



BD Medical
 Pharmaceutical Systems
 11, rue Aristide Bergès - ZI des Iles
 38800 Le Pont de Claix

**CERTIFICAT DE CONFORMITE
 CONFORMITY CERTIFICATE**

Page: 1 of 2

Numéro de Catalogue : 47108810
 Numéro de Lot :

HYPAK BSCF1-3ML 4023/50GR SI1000
 Date d'expiration :

BD HYPAK SCF PLUNGER STOPPERS

We hereby certify that the BD HYPAK SCF nested or bagged plunger stoppers conform to specifications in effect.

ELASTOMER CONFORMITY

The formulation meets the identification tests : density, ash, UV and IR spectra, according to ISO 8871 standard.

The formulation has been qualified according to chemical tests of the European Pharmacopoeia (3.2.9 Rubber closures, type I), and according to biological tests of the USP (381. Elastomeric closures for injection), current editions.

LUBRICANT CONFORMITY

Lubricant : DC360, silicone oil-dimethicone.

Viscosity at 25 °C according to product designation:

- SI 350 : 350 ± 10 % mm²/s (cSt)
- SI 1000 : 1000 ± 10 % mm²/s (cSt)

The lubricant is in compliance with applicable monographs of the European Pharmacopoeia and the USP/NF, current editions, and presents results which are in conformance with the USP, current edition, regarding toxicity.

PLUNGER STOPPER CONFORMITY

Plunger stoppers undergo various in process and final inspections :

- Visual,
- Dimensional,
- Functional,
- Particulate count.

Results are on file at the manufacturing site.

Plunger stoppers are non pyrogenic.

STERILITY

The referenced lot is certified sterile. The sterilization process by Gamma radiation has been validated following EN 552 and ISO 11137 to achieve a 10⁻⁶ SAL (Sterility Assurance Level).

Date de création: 25.07.2005 16:37:06

*Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada*

*Novartis Argentina S.A.
 Validación & Diagnóstico
 Farm. Adriana G. Jimenez
 Cte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada*

BD Medical
Pharmaceutical Systems
11, rue Aristide Bergès
B.P. n° 4
F-38800 Le Pont de Claix
Tel.: + 33 (0)4 76 68 94 17
Fax: + 33 (0)4 76 68 37 88



To whom it may concern

O/Ref. Fbo326 rev1

Le Pont de Claix, July 25, 2011

4023/50 BIOCOMPATIBILITY/TOXICOLOGY SUMMARY

Tested article:
#08-0502-021

Hypak BSCF 1-3 mL Plunger Stopper (PS) - Component of BD Hypak™ system.
Sterilization type: Irradiation (12-25 kGy). Batch # 2078001092.

Studies date:
July 2008


Management summary:

The studies have been completed for the subject article in reference and the results of all biocompatibility studies meet established criteria for preclinical toxicological safety evaluation. Tests selection and protocols design were performed in accordance with ISO 10993 standard and FDA Blue Book Memorandum #G95-1. Those test panel also addresses the USP <87>, <88> and <151> requirements. This evaluation conforms to GLP requirements for preclinical laboratory studies.


Compliance certification:

We certify that the following biocompatibility studies meet the established criteria for preclinical toxicological/biocompatibility evaluation for 4023/50 formulation under condition listed above in tested article #08-0502-021:

- Cytotoxicity
- Haemocompatibility
- Acute systemic toxicity
- Intracutaneous Reactivity
- Sensitization
- Pyrogenicity


Frédérique BOIZET
WW Project Quality Engineer
BD Medical - Pharmaceutical Systems


Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa M.N. 15.575
Co-Directora Técnica
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada


Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Fam. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

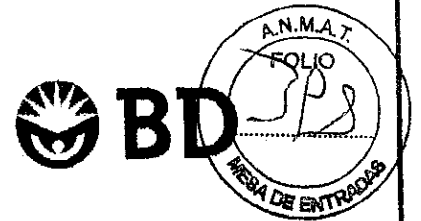
Page 1/2

This document is BECTON DICKINSON property and cannot be reproduced or disclosed to any third party other than listed distribution list without BECTON DICKINSON written authorization. In addition, any non-authorized copy increases the risk of bad updating.

Becton Dickinson France S.A.S. - Société par actions simplifiée au capital de 62 823 000 euros/RCS Grenoble B 056 501 711/Siret 056 501 711 00115



BD Medical
 Pharmaceutical Systems
 11, rue Aristide Bergès
 B.P. n° 4
 F-38800 Le Pont de Claix
 Tel.: + 33 (0)4 76 68 94 17
 Fax: + 33 (0)4 76 68 37 88



Annexe :

Studies results summary:

In vitro studies:

Protocol	Test	Result
42CC01.10	Cell Cytotoxicity/Elution – 48 Hour Titration	Noncytotoxic
42HE01.08	Indirect Contact Hemolysis	Nonhemolytic

In vivo studies :

Protocol	Test	Result
32IR01.05	Intracutaneous Reactivity (SAL/CSO/ETOH/PEG)	Negligible Irritant: SAL/CSO/ETOH/PEG
32AS01.09	Acute systemic Toxicity (SAL/CSO/ETOH/PEG)	Non toxic : SAL/CSO/ETOH/PEG
32LL02.01	Murine Local Lymph Node Assay (SAL/DMSO)	Non sensitizer: SAL/DMSO
32PY01.04	Rabbit Pyrogen	Non-pyrogenic

[Handwritten signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
 Gts. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

[Handwritten signature]
 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Diagnóstico
 Farm. Adriana Jimenez
 Gts. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

This document is BECTON DICKINSON property and cannot be reproduced or disclosed to any third party other than listed distribution list without BECTON DICKINSON written authorization. In addition, any non-authorized copy increases the risk of bad updating.





ESTABILIDAD

Resultados

Agrippal (VIRAFLU®)

Campaña 2009 – 2010

Table 4-2 Agrippal vaccine 2009/2010. Batch No 095001. Stress Stability Data at 25°±2°C and 37°±2°C.

Storage temperature	Storage time (weeks)	Haemagglutinin Titre Mean titre: report results µg HA/dose Lower Confidence Limit: ≥ 12 µg HA/dose					
		H1N1 Mean	H1N1 LCL	H3N2 Mean	H3N2 LCL	B Mean	B LCL
25°±2°C	0	17	16	18	17	18	16
	1	17	16	17	16	17	16
	2	17	16	16	16	16	15
	4	16	15	16	15	17	15
	6	16	15	16	15	16	15
			17	16	18	17	18
37°±2°C	0	16	16	16	16	16	15
	1	16	14	16	15	16	15
	2	16	15	14	12	15	13
	4	16	14	13	13	15	14
	6	15	14	13	13	15	14
			17	16	18	17	18

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Part. Argentina S. S. S. S. S.
Gte. As. Regulatorios
Apoderada

Table 4-1 Physical and chemical data for Agrippal Vaccine 2009/2010 campaign at 2°-8°C

Lot nr.	Storage time (months)	Haemagglutinin Content (Mean titre: report results µg/dose; LCL ≥ 12 µg/dose)										Appearance (clear colourless liquid)	pH (6.9-7.7)	Sterility (sterile)	Endotoxin Content (<100 IU/dose)		
		H1N1 (IVR-148)					H3N2 (X-175C)									B (B-Brisbane)	
		mean	LCL	mean	LCL	mean	LCL	mean	LCL	mean	LCL						
095103	0	17	17	17	16	16	16	16	16	16	16	Conform	7.4	Sterile	<1		
	3	17	17	17	17	17	17	16	16	16	16	Conform	7.5	-	-		
	6	17	17	17	17	17	17	16	16	16	16	Conform	7.5	-	-		
	9	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16	Conform	7.5	-	-		
	12	15	15	15	15	15	15	15	16	16	15	Conform	7.6	Sterile	<1		
	18	15	14	14	13	13	13	13	15	15	13	Conform	7.6	-	-		
095301	0	17	17	17	17	17	17	17	17	18	17	Conform	7.4	Sterile	<1		
	3	17	16	17	16	16	16	16	18	17	17	Conform	7.5	-	-		
	6	17	16	17	16	16	16	16	17	17	17	Conform	7.6	-	-		
	9	16	16	16	16	16	16	16	17	17	16	Conform	7.6	-	-		
	12	15	15	15	15	15	15	15	16	16	15	Conform	7.6	Sterile	<1		
	18	15	14	15	14	14	14	14	15	15	13	Conform	7.5	-	-		
095001	0	17	16	18	17	17	17	17	18	18	16	Conform	7.4	Sterile	<1		
	3	17	16	17	16	16	16	16	18	18	18	Conform	7.5	-	-		
	6	17	17	17	17	17	17	17	18	18	18	Conform	7.6	-	-		
	9	17	16	17	16	16	16	16	18	18	17	Conform	7.5	-	-		
	12	16	16	16	15	15	15	15	17	17	16	Conform	7.6	Sterile	<1		
	18	17	15	16	15	15	15	15	17	17	16	Conform	7.5	-	-		

Note: - test not scheduled

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elea Grossa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.675
 Glor. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Vaccinas S.A. Químico
 Excm. Adm. de Asuntos
 Glor. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

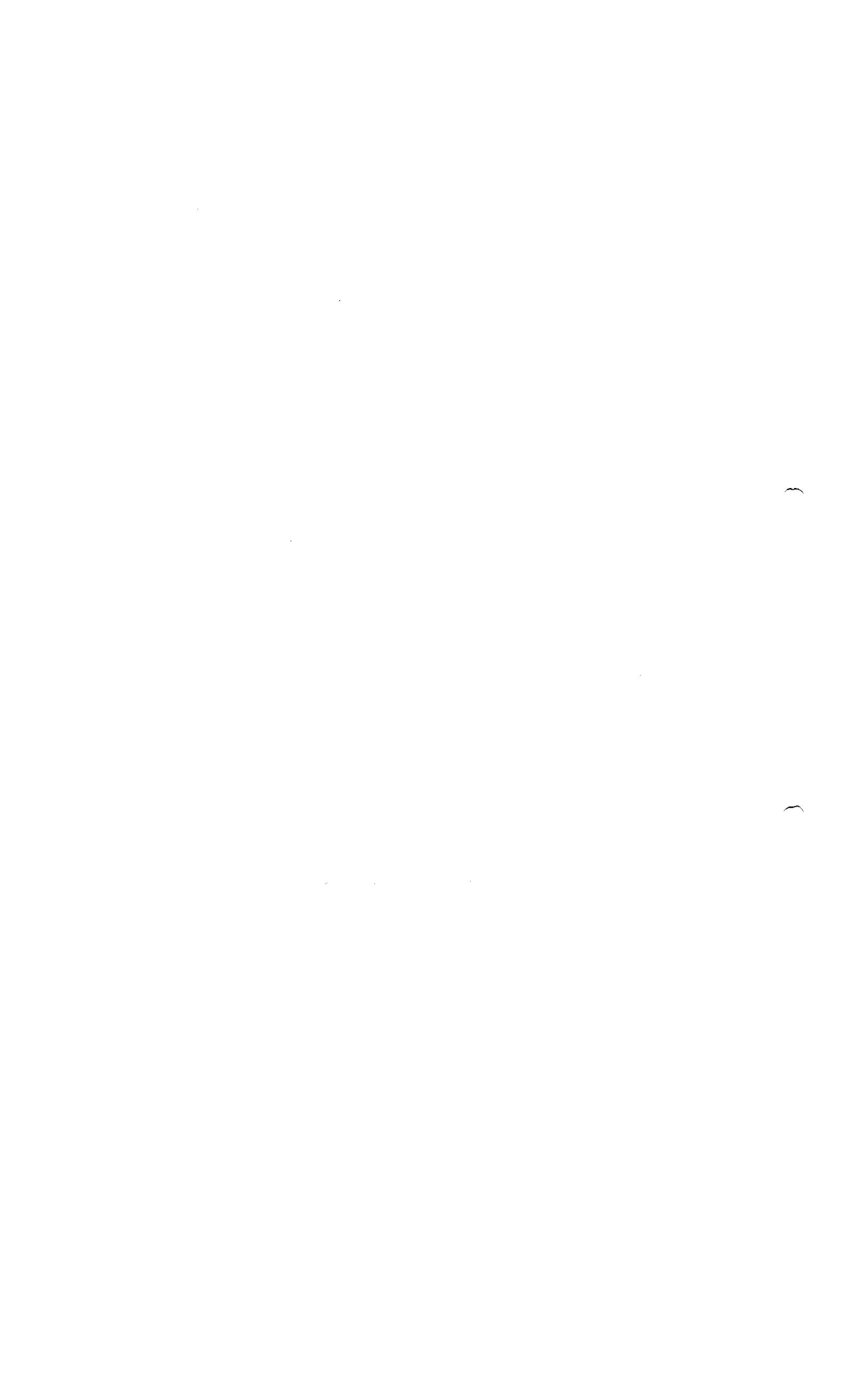



Table 4-1 Physical and chemical data on Agrippal formulated final bulk NH 2010/2011 at 2°-8°C

Lot No.	Timepoint (months)	Haemagglutinin Titre (Mean titre: ≥15 µg HA/dose; LCL ≥12 µg HA/dose)						pH (6.9 - 7.3)	Endotoxin content (≤ 100 IU/dose)	Sterility (Sterile)
		H3N2		H1N1		B				
		Mean	LCL	Mean	LCL	Mean	LCL			
1082	0	17	16	17	16	17	17	7.4	<1	Sterile
	1	16	16	17	16	17	16	7.4	<1	Sterile
	2	17	16	16	16	17	17	7.4	<1	Sterile
	3	17	16	16	15	17	16	7.3	<1	Sterile
1083	0	17	16	17	16	17	16	7.4	<1	Sterile
	1	17	16	16	16	17	16	7.3	<1	Sterile
	2	17	17	17	16	17	16	7.3	<1	Sterile
	3	17	16	17	16	17	16	7.4	<1	Sterile
1085	0	17	16	17	16	17	16	7.4	<1	Sterile
	1	17	17	16	16	17	16	7.4	0.4	Sterile
	2	17	16	16	15	17	16	7.3	<1	Sterile
	3	16	16	16	15	16	16	7.3	<1	Sterile

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsós
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gr. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Vacunados y Agripal
 Farm. Adriana González
 Gr. Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Agrippal Junior (VIRAFLU® PEDIÁTRICA)

Table 4-1 Physical and chemical data at 25°±2°C and 37°±2°C

Lot No	Storage temperature	Storage time (days)	Haemagglutinin Titre					
			Q-mean titre: Report Result µgHA/dose. Lower Confidence Limit ≥ 6 µgHA/0.25mL					
			H3N2 Mean	H3N2 LCL	H1N1 Mean	H1N1 LCL	B Mean	B LCL
084431	25°±2°C	0	8	8	9	8	9	8
		1	9	9	8	9	9	9
		2	9	8	8	7	8	8
		4	8	7	8	7	8	7
		6	7	7	7	7	8	7
		6	8	8	9	8	9	8
	37°±2°C	1	8	7	7	7	9	8
		2	8	7	7	7	7	6
		4	7	6	7	7	6	5 (OOS)
		6	6	6	7	6	6	5 (OOS)

Notes:


OOS: out of specification results. For accelerated studies a DR is not opened according to SOP 201398 because the temperatures used (25°C and 37°C) are different from the real storage condition (2°-8°C).


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica M.N. 15.574
Gto. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Votación e Inyectables
Farm. Elsa Orsola
Gto. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Table 4-2 Physical and chemical data at 2°-8°C.

Lot No	Storage time (months)	Appearance (milky, white liquid)	Haemagglutinin Titre (mean: report result µgHA/dose, lower confidence limit: ≥ 6 µgHA/0.25mL)								pH (6.9- 7.7)	Endotoxin content (< 50 IU/0.25ml)	Sterility (Sterile)
			H3N2 Mean	H3N2 LCL	H3N1 Mean	H3N1 LCL	B Mean	B LCL	H Mean	H LCL			
084431	0	Pass	8	8	9	8	9	8	9	8	7.5	<0.2	sterile
	1	Pass	8	8	8	8	8	8	9	8	7.5	-	-
	3	Pass	8	8	8	7	8	7	8	7	7.6	-	-
	6	Pass	8	7	8	7	8	7	8	7	7.6	-	-
	9	Pass	8	7	8	7	8	7	8	7	7.7	-	-
	12	Pass	7	7	7	7	7	7	8	7	7.7	<0.2	sterile
	18	Pass	7	7	7	7	7	7	8	7	7.6	-	-
	0	Pass	9	8	8	8	8	8	9	7	7.4	<0.2	sterile
	1	Pass	9	8	9	8	9	8	9	8	7.5	-	-
084521	3	Pass	9	8	9	8	9	8	9	8	7.6	-	-
	6	Pass	9	8	9	8	9	8	8	8	7.6	-	-
	9	Pass	9	8	9	8	9	8	8	7	7.7	-	-
	12	Pass	8	7	8	7	8	7	8	7	7.7	<0.2	sterile
	18	Pass	7	6	7	6	7	6	7	7	7.6	-	-
	0	Pass	8	7	9	8	9	8	8	8	7.4	<0.2	sterile
	1	Pass	9	7	8	8	8	8	9	8	7.5	-	-
	3	Pass	9	7	8	8	8	8	9	8	7.6	-	-
	6	Pass	8	8	8	8	8	8	8	7	7.6	-	-
084621	9	Pass	8	8	8	8	8	8	8	7	7.6	-	-
	12	Pass	8	7	8	7	8	7	8	7	7.6	-	-
	18	Pass	7	6	7	6	7	6	7	6	7.6	<0.2	sterile


 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Grossa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.875
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada


 Novartis Argentina S.A.
 Vactor
 Farm. Elsa Grossa
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada





ANMAT ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES	1.2.VAC
	REM REGISTRO DE VACUNAS	

1. DATOS DEL SOLICITANTE

Carácter

Laboratorio de especialidades medicinales:

Representante de empresa extranjera

1.2. Nombre o Razón Social: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

1.3. N° de legajo: **7209**

1.4. Domicilio Legal:

Calle y número: **RAMALLO 1851**

Localidad: **CAPITAL FEDERAL**

Código postal: **C1429DUC**

Provincia: **BUENOS AIRES**

Teléfono: **4703-7432**

Fax: **4703-7564**

1.5. Dirección Técnica:

Director Técnico o Codirector Técnico, firmante de la solicitud:

Apellido y Nombre: **ELSA OROSA**

DNI N°: **94.045.486**

N° de Matrícula: **15.575**

1.6. Representante Legal o Apoderado, firmante de la solicitud

Apellido y Nombre: **ADRIANA JIMENEZ**

DNI N°: **24.588.336**

2. DATOS DEL TITULAR PROPUESTO DEL CERTIFICADO.

2.1. Apellido y Nombre o Razón Social: **NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

2.2. Calle y número: **RAMALLO 1851**

Localidad: **CAPITAL FEDERAL**

Código postal: **C1429DUC**

Provincia: **BUENOS AIRES**

Teléfono: **4703-7432**

Fax: **4703-7564**

3. DATOS DEL PRODUCTO.

3.1. Nombre comercial: **VIRAFLU® y VIRAFLU® PEDIÁTRICA**

3.2. Forma/s farmacéutica/s: **INYECTABLE**

3.3. Códigos ATC (Aplicación/es terapéutica/s): **J07B B 02**

3.4. Concentración/es

NOTA: Cada año se realizará la actualización de las cepas virales acorde a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co. Directora Técnica M.N. 15.575
Cto. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnósticos
Farm. Adriana G. Jimenez
Cto. Asuntos Regulatorios
Apoderada



- **Sistemas de Agua**

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.

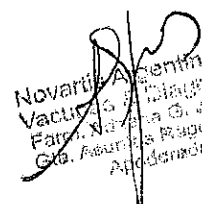
- ◆ Agua de alimentación desde el Sistema de Agua de la Ciudad
- ◆ Degasificación del Agua de la Ciudad
- ◆ Ablandamiento del Agua de la Ciudad

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.

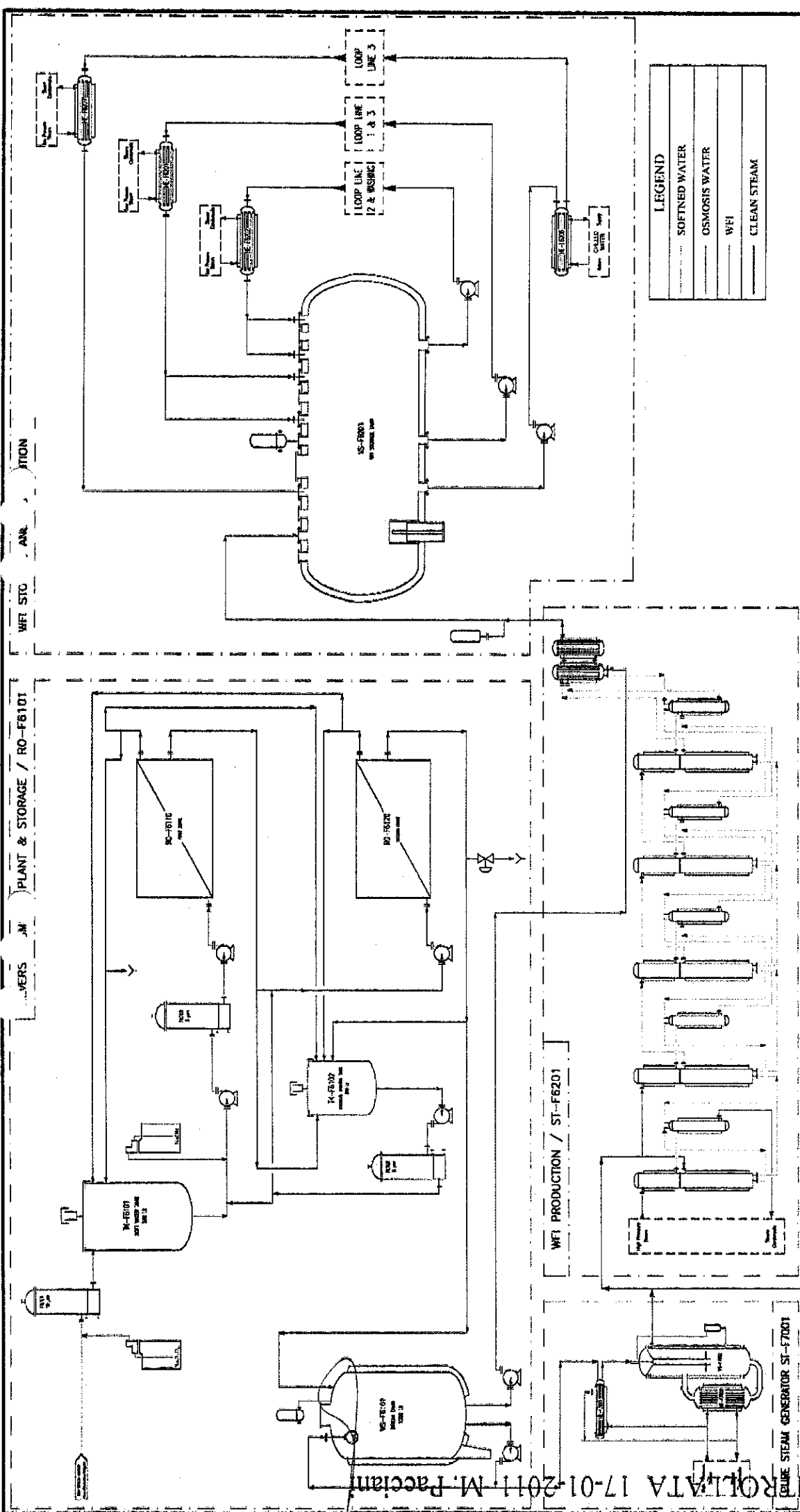
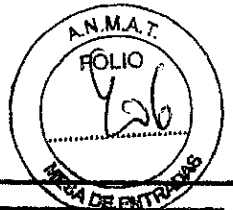
A continuación, los esquemas de los circuitos de distribución y puntos de muestreo del WFI.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elea-Groza
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vaccines & Biotechnology
Farm. Novartis G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

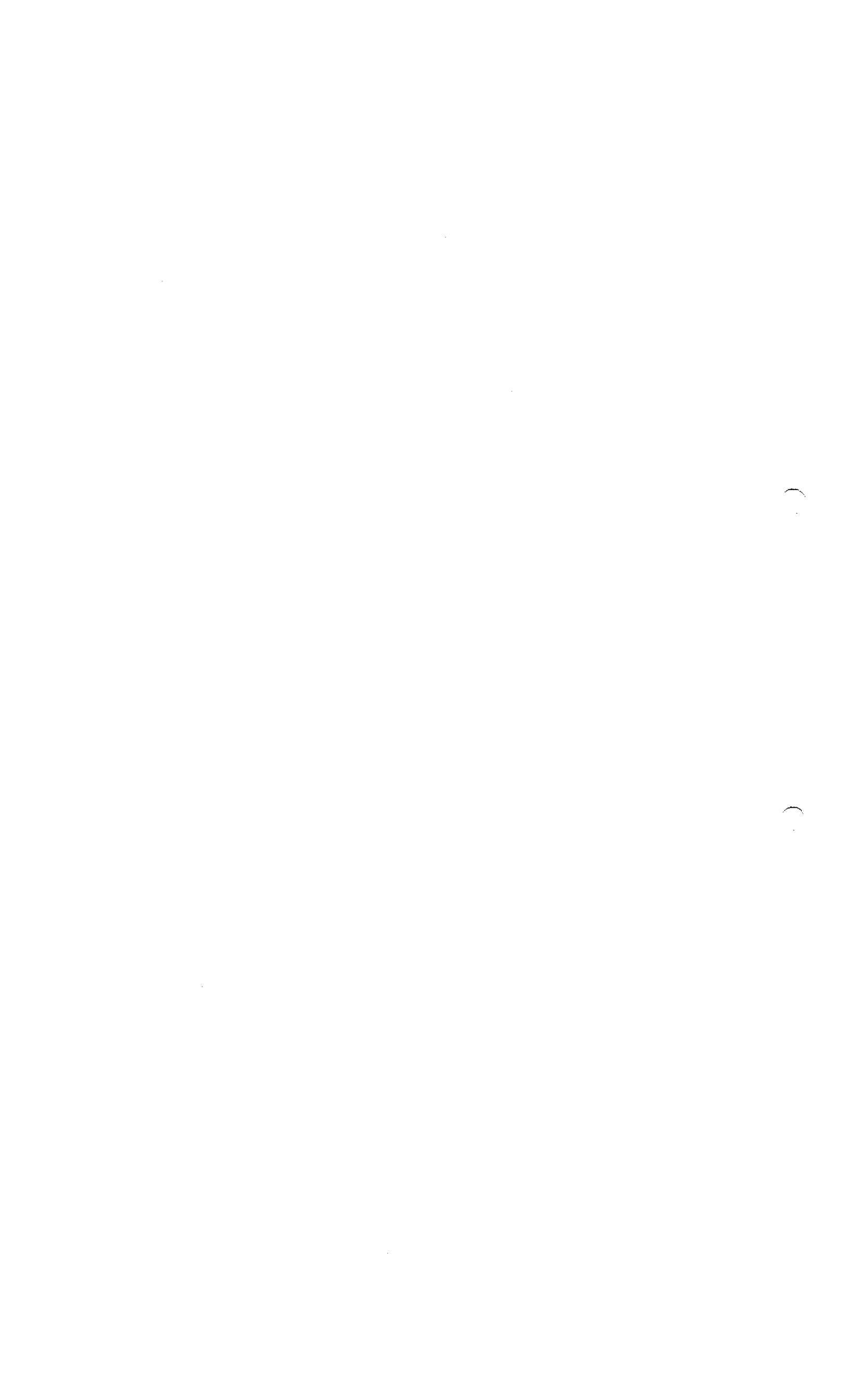


2	15/DIC/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	STABILIMENTO DI BELLARIA	APPROVATO
1	20/OTT/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	Realizzato da: NOVARTIS VACCINES	
0	13/DIC/07	EMMISSIONE DISEGNO	Data: 15/04/2008	Revisione : 2
REV.	DATA	MODIFICHE	Disegno N. B.42.GC.X.01	
		FABBRICAZIONE N°42 SCHEMA WATER TREATMENT FILL FINISH	STABILIMENTO DI BELLARIA Realizzato da: NOVARTIS VACCINES Data: 15/04/2008 Disegno N. B.42.GC.X.01	
NOVARTIS Servizi Tecnici Ingegneria		WATER TREATMENT FILL FINISH	Il presente disegno è di proprietà della Novartis Vaccines and Diagnostics Srl. A termine di legge ogni diritto è riservato.	

COPIA NON CONTROLATA 17-01-2011 M. Pacciani

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Crosa
 Co-Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Crosa
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada




Edificio 22, Rosia

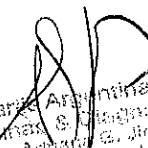
El sistema WFI se compone de un circuito de planta y un tanque de 7000 litros. El WFI se utiliza para la formulación de vacunas y el enjuague final de envases primarios. El sistema se compone de: puntos instrumentales de usuario n° 2 conectados al circuito de distribución de agua caliente (para la máquina lavadora de viales FM2645 y BV2216).

Puntos instrumentales usuario n ° 10 conectados al circuito de distribución de frío. Punto de uso especialmente destinado a la producción (formulación y lavado), 3 estanques de WFI, un tanque de 7.000 litros y un sistema de refrigeración. El sistema de WFI se sanitiza semanalmente por Vapor Limpio (121°C/30 minutos), se realizan controles para carga microbiana y Endotoxinas, las pruebas químicas se llevan a cabo cada 3 meses, los puntos removibles para la formulación se ponen a prueba todos los días. La temperatura del sistema se mantiene a 80°C + 5°C. Durante las actividades de formulación/llenado el la temperatura del circuito se enfría a 30°C aproximadamente; todos los puntos son identificados y registrados.

A continuación, el esquema de la producción de WFI en el Edificio 22, Rosia.

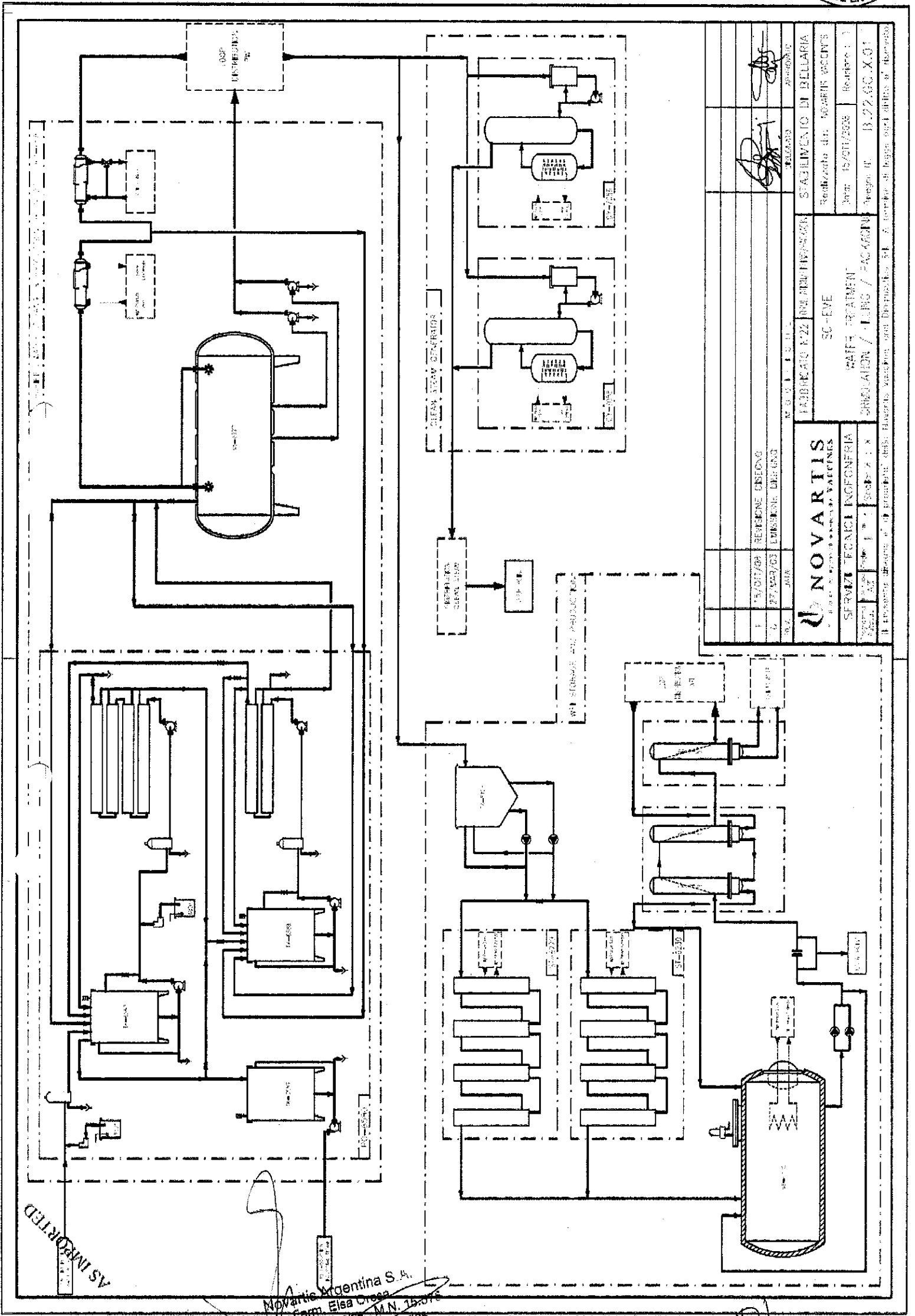


Novartis Argentina S.A.
Fam. Elea Grossa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacinas S. Diagnostico
Fam. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada





NOVARTIS		FABRIL DE VACUNAS	
SERVICIOS TECNICO INGENIERIA		SC-EVE	
SISTEMA DE AGUA		RAFFI TREATMENT	
SISTEMA DE VAPOR		CIRCULACION / ALBERG / PACAMON	
FABRIL DE VACUNAS		ESTABLECIMIENTO DE BELLARIA	
REVISIONES		Realizado en: NOVARTIS ARGENTINA	
REVISIONES		Fecha: 15/01/2006	
REVISIONES		Folio: 1	
REVISIONES		Proyecto: B.72-00.X-01	

AS IMPORTED

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Cd. Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orosa
 Cd. Directora Técnica M.N. 15.575
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



Edificio 30, Siena

Hay dos sistemas diferentes de WFI (Circuito 1 y circuito 2) en el edificio 30, que proporcionan WFI a las áreas de fabricación de Vacuna viral en Siena. Cada sistema tiene sus propios controles, estanque de FI, tanque(s) de almacenamiento y circuitos de circulación.

El sistema WFI se ha diseñado con el fin de tener:

- ◆ Fuente de WFI por estanque de cuatro efectos (ST-H6110 y H6250-ST)
- ◆ Distribución continua en flujo turbulento con Reynolds > 20000
- ◆ Drenaje completo del sistema
- ◆ Ausencia de espacios muertos
- ◆ Sistema de presión por encima de la presión atmosférica

Está compuesto por

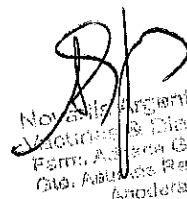
- ◆ Un tanque de almacenamiento con una capacidad total de 3200 litros (circuito WFI de Polio-Gripe) y dos tanques de almacenamiento con una capacidad total de 8.200 litros (circuito de WFI Gripe), ambos mantenidos a una temperatura por encima de 80°C
- ◆ Dos bombas por circuito que trabajan continuamente controladas por el caudal de retorno
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja fría para enfriar el WFI del "sub-circuito frío"
- ◆ Válvulas de puntos de uso de espacio muerto cero
- ◆ 5 puntos de usuario en calientes y 8 puntos de usuario en frío (circuito WFI de Polio-Gripe), 5 puntos de usuario en caliente y 6 puntos de usuario en frío (circuito de WFI gripe)
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja caliente para mantener el WFI por encima de 80°C.
- ◆ Un filtro de ventilación calefaccionado alimentado por aire comprimido libre de aceite (filtrado por 0,22) que mantiene la presión los tanques de almacenamiento por encima de la presión atmosférica
- ◆ Un "sub-circuito caliente" continuamente mantenido por encima de 80°C
- ◆ A "sub-circuito frío" mantenido por encima de 80 ° C y en ocasiones (en el caso de necesidad enfriado a una temperatura inferior a 30°C (circuito WFI de Polio-Gripe) o a menos de 25°C (circuito de WFI gripe)
- ◆ Sanitización por WFI sobrecalentada (temperatura >121°C durante 30 minutos) una vez al mes.
- ◆ Prueba de integridad de los filtros de ventilación in situ realizada cada tres meses

Con el fin de operar el sistema se utilizan los servicios siguientes: Aire Comprimido Instrumental, Aire Comprimido " Libre de aceite", Electricidad, Vapor Industrial y agua refrigerada (helada).

A continuación, el esquema general de agua con la producción de WFI en el Edificio 30, Siena

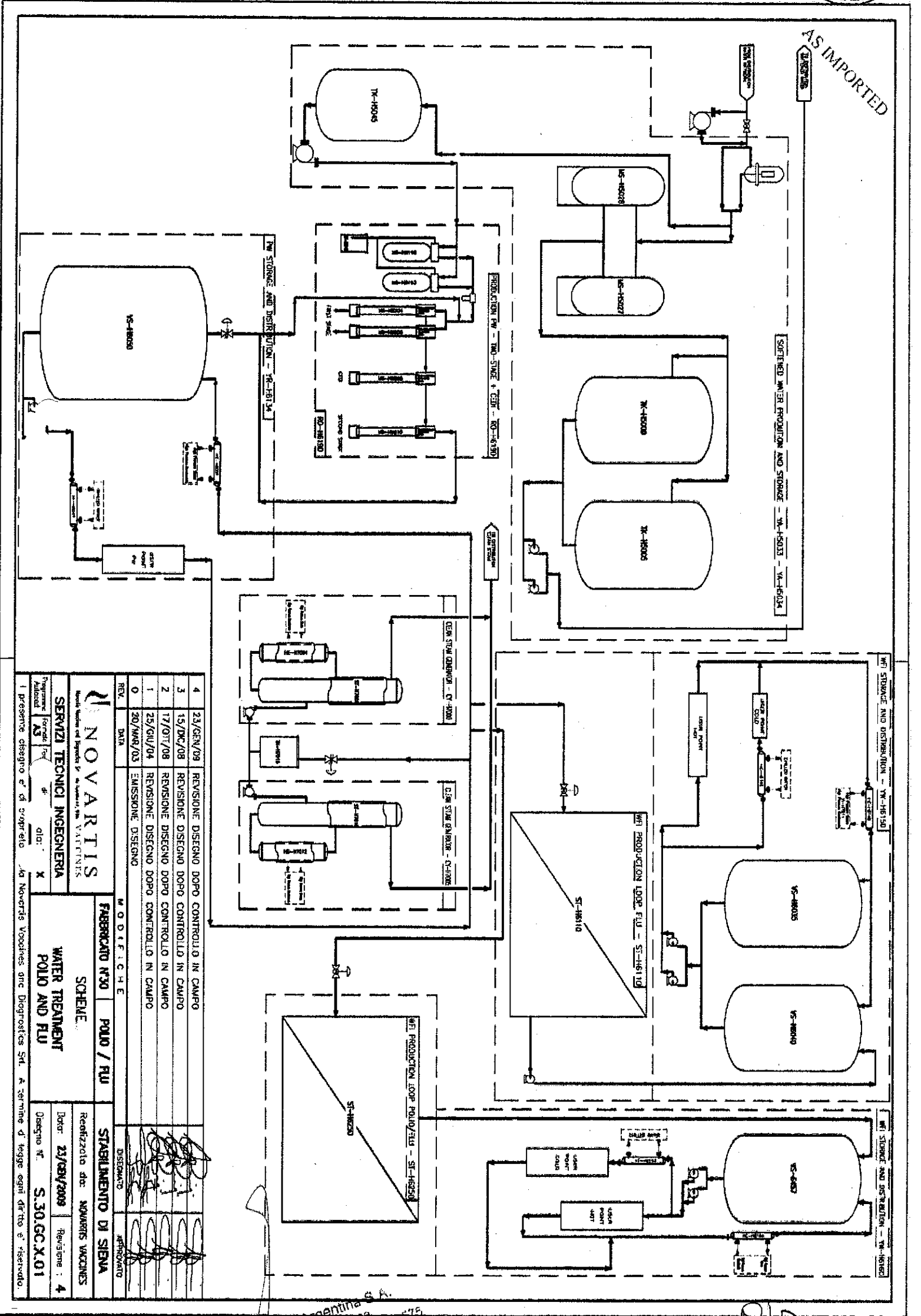


Novartis Argentina S.A.
Farma Elsa Orsola
Co-Directora Técnica - M.M. 16.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Actividad & Diagnostico
Farma Elsa Orsola G. Jiraciaz
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada





REV.	DATA	EMISIONE, DISEGNO	W O D F I C H E
0	20/04/03	EMISIONE, DISEGNO	
1	25/04/04	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
2	17/07/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
3	15/06/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
4	23/06/09	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	

NOVARTIS
SERVIZI TECNICI INGEGNERIA

FABBRICATO N°30 POLO / RUJ
SCHEMA
WATER TREATMENT
POLO AND RUJ

STABILIMENTO DI SIENA
Rinforzato da NOVARTIS VACCINES
Data: 23/06/2008
Disegno N° S.30.GC.X.01

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsola
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gto. de Asuntos Regulatorios
Apoederada

Novartis Argentina S.A.
Vaccines and Biologics
Farm. Elsa Orsola
Co. Asuntos Regulatorios
Apoederada



Edificio 28 Siena


El sistema WFI se ha diseñado con el fin de tener:

- ◆ Fuente de WFI por estanque de termocompresión (ST-6225)
- ◆ Distribución continua en flujo turbulento con Reynolds >20.000
- ◆ Drenaje completo del sistema
- ◆ La ausencia de muertos de la pierna

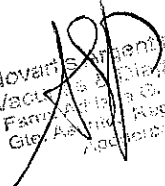
Está compuesto por

- ◆ Un tanque de almacenamiento mantenido a una temperatura superior a 80°C con una capacidad total de 3200 litros
- ◆ Dos bombas que trabajan continuamente controladas por el caudal de retorno
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja fría para enfriar el WFI del "sub-circuito frío"
- ◆ Válvulas de puntos de uso de espacio muerto cero
- ◆ 2 puntos de usuario en calientes y 1 punto de usuario en frío
- ◆ Un tubo intercambiador de calor de doble hoja caliente para mantener el WFI a más de 80°C
- ◆ Un filtro de ventilación calefaccionado alimentado por aire comprimido libre de aceite (filtrado por 0,22) que mantiene la presión los tanques de almacenamiento por encima de la presión atmosférica
- ◆ Un "sub-circuito caliente" continuamente mantenido por encima de 80°C
- ◆ A "sub-circuito frío" mantenido por encima de 80 ° C y en ocasiones (en caso de necesidad enfriado a una temperatura inferior a 30°C
- ◆ Sanitización por WFI sobrecalentada (temperatura >121°C durante 30 minutos) una vez al mes
- ◆ Prueba de integridad de los filtros de ventilación in situ realizada cada tres meses.

A continuación, el esquema general de agua con la producción de WFI en el Edificio 28, Siena

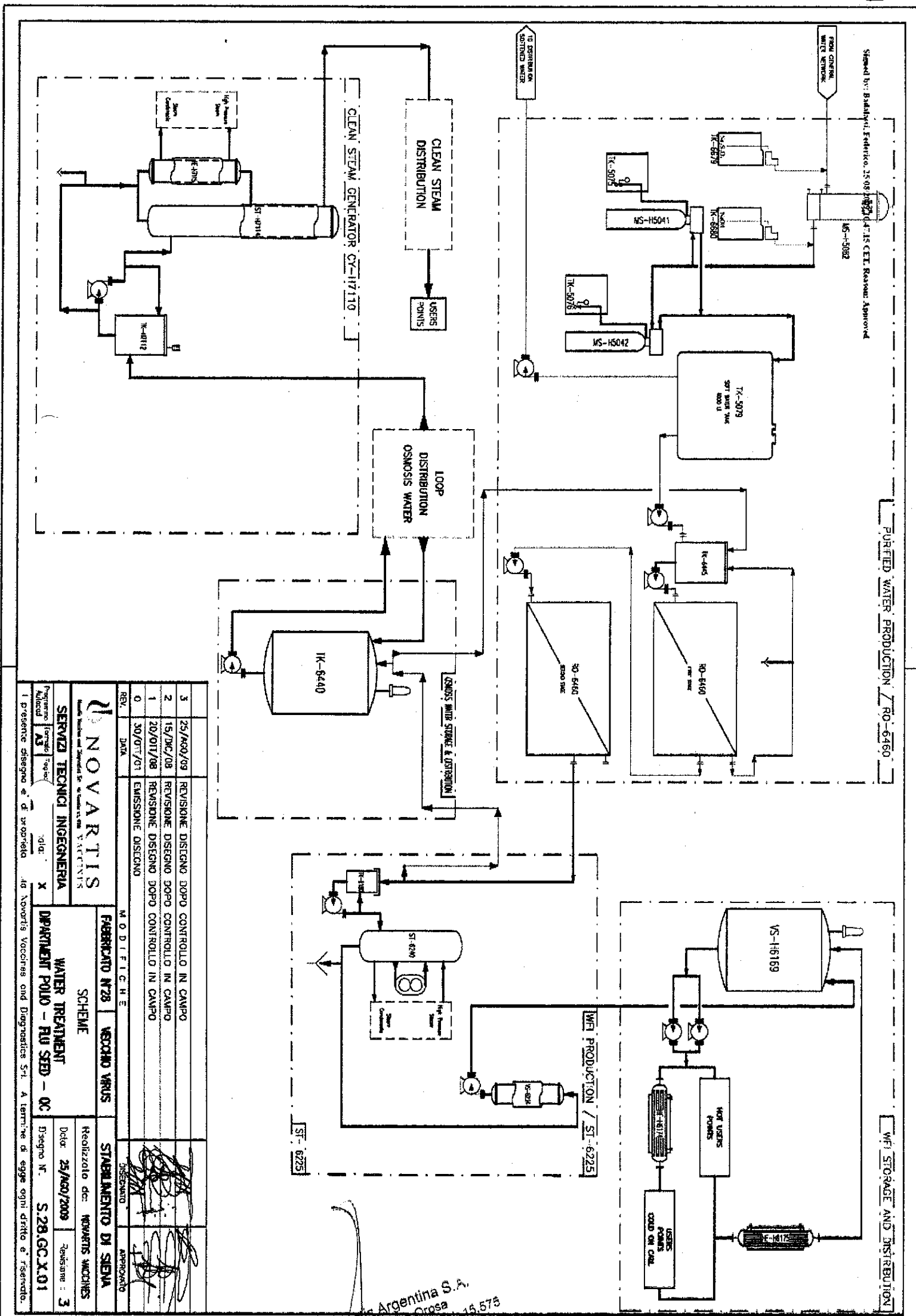


Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.675
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vac. de Elsa Orosa
Farm. Elsa Orosa
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada





REV.	DATA	DESCRIZIONE	APPROVATO
3	25/AG0/09	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
2	15/DEC/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
1	20/OIT/08	REVISIONE DISEGNO DOPO CONTROLLO IN CAMPO	
0	30/OIT/01	EMISSIONE DISEGNO	

NOVARTIS
SERVIZI TECNICI INGEGNERIA

MODIFICHE
FABBRICATO N°28 VACCINO VIRUS
SCHEMA
WATER TREATMENT
DEPARTMENT POLO - RU SEED - OC

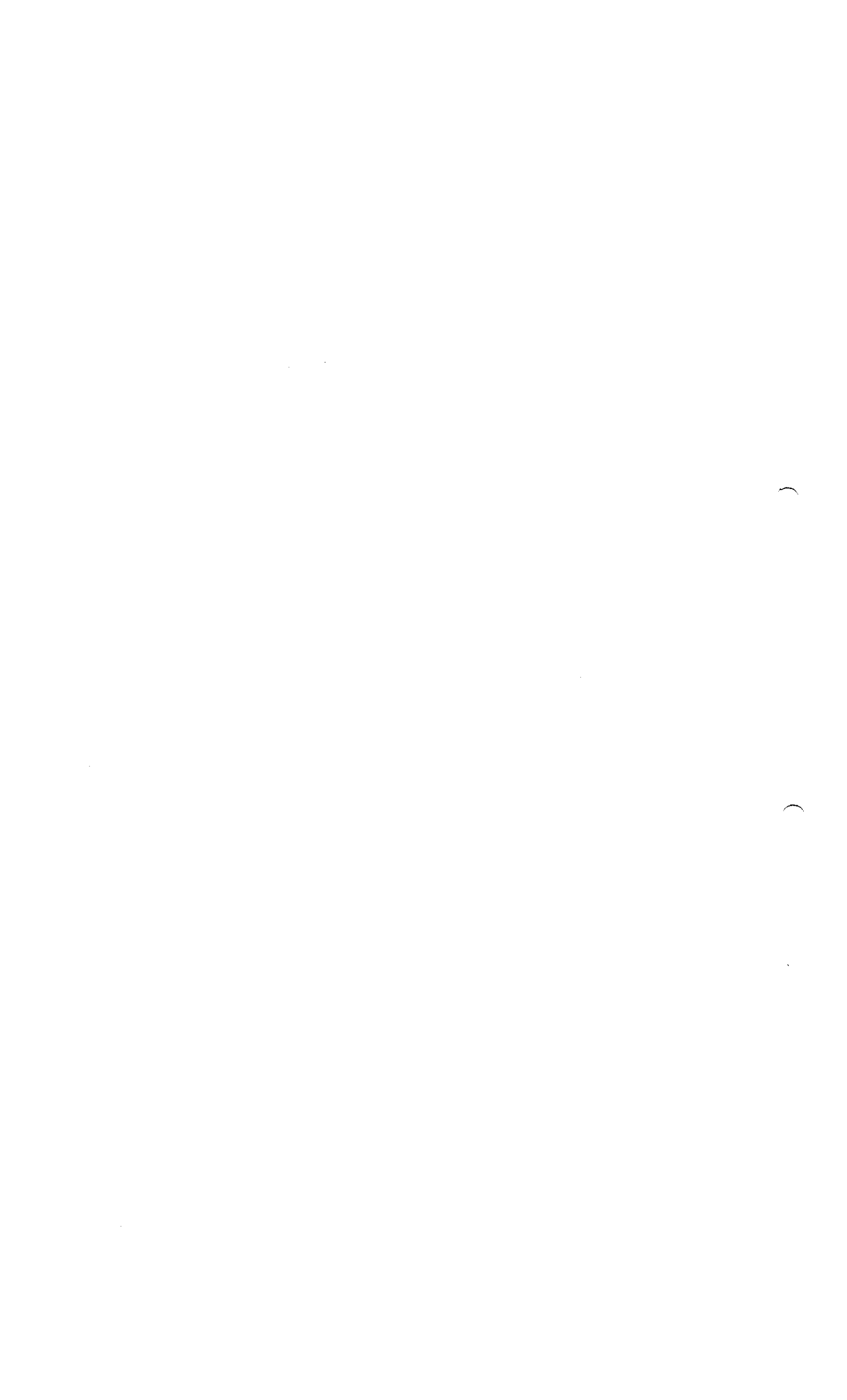
Realizzato da: NOVARTIS VACCINES
Data: 25/AG0/2009
Revisione: 3

DISEGNO
APPROVATO

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 16.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada

Novartis Argentina S.A.
Vaccines
Farm. Elsa Orosa
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aprobada

Drawn by: Basilio Ferrero, 25/08/2009
Checked by: A. S. C. E. L. R. Assam Approved



• **Sistemas de ventilación (HVAC):**

La limpieza de las áreas se establece con base en los requisitos de higiene de los productos farmacéuticos. Los requisitos para los sistemas de tratamiento de aire concernientes a las condiciones del ambiente (temperatura, en relación humedad), así como la presión diferencial, los tipos de cambio de aire y clasificaciones (limpieza de zonas concepto) se especifican en las Políticas de Calidad de Novartis "Política de Zonificación de Limpieza para la elaboración de medicamentos estériles y los respectivos principios activos (estériles)" y "Política de Zonificación de Limpieza para la elaboración de medicamentos no estériles y los principios activos respectivos". Los límites de alarma para las condiciones de ambiente (temperatura, humedad, presión de la sala) se establecen de acuerdo a los requisitos indicados en la política y en un procedimiento operativo estándar local.

Un resumen de los resultados de la recalificación de las unidades de HVAC se da en la documentación emitida (parte HVAC) del mantenimiento programado de líneas de producción. Cualquier desviación y acción correctiva es manejada mediante el informe de la desviación y el procedimiento de control de cambios. Las actividades de mantenimiento preventivo se definen en el POE y son gestionadas por una base de datos electrónica.

Los parámetros críticos son medidos y controlados por el sistema de HVAC. Para el registro y la alarma se encuentra en el lugar un sistema central de monitoreo. Para áreas de producción estériles se encuentra en el lugar un sistema independiente de vigilancia de área limpia, donde se controlan continuamente el número de partículas, la presión diferencial y temperatura ambiente.

Edificio (Planta Siema)	Unidades	Naturaleza de las estructuras de construcción	Instalación de servicios generales
28	Desarrollo Analítico DT (AMGS)	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área limpia: Paneles de aluminio	Suministrar con: Agua ultra pura (mediante aparato Milli-Q)
	Semilla de gripe	Piso de área limpia: PVC Paredes de área limpia: PVC Techo de área	Vapor limpio (suministro destinado especialmente para el edificio)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Cte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Ana G. Jimenez
Cte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

