambos sistemas se conectan a los siguientes equipos: Instrumental de Aire Comprimido, Nitrógeno, Electricidad, Vapor Industrial y Agua Refrigerada.

Los esquemas de los bucles de distribución y los puntos de muestreo del agua para inyección se presentan a continuación.

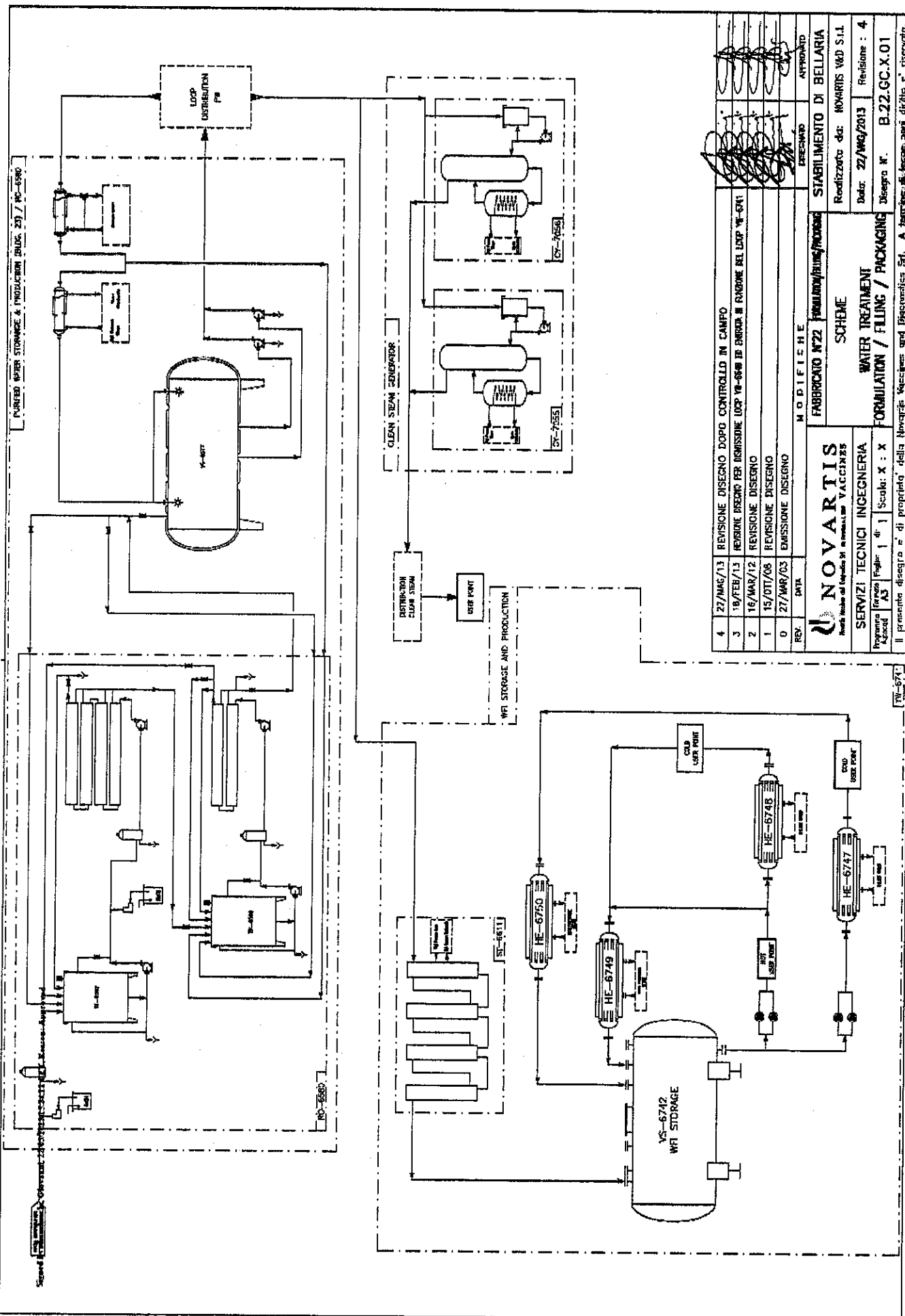


**Novartis Argentina S.A.**  
Dr. Lucio Jernic  
Director Técnico  
MN 14840



**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtziar  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apedera@2





4	27/MAR/13	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	APPROVATO
3	18/FEB/13	REVISIONE DISEGNO PER DIMENSIONE LOOP W-608 IN FUNZIONE DEL LOOP W-607	ESEGUITO
2	16/MAR/12	REVISIONE DISEGNO	
1	15/OTT/08	REVISIONE DISEGNO	
0	27/MAR/03	EMISSIONE DISEGNO	
REV.		DATA	
MODIFICHE			
FABBRICATO N°22		FARMACI/FORMULAZIONE	STABILIMENTO DI BELLARIA
NOVARTIS		SCHEME	Reddito da: NOVARTIS V&D S.I.I.
SERVIZI TECNICI INGEGNERIA		WATER TREATMENT	Data: 22/MAR/2013
Programma: A3		FORMULATION / FILING / PACKAGING	Disegno N°: B.22.GC.X.01
Foglio: 1 di 1		Scale: X : X	Revisione : 4
Il presente disegno è di proprietà della Novartis Vaccines and Biologics S.p.A. e tutti i diritti sono riservati.			

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

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





