



4.1.1 Breve descripción de los sistemas de tratamiento de aire (HVAC)

Principios que permiten definir el suministro de aire, la temperatura, la humedad, los diferenciales de presión y la velocidad de renovación del aire, y la política de recirculación del aire (%).

Los sistemas de acondicionamiento de aire y el sistema de monitoreo ambiental de los edificios permiten establecer y seguir un ambiente que garantiza los niveles de presión y confinamiento necesarios.

En cada edificio, las centrales independientes de acondicionamiento de aire garantizan los niveles de clase de calidad del aire (clases D, C, B y A), así como los niveles de confinamiento.

Para detectar lo antes posible los problemas de calidad de aire o evitar problemas de contaminación, el control del ambiente se realiza mediante:

- El monitoreo de parámetros físicos ambientales:
Diferencial de presión,
Temperatura,
Humedad relativa, cuando procede.

Este monitoreo de los parámetros físicos ambientales se realiza:

- Mediante el sistema centralizado de monitoreo ambiental en todas las instalaciones, clasificadas y/o confinadas, cámaras frigoríficas, salas calientes y equipos controlados con termostato. (cuando los edificios están equipados con un sistema centralizado de monitoreo ambiental)
- Mediante un monitoreo manual periódico realizado por el personal de Producción en las bitácoras de área (cuando los edificios no están equipados con un sistema centralizado de monitoreo ambiental)
- Extracciones de muestras para monitoreo de los parámetros, tanto físicos como biológicos, cuando procede:
 - Recuento de partículas
 - Contaminación microbiológica del aire
 - Contaminación microbiológica de las superficies,
 - Contaminación microbiológica de guantes e indumentaria

Estas muestras se extraen en puntos críticos, determinados por el análisis de riesgos.

En el Anexo 6 se presentan los planos de las salas limpias:

- plano de clases de calidad del aire,
- plano de los límites de las zonas,
- planos de los diferenciales de presión.

4.1.2 Breve descripción de los sistemas de agua

Referencias de calidad de las aguas producidas





Los sistemas de producción y distribución de aguas farmacéuticas permiten producir y distribuir cuatro calidades: agua purificada, agua purificada ultrafiltrada, agua altamente purificada y agua para inyectables.

Las calidades de agua utilizadas cumplen las monografías de la Farmacopea Europea:

- Agua purificada: Monografía 0158
- Agua purificada ultrafiltrada: Monografía agua purificada + especificaciones complementarias sobre microbiología y endotoxinas
- Agua altamente purificada: Monografía 1927
- Agua para preparados inyectables: Monografía 0169

Diseños esquemáticos de los sistemas en el Anexo 7.

Los diseños esquemáticos de los sistemas de producción y distribución de agua se presentan en el Anexo 7.

Descripción de los sistemas de tratamiento de las aguas

El agua purificada fría se produce a partir del agua potable de Val de Reuil.

La producción y distribución de agua purificada fría se realiza de la siguiente manera:

Sistema centralizado APUR

El agua purificada se produce por ósmosis y electrodesionización.

Esta producción está localizada en el edificio 8b y alimenta un tanque y un sistema de distribución primario.

La circulación se extiende por la planta para alimentar ocho subconjuntos, asignados cada uno de ellos a un edificio:

- Edificio 6
- Edificio 8a
- Edificio 8b
- Edificio 14
- Edificio 15
- Edificio 16
- Edificio 18
- Edificio 26

Sistemas asignados a los diferentes edificios

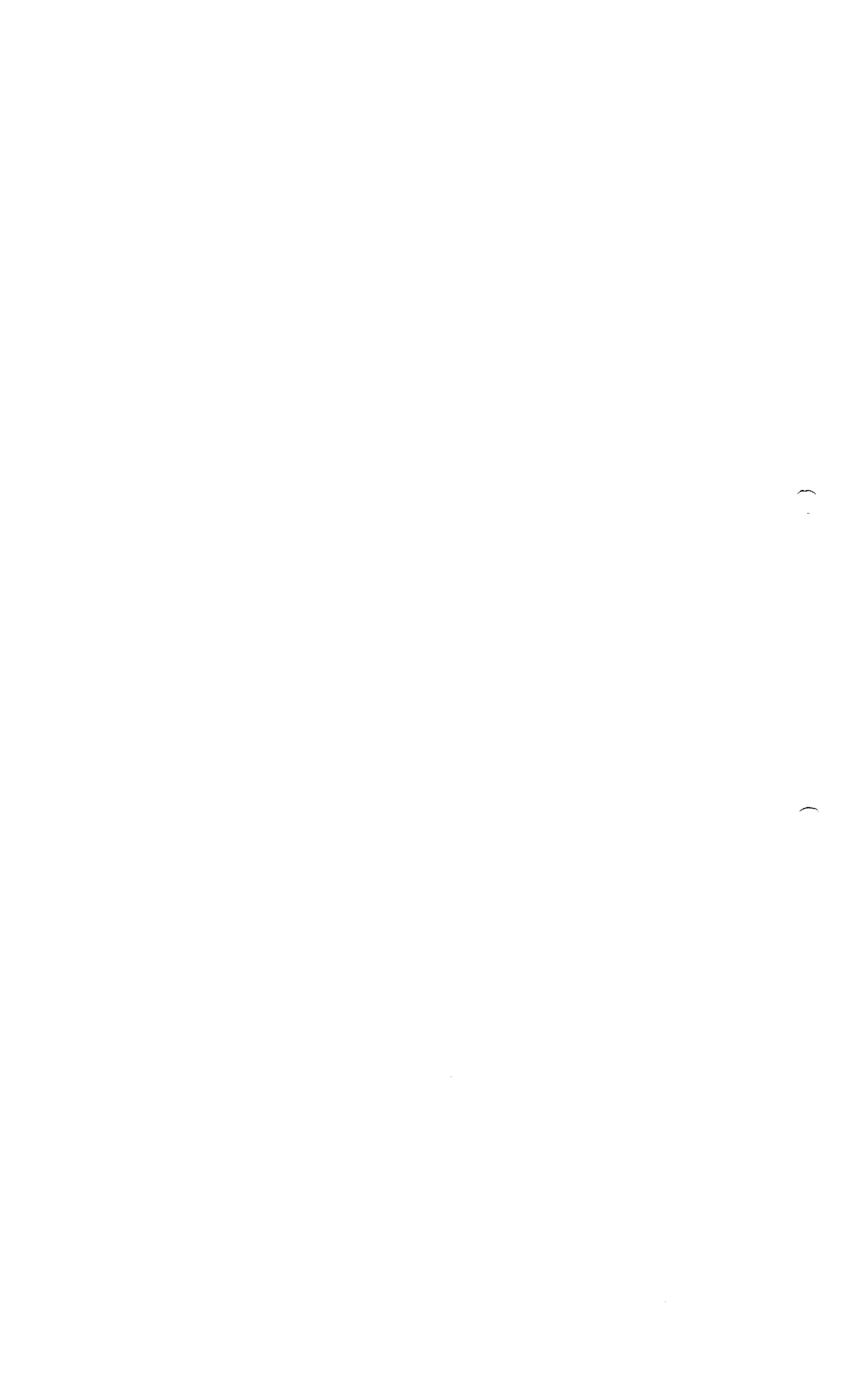
Hay otros sistemas de producción y distribución de agua purificada asignados a estos edificios.

Los sistemas de distribución de agua purificada caliente, así como la producción y distribución de agua purificada ultrafiltrada, de agua altamente purificada y de agua para inyectables, son específicos de cada edificio que las utiliza.



Descripción de los equipos presentes en cada edificio:

- Edificio 3b:
 - Producción de agua purificada por ósmosis y electrodesionización
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría
- Edificio 3H:
 - Producción de agua purificada por ósmosis y electrodesionización
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría
- Edificio 4:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio 20
- Edificio 6:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución
 - Una central de agua altamente purificada y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 6, extensión oeste:
 - Producción de agua purificada por ósmosis y electrodesionización
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría
 - Una central de agua altamente purificada y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 8a:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Dos sistemas de almacenamiento y distribución de agua purificada caliente
 - Dos destiladores y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 8b:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Un sistema de almacenamiento y distribución de agua purificada caliente
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 14:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Una central de agua altamente purificada y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 15:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 16:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución





- Edificio 18:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
- Edificio 26:
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría procedente del APUR primario
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 33:
 - Producción de agua purificada por ósmosis y electrodesionización
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución
- Edificio 44:
 - Producción de agua purificada por ósmosis y electrodesionización
 - Un bucle de distribución de agua purificada fría
 - Un destilador y su sistema de almacenamiento y distribución

4.1.3 Breve descripción de otros suministros importantes como vapor, aire comprimido, nitrógeno, etc.

Calidad del vapor utilizado:

La calidad del vapor para uso farmacéutico utilizado cumple con la Farmacopea Europea en lo pertinente a vapor puro.

Descripción de los equipos presentes en cada edificio:

- Edificio 3a:
 - Distribución procedente del generador de vapor farmacéutico 3b
- Edificio 3b:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su sistema de distribución
- Edificio 6, extensión oeste:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 8a:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 8b:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 14:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 15:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución





- Edificio 16:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 18:
 - Distribución procedente del generador de vapor farmacéutico 15
- Edificio 26:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 33:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución
- Edificio 44:
 - Un generador de vapor farmacéutico y su bucle de distribución

Se realiza un monitoreo periódico de los suministros limpios (aguas y vapor farmacéutico, gas farmacéutico, HVAC) conforme a las normativas y a los procedimientos y especificaciones aplicables en el momento.

El vapor puro se utiliza para esterilización: alimentación de autoclaves y SIP (esterilizaciones in situ) de las máquinas de producción.

Calidad del aire comprimido, el nitrógeno y el dióxido de carbono utilizados

Se necesitan 3 tipos de gases farmacéuticos para que puedan funcionar los edificios:

- El aire comprimido se produce en B20; se filtra a la entrada de los edificios para dar aire comprimido limpio. A continuación se filtra, según su uso, a la entrada de las zonas con atmósfera controlada y/o de los equipos.
- El dióxido de carbono y el nitrógeno se compran a un proveedor de gases farmacéuticos. Luego se distribuyen por los edificios y se filtran dependiendo de su uso.

En la planta se realiza un monitoreo periódico de la calidad de estos 3 gases.

4.2 Equipamiento

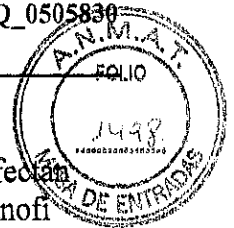
4.2.1 Lista de los principales equipos de los laboratorios de control y producción

Con identificación de los equipos críticos en el Anexo 8.

La lista de los principales equipos se presenta en el Anexo 8.

4.2.2 Limpieza y sanitización

Breve descripción de los métodos de limpieza y sanitización de las superficies en contacto con los productos (limpieza manual, limpieza in situ automática (CIP), etc.).



Las salas farmacéuticas y zonas con atmósfera controlada clasificadas se limpian y desinfectan con productos autorizados de diferentes tipos y según los procedimientos generales de Sanofi Pasteur que establecen las condiciones de su uso.

Los productos de limpieza/desinfección se utilizan en parejas y de forma alterna para limitar la evolución de resistencias microbianas.

La frecuencia de limpieza y desinfección se describe en los procedimientos generales de Sanofi Pasteur y tiene en cuenta la actividad de cada lugar.

Además, en ciertas salas se utiliza periódicamente un tratamiento esporicida para limitar el crecimiento de microorganismos formadores de esporas.

Por último, el monitoreo de los parámetros ambientales en las unidades de producción permite mantener la clase de calidad del aire esperada.

Los equipos se lavan con equipamiento de lavado (lavadora, cabina de lavado) y se esterilizan, si es necesario, con autoclave.

Los equipos de proceso se limpian in situ y según sea necesario, se tratan térmicamente o se esterilizan in situ.

Los procedimientos de limpieza se establecen teniendo en cuenta las características de los productos y equipos, y están validados.

Los parámetros de los ciclos de esterilización se definen para obtener un valor de esterilización conforme a los requisitos de las normativas.

Cuando las bacterias vivas cultivadas entran en contacto con los materiales y los equipos, se descontaminan estos últimos:

- químicamente
- o térmicamente (autoclave o descontaminación in situ).

Los parámetros de los ciclos se definen para obtener una descontaminación conforme a los requisitos de las normativas. Las operaciones de descontaminación están validadas.

4.2.3 Sistemas informatizados críticos para las BPM

Descripción de los sistemas informatizados críticos para las BPM [(excluyendo los autómatas programables (PLC) específicos de los equipos)].

Las soluciones y aplicaciones informatizadas utilizadas y validadas para la adquisición y/o el procesamiento de los datos de producción, calidad, distribución y de la parte financiera, etc. se enumeran en el documento Q_0521854 "2015 Val de Reuil Site GxP Inventory systems".

En la planta existen dos tipos de sistemas:

- Los sistemas y aplicaciones propios de la planta de VDR, instalados localmente
- Los sistemas centrales, alojados y administrados en otras plantas de Sanofi.



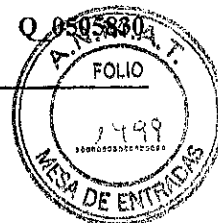
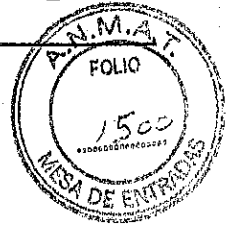


Tabla 5: Sistemas informatizados referidos a las BPM

Departamentos	Procesos cubiertos
Garantía de la Calidad	Gestión electrónica de los documentos de calidad de Sanofi Pasteur Gestión del estado y la liberación de los lotes (MP, intermedio, producto terminado) Gestión de la calificación del personal para el puesto de trabajo Gestión de los desvíos de producción Gestión de los resultados que no entran en las especificaciones Seguimiento de las acciones correctivas y preventivas Gestión de los archivos y observaciones de la entidad de calidad (auditorías a los proveedores y subcontratistas) Cuestionario para el proveedor/subcontratista Gestión de los reclamos ante los proveedores y los subcontratistas Gestión del control de cambios de calidad
Control de Calidad	Gestión de muestras, reactivos, pruebas de control, recolección y supervisión de los resultados del control de calidad
Elaboración/ Distribución	Gestión de datos técnicos Gestión de producción, programación de operaciones de inspección y gestión de órdenes de elaboración Gestión de flujos con definición de almacenes, suministro de materias primas y consumibles Almacenamiento, seguimiento de pruebas y estado de los productos Gestión de la elaboración de los lotes Sistema de apoyo a las operaciones de control de los equipos, que permite constituir el archivo de elaboración.
Monitoreo	Gestión, control de las condiciones ambientales Monitoreo de los parámetros físicos ambientales, diferencial de presión, temperatura, humedad relativa en todas las salas, clasificadas y/o confinadas, cámaras frigoríficas, salas calientes y equipos controlados con termostato. El sistema de control distribuido está instalado en ciertos edificios de producción para supervisar el proceso y recoger los datos asociados al procedimiento y a los servicios.



5 DOCUMENTACIÓN

5.1 Descripción del sistema documental (electrónico, manual)

La gestión de la documentación relativa a las operaciones de producción y de control se define en el procedimiento Q_0113237 "Control de los documentos de calidad".

Dicha gestión está totalmente automatizada de manera electrónica a través de la aplicación eDOC.

Los documentos de calidad se clasifican en los tipos siguientes:

- **Procedimientos**, que definen las reglas y la organización
- **Especificaciones** (p. ej. especificaciones de los equipos, especificaciones de materias primas), que definen los requisitos
- **Instrucciones**, que definen las secuencias de pasos que tienen que realizarse para llevar a cabo una tarea
- **Guías**, que definen los consejos: recomendaciones
- **Protocolos**, que definen las pruebas que tienen que realizarse y los criterios de aceptabilidad asociados
- **Formularios** (modelos en blanco)
- **Documentos de registro** para recoger los datos brutos (p. ej. registro de lote que incluye los informes), que definen los resultados obtenidos y su análisis

Cada sección del departamento de Producción controla, emite, revisa y distribuye su documentación.

Los documentos son revisados y aprobados por Operaciones de Calidad.

Nota: los informes que contienen datos manuscritos y los documentos de registro no se integran en la aplicación eDOC: el documento original es la versión en papel.

5.2 Documentos y registros que se almacenan o archivan fuera de la planta

(Se incluyen los datos de farmacovigilancia, de corresponder): lista de los tipos de documentos/de registros; nombre y domicilio del lugar de almacenamiento y estimación del tiempo requerido para recuperar los documentos archivados fuera de la planta



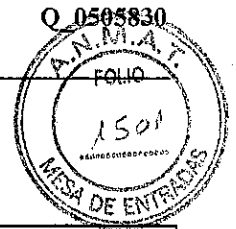


Tabla 6: Archivado fuera de la planta

Tipos de documentos	Nombre y dirección del lugar de almacenamiento	Estimación del tiempo necesario para recuperar los documentos
Todo tipo de documentos de actividad (registros de lote, documentos de calidad, de farmacovigilancia, etc.)	Société d'Archivage Moderne (SAM) Pr�s de Vaux 25000 Besançon	Comunicación estándar / 48h
Todo tipo de documentos (administrativos, jurídicos, financieros, RR.HH.; documentos de negocios, registros de lote, etc.)	CECICE SA ZA Le Camier 42520 V�ranne	Comunicación estándar / 48h



6 PRODUCCIÓN

6.1 Tipos de productos

6.1.1 Tipo de productos elaborados, incluyendo:

Los tipos de productos que se fabrican se presentan en los Anexos 1 y 2.

- *Lista de las formas de dosificación de medicamentos de uso humano y uso veterinario elaboradas en la planta*

La lista de formas de dosificación de medicamentos de uso humano y uso veterinario elaboradas se presenta en los Anexos 1 y 2.

- *Lista de las formas de dosificación de medicamentos experimentales (IMP) elaborados para estudios clínicos en la planta, y en caso de diferencia con respecto a la elaboración comercial, información sobre las zonas de producción y el personal*

La lista de formas de dosificación de medicamentos experimentales se presenta en los Anexos 1 y 2.

Los tipos de productos que se elaboran se presentan en los Anexos 1 y 2.

- *La plantilla dedicada a operaciones farmacéuticas se detalla en la tabla adjunta (si procede):*

Tabla 7: Número de empleados (para los medicamentos experimentales, si corresponde)

Operaciones farmacéuticas	Número de empleados
No se aplica.	No se aplica.

- *Las áreas en las que se realizan las operaciones farmacéuticas para los estudios clínicos se detallan en el cuadro adjunto (si procede)*

Tabla 8: Lista de los edificios (para los medicamentos experimentales, si corresponde)

Lista de edificios	Operaciones
No se aplica.	No se aplica.

- *Los planos de las zonas de actividad correspondientes se presentan en el Anexo 6 (si corresponde).*



Los planos de la planta y las zonas de producción y almacenamiento se presentan en el Anexo 6.

6.1.2 Sustancias tóxicas o peligrosas manipuladas

(Por ejemplo: con una fuerte actividad farmacológica y/o propiedades sensibilizantes)

Los productos altamente tóxicos, clasificados CMR categoría 1A y 1B, utilizados en los procesos de elaboración son el formaldehído y la beta-propiolactona (agentes de inactivación), el mercuriotiolato de sodio y la polimixina.

Se utiliza un único producto sensibilizante, la neomicina (antibiótico).

6.1.3 Tipos de productos elaborados en instalaciones específicas o por campaña, si corresponde

La planta elabora principios activos (materias primas de uso farmacéutico) cuya lista se adjunta.

Tabla 9: Productos elaborados

Tipos de producto	Edificio específico por campaña
Virus de la vacuna antirrábica, cepa Wistar PM1503 3M (cultivada en células VERO)	Por campaña
Virus poliomielítico monovalente de tipo 1 atenuado Virus poliomielítico monovalente de tipo 2 atenuado Virus poliomielítico monovalente de tipo 3 atenuado	Por campaña
Virus atenuado de la vacuna contra la fiebre amarilla	Por campaña
Virus de la gripe tipo A y B (cultivo en huevos)	Por campaña

6.1.4 Aplicaciones de tecnología analítica de procedimientos (PAT), si corresponde

Declaración general de la tecnología relevante y de los sistemas informatizados asociados

No se aplica.

6.2 Validación de los procesos

6.2.1 Breve descripción de la política general de validación de los procesos

La validación de los procesos se aplica a los nuevos procesos de producción, a los procesos transversales (p. ej., tratamiento térmico, limpieza, producción/distribución/almacenamiento de líquidos farmacéuticos, etc.), así como su modificación. Consiste en verificar que el proceso permite obtener un producto que responde a las especificaciones establecidas previamente de una manera definida y reproducible.

