



Edificio	Otro producto
Edificios C y P (Sanofi Winthrop Industrie, Le Trait)	Lovenox/Clexane/Klexane PFS (productos antitrombóticos [compuesto biológico, origen animal]) Productos en investigación en PFS (productos de biotecnología en fase de desarrollo para el tratamiento de la hipercolesterolemia y para indicación antiinflamatoria, asma, dermatitis atópica y placebos). Placebo para estudios clínicos PFS (disolvente con cloruro de sodio). Otras vacunas antigripales en PFS (vacunas inactivadas) Pulverizador nasal de cromoglicato de sodio (productos antialérgicos [compuesto químico]). Colirio de cromoglicato de sodio (productos antialérgicos [compuesto químico]). Colirio de nedocromilo de sodio (productos antialérgicos [compuesto químico]). <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, viales liofilizados (vacunas inactivadas).
Instalaciones del CRNA1 (N.V. CRNA, Bélgica)	En CRNA1 se lleva a cabo el acondicionamiento secundario de todo tipo de productos salvo penicilina, hormonas y citotóxicos.
Sanofi Aventis Zrt (Hungria)	La planta de acondicionamiento lleva a cabo el acondicionamiento secundario de toda clase de formas farmacéuticas sólidas, semilíquidas y líquidas, entre ellas vacunas y medicamentos en investigación. La planta de acondicionamiento secundario lleva a cabo ocasionalmente el acondicionamiento secundario de hormonas y citotóxicos aplicando normas especiales de seguridad.





* PFS: jeringas prellenadas

1.4 Características generales de los edificios

1.4.1 Servicios

Todos los servicios que podrían afectar la calidad del producto, p. ej., vapor puro, gases u otros líquidos que entren en contacto con el producto cumplen las especificaciones de la farmacopea cuando corresponde. Los sistemas de producción y distribución están diseñados de acuerdo con la tecnología más reciente y los requisitos de las BPM. Han sido cualificados antes de iniciar la producción de la QIV y se supervisan a partir de ese momento.

- **Calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)**

Los sistemas de ventilación, filtración de aire (filtros terminales de alta eficiencia para el control de partículas suspendidas [HEPA]) y extracción están diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación del producto y la contaminación cruzada. Incluyen el equipo para el control de la presión del aire, de los microorganismos, de la humedad del polvo y de la temperatura, según corresponda a la etapa de elaboración.

Estos sistemas están diseñados para cumplir las clasificaciones del área y mantener los diferenciales de presión del aire en cada instalación.





- **Agua**

El agua purificada (PW), el agua ultrapurificada (HPW) y el agua para inyectables (WFI) cumplen los requisitos de la Ph. Eur. Los sistemas de producción y distribución se diseñaron y se supervisan para que cumplan las especificaciones de la farmacopea.

El agua purificada se utiliza para producir vapor puro a alta temperatura. Para la planta de Le Trait, se utiliza agua pretratada para producir vapor puro a alta temperatura.

- **Residuos**

La cañería instalada permanentemente está diseñada para evitar toda contaminación del producto. Los desagües son de tamaño adecuado y cuentan con un sistema de interrupción del reflujo o dispositivos adecuados para evitar el sifonaje de retorno, si corresponde.

Los residuos sólidos y los líquidos procesados se eliminan por un canal específico denominado HCRW (residuos de actividades sanitarias con riesgo infeccioso) o se descontaminan si se requiere y luego se eliminan por el canal tradicional.

- **Gases comprimidos**

Los gases (p. ej., aire, nitrógeno) que entran en contacto con el producto (directamente o a través de los equipos de elaboración) o con las superficies de contacto con el producto se someten a una filtración de 0,22 µm.

1.4.2 Equipos principales

Los equipos principales son específicos de cada edificio y de las operaciones que se llevan a cabo en su interior. Por consiguiente, se describen en las secciones dedicadas a los edificios específicos.

1.4.3 Patrones de flujo

Los flujos de personal, materias primas, productos de elaboración, equipos móviles limpios y sucios y residuos son específicos para cada edificio. Por consiguiente, se describen en las secciones dedicadas a los edificios específicos.

1.5 Contención y prevención de la contaminación cruzada en los edificios utilizados para elaborar los lotes de siembra y los lotes de DS

La producción de lotes de siembra y de lotes de principio activo de las distintas cepas gripales que se lleva a cabo en instalaciones específicamente destinadas a ello está organizada por campañas. El acceso del personal a los edificios, las áreas y las salas está restringido mediante credenciales de acceso en función del puesto de trabajo específico y de las cualificaciones de capacitación de cada persona.





1.5.1 Contención

El diseño de las instalaciones y los procedimientos operativos aseguran:

- La contención del virus en el área de elaboración donde se procesa.
- La prevención de la contaminación del área de elaboración con una cepa viral proveniente de fuera del área de elaboración.
- La prevención de la contaminación del área de elaboración con una cepa viral procesada en un área de elaboración diferente (contaminación cruzada).

Esto se logra empleando métodos adecuados de separación, secuenciación de áreas con diferentes grados de limpieza (clasificación). Estas áreas están delimitadas claramente y se separan mediante el uso de barreras físicas, esclusas y diferenciales de presión.

1.5.2 Procedimiento de cambio de producto para campañas de producción de cepas diferentes

Para evitar cualquier contaminación cruzada entre cepas virales, y teniendo en cuenta que algunas instalaciones no están específicamente destinadas a la producción de una sola cepa, se aplica a los edificios en cuestión un procedimiento específico de cambio de producto entre las temporadas de producción de cepas diferentes.

Se realizan las siguientes operaciones:

- Descontaminación (cuando corresponda) y limpieza de los equipos.
- Descontaminación (cuando corresponda) y limpieza de las áreas de producción.
- Instalación de los equipos descontaminados, limpios y estériles necesarios (cuando corresponda) para la siguiente temporada.

1.5.3 Descontaminación de los equipos

Los equipos se descontaminan mediante uno de los siguientes métodos o una combinación de varios de ellos:

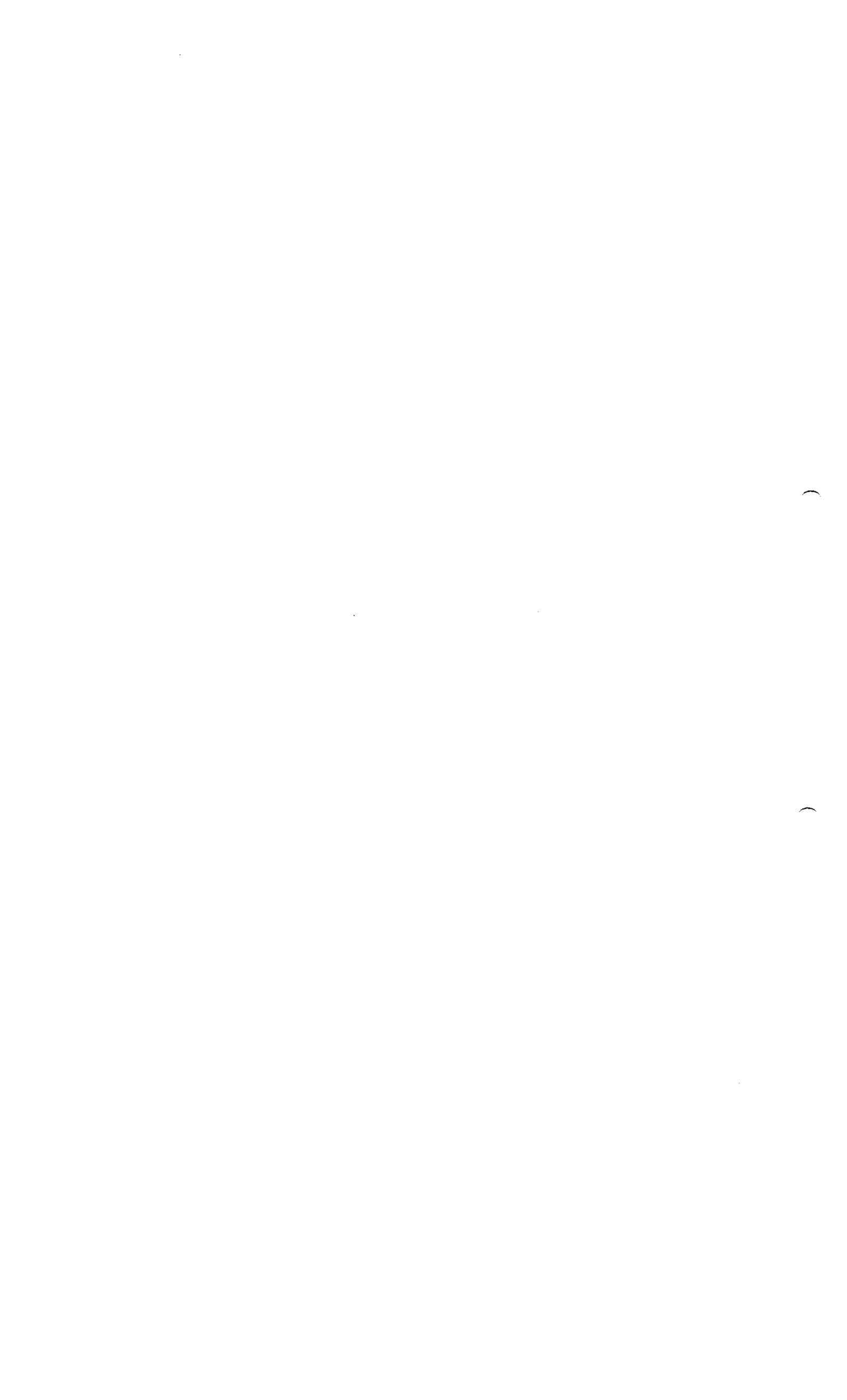
- Descontaminación térmica con calor húmedo.
- Descontaminación química con agentes validados.

1.5.4 Limpieza de los equipos

Los equipos se limpian mediante uno de los siguientes métodos: limpieza in situ, limpieza de equipos móviles en máquinas de lavado o de forma manual con monitoreo.

Una secuencia típica de limpieza incluye enjuague previo, tratamiento con un agente limpiador, cuando corresponda, y enjuague final. Para estos pasos, se utiliza PW, HPW o WFI.

Los procedimientos de limpieza se definen de acuerdo con la naturaleza de los equipos que se limpian y la naturaleza de la suciedad que se elimina.





1.5.5 Esterilización de los equipos

Para los equipos esterilizados con calor húmedo (autoclave o esterilización in situ), los parámetros del ciclo de esterilización se establecen para asegurar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) de 10^{-6} .

1.5.6 Limpieza y descontaminación de las áreas de elaboración

Todas las instalaciones se limpian con regularidad. Los agentes de limpieza habituales contienen detergentes y agentes de descontaminación.

Las áreas de producción se descontaminan utilizando el agente adecuado mediante uno de los siguientes métodos o una combinación de ellos: exposición de la atmósfera y las superficies a gases o líquidos.

1.5.7 Validación y control

Todos los procedimientos y sistemas implementados para evitar la contaminación del producto o la contaminación cruzada (incluida la descontaminación, limpieza y esterilización) están validados y/o controlados.

1.6 Contención y prevención de la contaminación cruzada en los edificios utilizados para la formulación, el llenado, el etiquetado y el acondicionamiento secundario

En estos edificios se procesa material no virulento de la QIV; por lo tanto, no es necesario ningún procedimiento especial de contención.

No obstante, el control de contaminación de las instalaciones y la prevención de la contaminación y la confusión de productos se basan en:

- Procedimientos de trabajo;
- Una separación correcta y una secuenciación de las áreas de distinto nivel de limpieza (clasificación) que se logra a través del empleo de barreras físicas, esclusas y diferenciales de presión.
- Procedimientos de limpieza y esterilización.

1.6.1 Limpieza de los equipos

Los equipos se limpian mediante uno de los siguientes métodos:

- Limpieza in situ;
- Limpieza de equipos móviles en máquinas de lavado o de forma manual.

Una secuencia típica de limpieza incluye enjuague previo, tratamiento con un agente limpiador, cuando corresponda, y enjuague final.





Los procedimientos de limpieza se definen de acuerdo con la naturaleza de los equipos que se limpian y la naturaleza de la suciedad que se elimina.

1.6.2 Esterilización de los equipos

Para los equipos esterilizados con calor húmedo (autoclave o esterilización in situ), los parámetros del ciclo de esterilización se establecen para asegurar un SAL de 10^{-6} .

1.6.3 Limpieza y desinfección de las áreas de producción

Todas las instalaciones se limpian con regularidad. Los agentes de limpieza habituales contienen detergentes y agentes de descontaminación.

La desinfección de las áreas de elaboración se realiza usando el agente adecuado con uno de los siguientes métodos o con una combinación de ellos: exposición de la atmósfera y las superficies a gases o líquidos.

1.6.4 Validación y control

Todos los procedimientos y sistemas implementados para evitar la contaminación del producto o la contaminación cruzada (incluida la desinfección, limpieza, descontaminación y esterilización) están validados y/o controlados.

1.7 Monitoreo ambiental

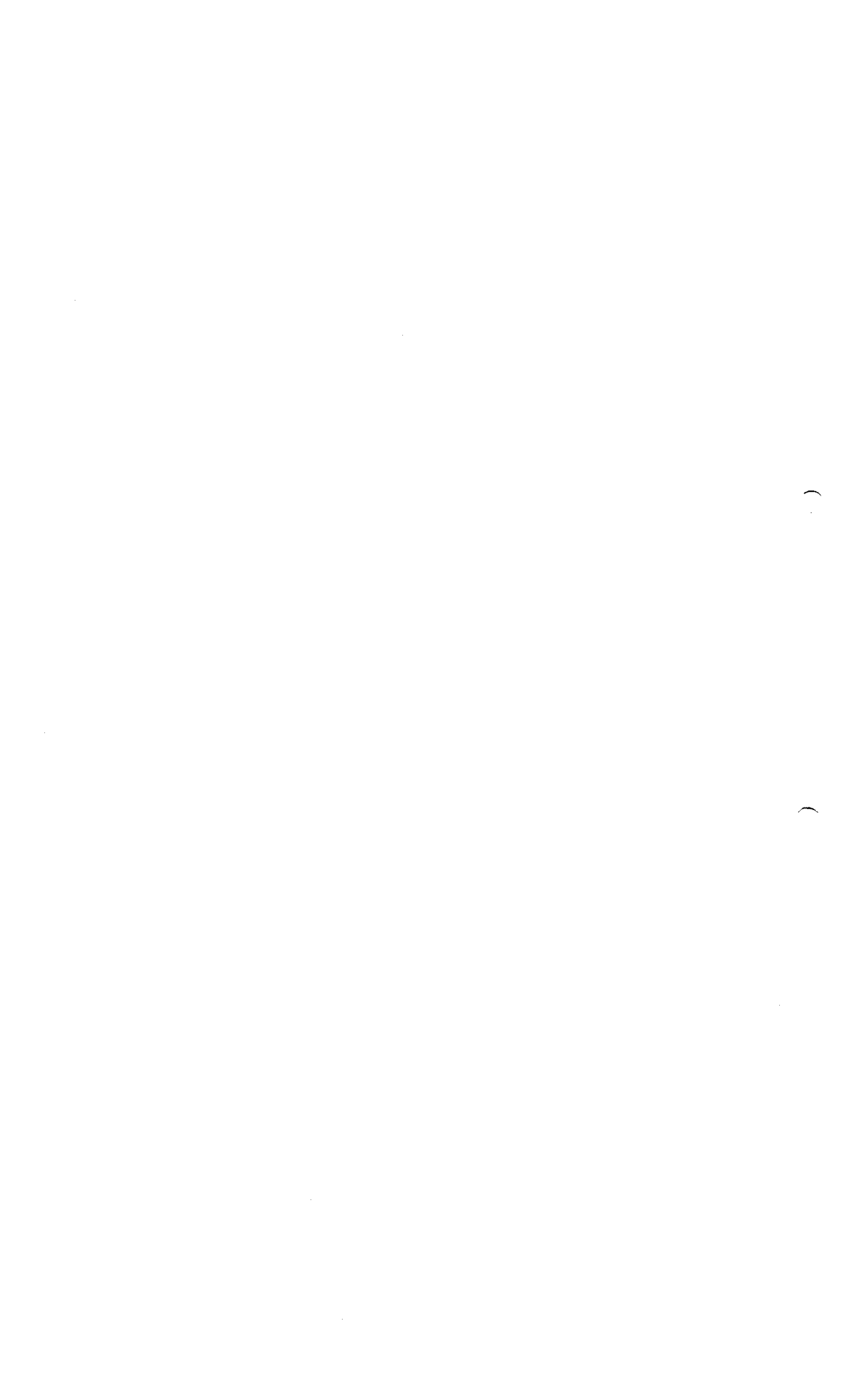
El monitoreo se lleva a cabo sistemáticamente para detectar problemas de calidad del aire y prevenir la contaminación. Las decisiones de control ambiental están basadas en los datos de monitoreo.

Ejemplos de los parámetros ambientales controlados:

- Diferenciales de presión.
- Temperatura.
- Humedad.
- Recuento de partículas no viables en los puntos críticos.
- Contaminación microbiana del aire ambiental.
- Contaminación microbiana de las superficies.
- Contaminación microbiana de los guantes y la vestimenta.

1.8 Cualificación

Como parte de su programa de garantía de calidad y en cumplimiento de los requisitos de las BPM, las plantas de Sanofi realizan las cualificaciones adecuadas en cuanto a los equipos principales, las áreas y los sistemas auxiliares. La cualificación se lleva a cabo mediante la





realización de cualificaciones de las instalaciones, operativas y de rendimiento, de forma individual o combinada.

Los protocolos de validación y cualificación se redactan y aprueban antes de iniciar las pruebas. Los protocolos definen las condiciones operativas, los criterios de aceptación, las responsabilidades y los programas. Cuando las pruebas se finalizan, se redactan informes, en los que se analizan los resultados obtenidos y su conformidad con los criterios de aceptación. A continuación se redacta el informe de validación final, se aprueba y se procede a la validación. Los protocolos e informes se identifican claramente y se guardan en el sistema de gestión de la documentación.

2 Edificio 26, planta de Val de Reuil

2.1 Breve descripción del edificio 26

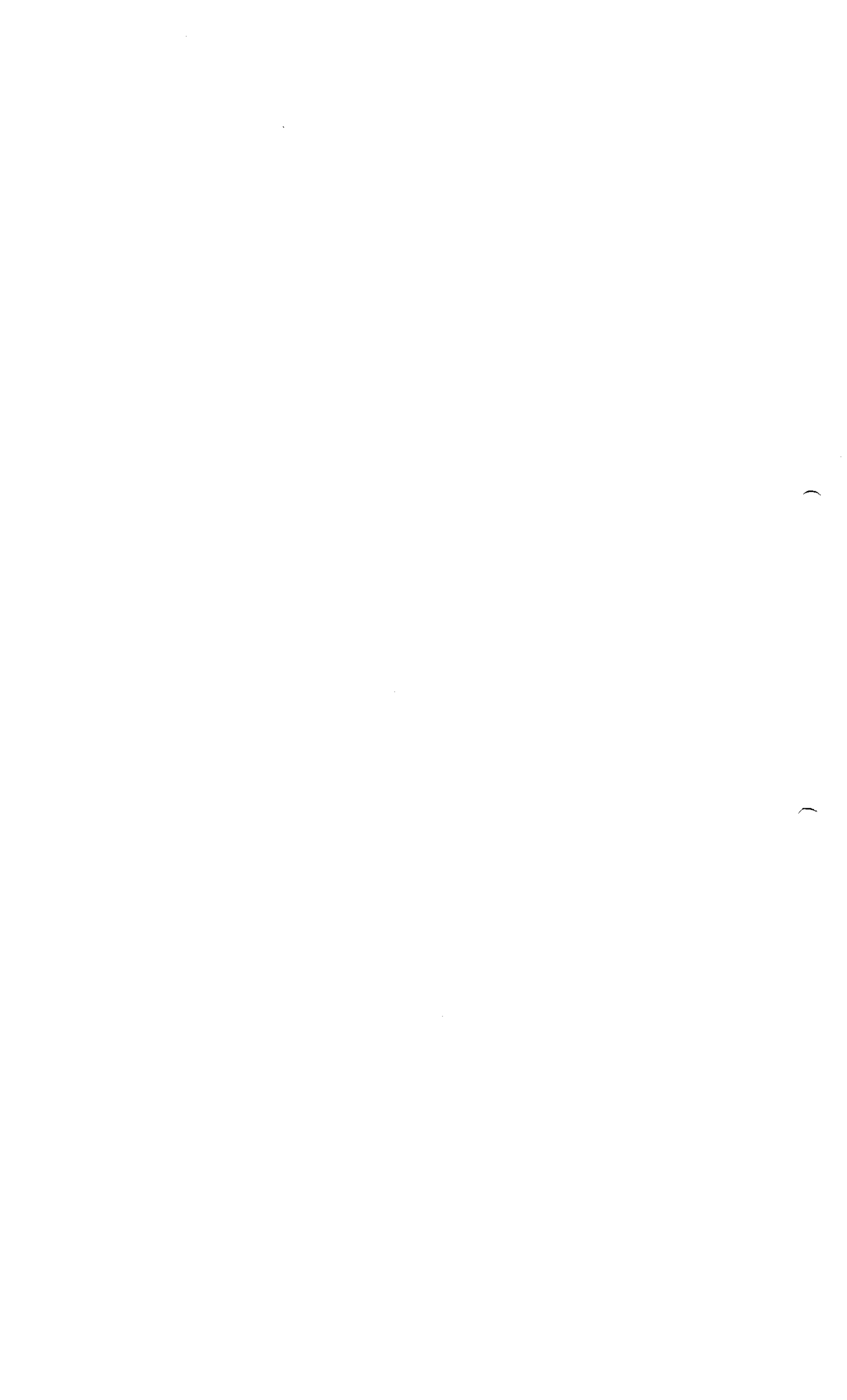
El edificio 26 es una estructura de una sola planta. El edificio 26 se puede utilizar para la elaboración de los lotes de siembra, es decir, lote de siembra maestro (MSL), lote de siembra de trabajo (WSL) y lotes de siembra intermedios (ISL, en su caso).

2.2 Descripción general de los patrones de flujo

La recepción y el control de los huevos fertilizados sin patógenos específicos (SPF) y su incubación para la embriogénesis tienen lugar en la zona de incubación primaria (vea la sección B26 Distribución).

La manipulación de productos virulentos tiene lugar en el área de preparación de MSL y en el área de preparación de lotes de siembra (vea la sección B26 Distribución). Ambas zonas pueden emplearse para la producción de lotes de siembra de gripe.

La entrada de personal y materiales a una de las zonas virulentas se realiza por el pasillo de entrada que rodea las áreas de preparación de los MSL y lotes de siembra, y después a través de esclusas específicas para materiales o por las esclusas específicas para el personal. La salida (de personal, materiales, productos y residuos) de las zonas virulentas se realiza por el pasillo ubicado en el centro del edificio y por esclusas de salida. Existen las siguientes instalaciones de descontaminación: autoclaves y esclusas de descontaminación para residuos de materiales y viales de producto (muestras/siembras virales).





La separación requerida por las BPM se asegura mediante reglas de tránsito específicas. Los flujos se ilustran en los siguientes mapas:

- El flujo de los equipos limpios y sucios se describe en B26 Flujo de equipos limpios y sucios 1 y en B26 Flujo de equipos limpios y sucios 2;
- El flujo de materiales (incluidos materias primas/materiales de inicio y lotes de siembra) se describe en la sección B26 -Flujo de productos;
- El flujo de personal se ilustra en la sección B26 Flujo de personal;
- El flujo de residuos se describe en la sección B26 Flujo de residuos.

2.3 Clasificación de áreas

La clasificación de las áreas de elaboración del edificio 26 se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: Clasificación de áreas del edificio 26

Área	Clasificación de áreas	Paso del proceso
Zona de incubación primaria	Clase C y D	Control y descontaminación de los huevos Incubación de los huevos SPF fertilizados para la embriogénesis.
Área de preparación del MSL	Clase B, con campana de flujo laminar de clase A (la zona 1 posee también esclusas de clase C)	Inoculación, incubación de los huevos inoculados para la multiplicación del virus y cosecha para la elaboración de MSL y de ISL.
Área de preparación de lotes de siembra	Clase B, con campana de flujo laminar de clase A (la zona 2 posee también esclusas de clase C)	Inoculación, incubación de los huevos inoculados para la multiplicación del virus, cosecha, concentración de la cosecha y filtración de la cosecha concentrada para la elaboración de MSL, ISL y WSL.

Las áreas de elaboración del edificio 26 se ilustran en la sección B26 Distribución.

La presión negativa más baja se encuentra en el pasillo de retorno, rodeada por una presión ligeramente más elevada en el laboratorio principal.

2.4 Equipos principales

En la Tabla 4 se enumeran los elementos principales del equipo de producción del edificio 26 que se utilizan para la elaboración de lotes de siembra y que están en contacto con el producto.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Tabla 4: Equipos principales del edificio 26

Paso del proceso	Equipo principal (en contacto con el producto)	Específico/no específico	Descontaminación y limpieza
Concentración de la cosecha para la elaboración del WSL	Rotor de la ultracentrífuga	No específico	Descontaminación química y limpieza manual usando agua para inyectables (WFI)
Concentración de la cosecha y filtración de la cosecha concentrada para la elaboración del WSL	Matraces	No específico	Descontaminación química y limpieza en lavadora con WFI y posible uso de surfactantes

Los procedimientos de limpieza y descontaminación se resumen en la sección 1.5.

2.5 Servicios

En este edificio se utiliza PW o WFI. Además, el edificio 26 dispone de suministro de aire comprimido para uso farmacéutico y de vapor puro, que se prepara en un generador de vapor puro.

3 Edificio 6, planta de Val de Reuil

3.1 Breve descripción del edificio 6

El edificio 6 se utiliza para la producción del DS. El edificio 6 cuenta con dos plantas y un sótano. Las áreas de elaboración se sitúan en la planta baja y en el sótano.

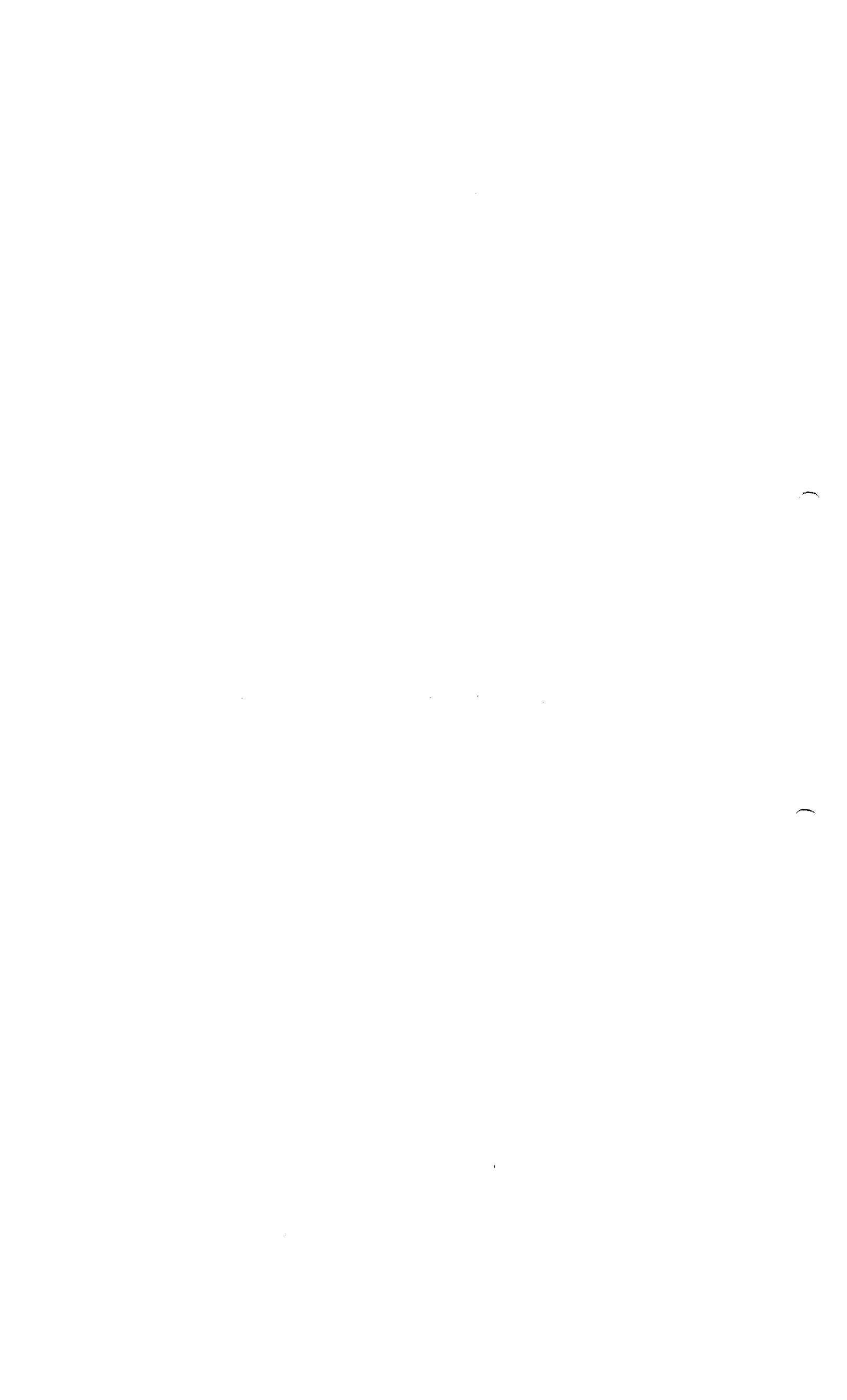
3.2 Descripción general de los patrones de flujo

La recepción y el control de los huevos embrionados tienen lugar en el área de entrega de huevos. Los tampones y las soluciones se preparan en el área de preparación de tampones (vea la sección B6 Distribución de la planta baja).

La primera parte del proceso de elaboración del DS (desde la inoculación hasta la concentración de la cosecha) tiene lugar en el área de inoculación de la cosecha (vea la sección B6 Distribución de la planta baja).

Al final de la etapa de concentración, la cosecha monovalente concentrada se transfiere del área de inoculación de la cosecha al área de purificación (vea la sección B6 Distribución de la planta baja) donde tiene lugar la segunda parte del proceso de elaboración del DS (desde la purificación hasta la inactivación). Al final de la etapa de inactivación, se transfiere el producto de las cámaras frigoríficas del área de inactivación al área de filtración ubicada en el sótano.

La tercera parte de la elaboración del DS (filtración y llenado) tiene lugar en el área de filtración (vea la sección B6 Distribución del sótano).





Antes de la distribución en los recipientes se toman muestras para los controles de calidad. El DS sale de la zona de filtración a través de esclusas específicas y se almacena en una cámara frigorífica.

La entrada y salida de personal, materiales y equipos de las áreas de elaboración se realizan a través de esclusas específicas para los materiales y equipos, y de vestuarios y después esclusas para el personal.

La separación requerida por las BPM se asegura mediante reglas de tránsito específicas. Los flujos se ilustran en los siguientes mapas:

- El flujo de los equipos limpios y sucios se describe en la sección B6 Flujo de equipos limpios y sucios y en la sección B6 Flujo de equipos limpios y sucios, sótano;
- El flujo de materiales (incluidos materias primas/materiales de inicio) se describe en la sección B6 Flujo de materiales y en la sección B6 Flujo de materiales, sótano;
- El flujo de productos se describe en la sección B6 Flujo de productos y en la sección B6 Flujo de productos, sótano;
- El flujo de personal se describe en la sección B6 Flujo de personal y en la sección B6 Flujo de personal, sótano;

El flujo de residuos se describe en la sección B6 Flujo de residuos y en la sección B6 Flujo de residuos, sótano.

3.3 Clasificación de áreas

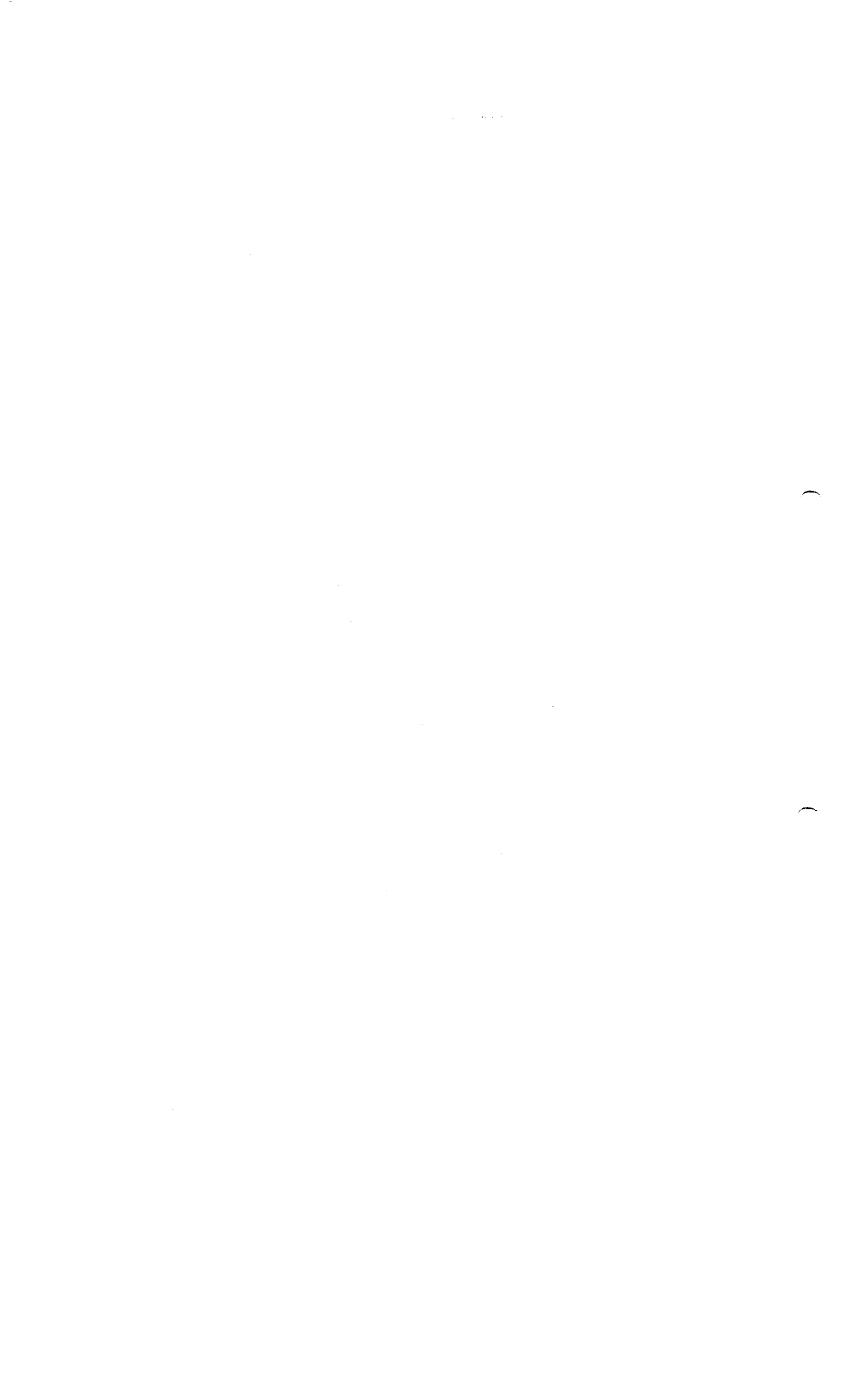
La clasificación de las áreas de elaboración del edificio 6 se resume en la Tabla 5.

Tabla 5: Clasificación de áreas del edificio 6

Área	Planta	Clasificación de áreas	Paso del proceso
Zona para inoculación, cosecha, clarificación, concentración	Planta baja	Sin clasificar	Preparación del tampón del inóculo, inoculación, multiplicación del virus, cosecha, clarificación, concentración.
Zona de purificación	Planta baja	Clase C	Ultracentrifugación isopícnica y filtración, dilución, fraccionamiento, diafiltración, dilución y filtración, inactivación.
Zona de inactivación	Planta baja	Clase C	Inactivación (fin de la etapa).
Zona de filtración	Sótano	Clase C	Filtración de 0,22 µm hasta la distribución.
Otros	Planta baja	Sin clasificar	Recepción y control de los huevos.

Las áreas de elaboración del edificio 6 se ilustran en la sección B6 Distribución de la planta baja y en la sección B6 Distribución del sótano.

La presión negativa más baja se mantiene en una parte del área de lavado (vea la sección B6 Distribución de la planta baja).





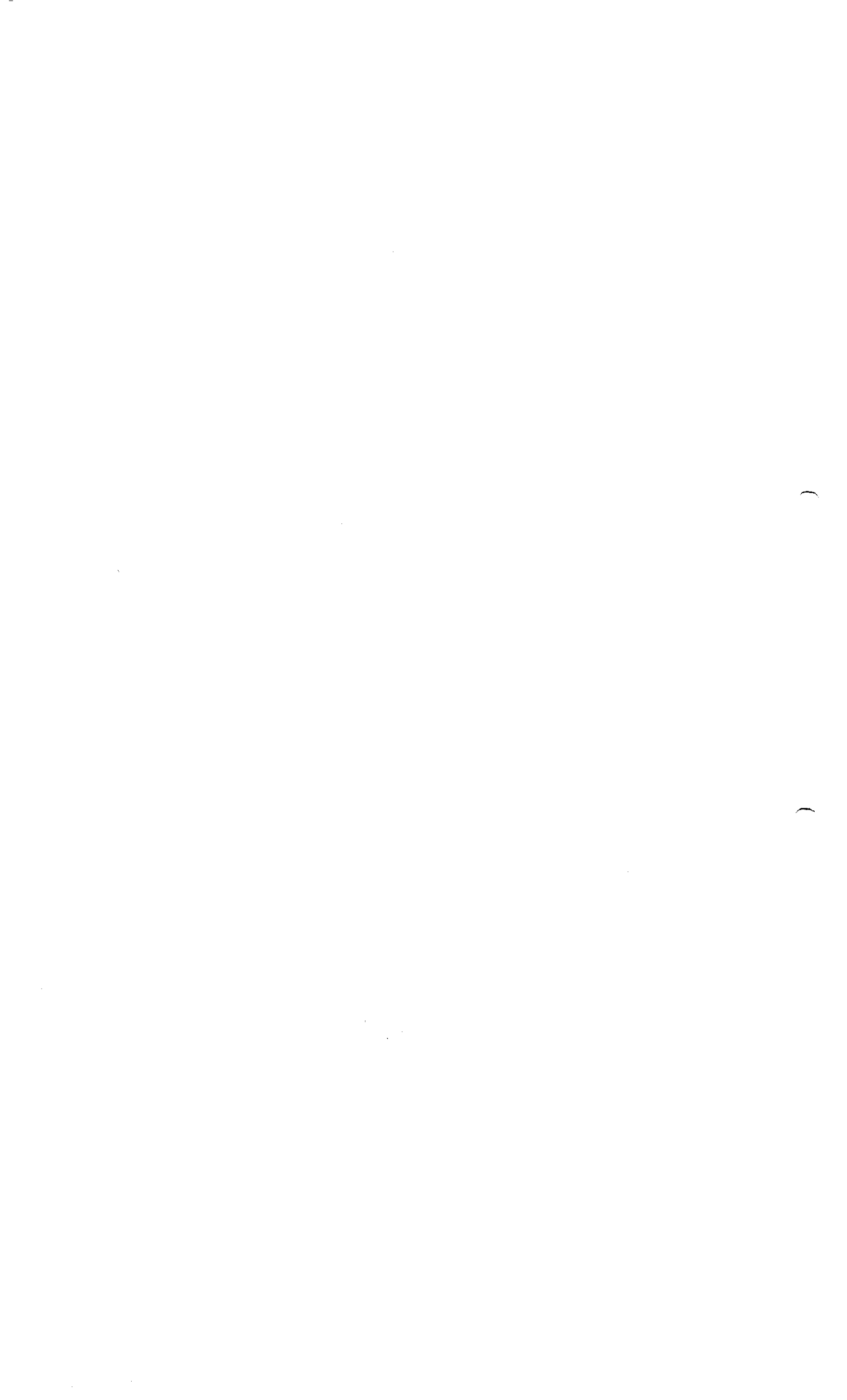
3.4 Equipos principales

La Tabla 6 enumera los elementos principales del equipo de elaboración del edificio 6 que se utilizan para la elaboración del DS y que entran en contacto con el producto. Todos los equipos que están en contacto con el producto están destinados exclusivamente a la producción de cepas gripales y a cada paso de producción.

Tabla 6: Equipos principales del edificio 6

Paso del proceso	Equipos principales (en contacto con un producto derivado de cepas de la gripe)	Método específico de limpieza y/o de descontaminación
Inoculación	Inoculadores	Limpieza manual con al menos agua ultrapurificada (HPW) y desinfección química
Cosecha	Cortador de huevos	Limpieza manual con al menos agua ultrapurificada (HPW) y desinfección química
	Dispositivo de cosecha	Limpieza manual con al menos HPW y desinfección en autoclave
	Filtro de bolsa	Un solo uso y desinfección en autoclave
Concentración	Tanque de cosecha de líquido alantoideo	Limpieza in situ con al menos HPW y desinfección in situ con vapor.
	Centrifugas (bactófugas)	Limpieza manual con al menos agua ultrapurificada (HPW) y desinfección química
	Filtros	Limpieza manual con al menos HPW y desinfección en autoclave
	Patines de filtración de flujo tangencial	Limpieza in situ con al menos HPW y desinfección química.
	Tanque de agitación del concentrado	Limpieza in situ con al menos HPW y desinfección in situ con vapor.
	Tanque móvil de concentración	Limpieza manual con al menos HPW y desinfección en autoclave
Purificación	Rotores de las ultracentrifugas	Limpieza manual con agentes químicos y desinfección química.
	Tanques	Limpieza manual con al menos HPW y desinfección en autoclave
	Filtros	Un solo uso y desinfección en autoclave
Fraccionamiento	Rotores de la centrífuga	Limpieza manual con agentes químicos y desinfección química.
	Patines de filtración de flujo tangencial	Limpieza in situ con agentes químicos y desinfección con agentes químicos
Inactivación	Tanques de inactivación	Limpieza manual con al menos HPW y desinfección en autoclave
Filtración	Tanques	Limpieza manual con al menos HPW y esterilización con vapor
	Recipientes de acero inoxidable	Limpieza manual con al menos HPW y esterilización con vapor
	Filtros	Un solo uso y esterilización con vapor

Los procedimientos de limpieza, descontaminación y esterilización se tratan en la sección 1.5.





3.5 Servicios

En este edificio se utiliza PW, HPW y WFI. Además, el edificio 6 dispone de suministro de aire y nitrógeno comprimido para uso farmacéutico y de vapor puro.

4 Edificio 44, planta de Val de Reuil

4.1 Breve descripción del edificio 44

El edificio 44 es un edificio de tres pisos destinado a la mezcla de vacunas líquidas, diluyentes e ingredientes.

4.2 Descripción general de los patrones de flujo

Se han establecido flujos para evitar cualquier contaminación cruzada. Por medio de reglas de tránsito específicas se asegura la separación física según lo requieren las BPM.

A continuación se describe el flujo del producto, el flujo del equipo limpio/sucio, el flujo del personal y el flujo de los residuos.

El flujo de los productos e ingredientes se describe en el diagrama B44 Flujo de productos. Los ingredientes se pueden almacenar a temperatura ambiente o en una cámara frigorífica. El DS se almacena en cámara frigorífica. Tras la formulación, los PFAG se almacenan en una cámara frigorífica y después se transfieren al edificio 33 para su llenado.

El flujo de los equipos limpios y sucios se describe en el diagrama B44 Flujo de equipos. El equipo sucio se traslada al área de lavado, se lava en la lavadora o in situ y luego se esteriliza en autoclave o in situ. El equipo limpio se almacena y luego se traslada al área de preparación correspondiente de DS, de otros ingredientes y PFAG.

El flujo de personal se describe en el diagrama B44 Flujo de personal. La entrada y salida de personal a las áreas de elaboración se realiza a través de esclusas y vestuarios específicos para el personal.

El flujo de residuos se describe en el diagrama B44 Flujo de residuos. Los residuos se transfieren a la sala de residuos a través de esclusas específicas.

4.3 Clasificación de áreas

La clasificación de las áreas de producción del edificio 44 se resume en la Tabla 7.

Tabla 7: Clasificación de áreas del edificio 44

Área	Clasificación de áreas	Etapas del proceso
Área de pesaje	Clase C	Pesaje de materias primas

