



- Registro de la acreditación.

Periódicamente, se realizan auditorías de calidad de los proveedores con el fin de garantizar que los productos que nos ofrecen cumplen con nuestros requisitos y los de las normativas, con el objeto de llevar a cabo un análisis de su desempeño y poder implementar mejoras.

El proceso de evaluación para seleccionar y aprobar nuevos proveedores para Sanofi Pasteur se basa en un control o cuestionario de calidad. El proceso se repite de forma periódica, en un intervalo predefinido.

### 2.3.2 Breve descripción del sistema de calificación de los contratistas

*Fabricantes de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) y otros proveedores de materiales críticos*

El proceso de acreditación de las organizaciones contratadas consta de varias etapas que permiten realizar la subcontratación conforme a las buenas prácticas y a los procedimientos de Sanofi Pasteur.

- Identificación del contratista que puede responder mejor a los requisitos de Sanofi Pasteur;
- Apertura de un dossier de acreditación y emisión de un pedido de cambio que permita definir el plan de acción (transferencia de tecnología, realización de los lotes de uniformidad, validación, etc.),
- Cierre del cambio tras la implementación del plan de acción, acreditación del contratista, presentación de la variación y redacción del Acuerdo Técnico y de Calidad (QTA).

Periódicamente, se realizan auditorías de calidad de los proveedores con el fin de garantizar que los productos y servicios que nos ofrecen cumplen con nuestros requisitos y los de las normativas, y con el objeto de llevar a cabo un análisis de su desempeño y poder implementar mejoras.

### 2.3.3 Medidas adoptadas para garantizar que los productos fabricados cumplen con las directivas sobre la EET (encefalopatía espongiforme animal transmisible)

El cumplimiento de las directivas sobre la EET se garantiza a través de los requisitos de las especificaciones del contrato, de la presentación, por parte de los proveedores, de los certificados de EET/EEB, de las auditorías periódicas a los proveedores y de la obtención de certificados de conformidad con la Farmacopea Europea (CEP).

### 2.3.4 Medidas adoptadas en caso de sospecha o identificación de productos, de productos a granel (p. ej. comprimidos no acondicionados), de ingredientes farmacéuticos activos o de excipientes alterados o falsificados

En caso de falsificación comprobada, se realizan tres acciones a nivel del grupo:

En el área de salud pública:





- la filial informa a las autoridades competentes
- puede decidirse retirar el producto del mercado
- si es necesario, la filial puede hacer un comunicado a los pacientes, médicos, farmacéuticos y otros clientes, en colaboración con el Departamento de Lucha contra la Falsificación.

Investigaciones: El Departamento de Lucha contra la Falsificación notifica a las autoridades locales (como policía y aduana) y realiza una investigación sobre el origen de la falsificación o el tráfico.

En ciertos casos, el Departamento de Asuntos Legales del grupo puede emprender acciones legales cuando se identifica el origen de la falsificación.

### 2.3.5 Empleo de asistencia externa científica, analítica o técnica de otro tipo vinculada a la elaboración y al análisis

Sanofi Pasteur recurre a organizaciones contratadas para realizar ciertas tareas asociadas a su actividad y funcionamiento cuando los equipos o capacidades no están disponibles en la planta.

### 2.3.6 Lista de fabricantes y laboratorios contratados

*Incluye las direcciones, información de contacto y diagramas de las cadenas de suministro para las actividades de elaboración y control de calidad tercerizadas (por ejemplo, esterilización de los materiales de acondicionamiento primario para los procesos asépticos, análisis de materias primas de inicio, etc.). Esta lista se presenta en el Anexo 4.*

La lista de fabricantes y laboratorios subcontratados se presenta en el Anexo 4.

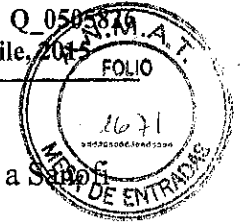
### 2.3.7 Breve panorama de las responsabilidades compartidas entre el contratante y el contratista

*Con respecto al cumplimiento de la autorización de comercialización (cuando no se incluya en el párrafo 2.2)*

En el caso de subcontratación, el contratista libera internamente los lotes, conforme a sus procedimientos internos y respetando los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura y el dossier de registro.

La organización de calidad del contratista firma un Certificado de cumplimiento que cuenta con el compromiso del Farmacéutico Responsable o la Persona Calificada de que los lotes cumplen con los procedimientos internos del contratista, los requisitos de las BPM y el Acuerdo Técnico y de Calidad.





El certificado, así como los demás documentos (anomalías, cambios, etc.) se transmiten a Sanofi Pasteur.

El área de Calidad de Producto de Sanofi Pasteur procede a la liberación del lote (consulte el párrafo 2.2.2)

## 2.4 Gestión de riesgos de calidad

### 2.4.1 Breve descripción de los métodos de gestión de riesgos de calidad utilizados por el fabricante/importador

Las Operaciones de Calidad de Planta (SQO), integradas en Operaciones Industriales, utilizan los principios de priorización de riesgos de calidad como medio de acción, identificación, evaluación y control. El modelo de gestión de riesgos de calidad de Sanofi Pasteur se estableció como sistema de ayuda a la toma de decisiones y se basa en el conocimiento científico y en la experiencia que hemos adquirido sobre nuestros productos en términos de producción y control.

Los principios y normas de gestión y notificación de riesgos de calidad industrial se definen en un procedimiento específico. Este proceso de gestión de riesgos consta de las siguientes etapas: identificación, análisis, evaluación, clasificación, notificación y procesamiento del riesgo, seguidos por la implementación de planes de acción.

La evaluación de riesgos se basa en los posibles peligros para el paciente. También se tienen en cuenta los riesgos normativos e industriales.

El procesamiento del riesgo en función de su efecto sobre la calidad del producto permite tomar decisiones de forma rápida a todos los niveles jerárquicos y va acompañado de la implementación y el seguimiento de planes de acción eficaces destinados a reducir los riesgos.

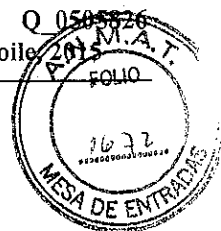
### 2.4.2 Alcance y ejes principales de la gestión de riesgos de calidad

*Incluye una breve descripción de todas las actividades realizadas a nivel corporativo y las realizadas de forma local. Toda aplicación de los sistemas de gestión del riesgo de calidad (Quantity Risk Management, QRM) para acceder a una continuidad del suministro debe ser mencionada.*

La gestión del riesgo de calidad es un requisito de la guía Q9 de la ICH y de las Buenas Prácticas de Manufactura Francesas (BPF).

Los principales ejes de la gestión de riesgos de calidad se basan en:





- los posibles efectos sobre el producto / paciente
- los posibles efectos sobre la conformidad normativa (BPM, dossier de registro)

El objetivo es estimar el nivel de riesgo en relación con la gravedad de su efecto y la frecuencia del defecto encontrado (extensión del problema, intervalo de tiempo para resolver el problema de calidad)

## 2.5 Revisiones de la calidad de los productos

### 2.5.1 Breve descripción de las metodologías utilizadas

La revisión de la calidad de los productos se realiza mediante el proceso de revisión anual de producto (APR) según el procedimiento Q\_0033007.

Este proceso, que se tiene que realizar con todos los productos que están en el mercado, tiene como objetivo:

- evaluar, a través de todos los datos recogidos, la coherencia del proceso de elaboración,
- evaluar las tendencias identificadas,
- contemplar la necesidad de cambios (especificaciones, procedimientos de elaboración, controles),
- evaluar la necesidad de mejorar el producto y/o el proceso,
- obtener una herramienta de comunicación entre Producción, Calidad, Asuntos Regulatorios, Farmacovigilancia, con el fin de mejorar la calidad de los procesos y asegurar actualizaciones periódicas a la gerencia de la planta.

Este proceso está encuadrado por un procedimiento para Francia que se aplica a los establecimientos farmacéuticos de Sanofi Pasteur y a sus contratistas, para todos los productos que están en el mercado, así como los productos elaborados por contratistas.

La planificación revisada anualmente se basa en la fecha de referencia europea (EURD) que es la fecha de la primera autorización de comercialización (MA o licencia) de un producto que contiene una sustancia o una combinación de sustancias activas. Esas fechas son informadas por la EMA.

Cada informe de APR se presenta al comité para comunicar los resultados y confirmar las recomendaciones de las acciones diseñadas para garantizar las mejoras de la calidad.

El informe de APR junto con las recomendaciones del comité se someten a aprobación y a continuación se difunden.

## 3 PERSONAL

### 3.1 Organigrama que muestra las disposiciones de los puestos/cargos de gestión de calidad, producción y control de calidad

*Anexo 5; se incluye la gerencia senior y las Personas Autorizadas / Personas Calificadas, en especial el Farmacéutico Responsable y el farmacéutico responsable en funciones.*





Los organigramas se presentan en el Anexo 5.

**3.2 Número de empleados involucrados en operaciones de gestión de calidad, producción, control de calidad, almacenamiento y distribución, respectivamente**

**Tabla 3: Número de empleados**

Operaciones farmacéuticas	Número de empleados
Producción (productos a granel, formulación, llenado y acondicionamiento)	1191
Control de Calidad / Garantía de Calidad (SQO, QA)	590
Almacenamiento / Distribución	91
Otros (Mantenimiento de Producción, MTech., Dirección, Control de Presupuesto, EIT, Compras)	499
<b>Subtotal:</b>	<b>2371</b>
Número total de personas previsto en el artículo R. 5124-40*	
Otras personas empleadas en el establecimiento, incluyendo los farmacéuticos (Servicio médico, Servicios compartidos, IS, Comunicación, RR.HH., RA)	92
<b>TOTAL</b>	<b>2463</b>

\* Este número determina la plantilla reglamentaria de farmacéuticos adjuntos.





## 4 INSTALACIONES Y EQUIPOS

### 4.1 Instalaciones

- Breve descripción de la planta

Breve descripción de la planta; tamaño de la planta y lista de edificios. Si la elaboración de productos para mercados diferentes, como el local, europeo, estadounidense, etc. se realiza en edificios distintos de la planta, se deben detallar los edificios e indicar los mercados de destino (si no se describe en el párrafo 1.1).

El Campus Mérieux en Marcy l'Etoile está compuesto por unos 90 edificios. Sus orígenes datan de 1917 y en la actualidad tiene una extensión de 34 hectáreas.

El municipio de Marcy l'Etoile forma parte de la Comunidad Urbana de Lyon (Courly), departamento de Rhône (69), y se encuentra a unos 10 km al oeste de la ciudad de Lyon.

Las actividades farmacéuticas se realizan en los siguientes edificios:

Tabla 4: Lista de edificios

Edificios	Operaciones realizadas	Mercado(s) de destino
<b>PREPARACIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA</b>		
Abis Norte	DF: llenado de matraces	Todos los mercados
Abis Sur	DF: formulación	Todos los mercados
V5	DF: llenado en jeringas	Todos los mercados
P	DF: acondicionamiento	Todos los mercados
P prime	DF: inspección	Todos los mercados
<b>PRODUCCIÓN BACTERIOLÓGICA</b>		
V4	Producción bacteriológica	Todos los mercados
V10	Producción bacteriológica	Todos los mercados
V11	Producción bacteriológica	Todos los mercados
V12	Producción bacteriológica	Todos los mercados
V14	Producción bacteriológica	Todos los mercados
V16	Producción bacteriológica	Todos los mercados
<b>PRODUCCIÓN INMUNOLÓGICA</b>		
C	Producción inmunológica	Todos los mercados
C3B2	Producción inmunológica	Todos los mercados





Edificios	Operaciones realizadas	Mercado(s) de destino
C3A	Producción inmunológica	Todos los mercados
<b>PRODUCCIÓN VIROLÓGICA</b>		
C3B1	Producción virológica	Todos los mercados
V1	Producción virológica	Todos los mercados
V9	Producción virológica	Todos los mercados
V15	Producción virológica	Todos los mercados
T1	Producción virológica	Todos los mercados
<b>CONTROL DE CALIDAD</b>		
F Niv. 2 y 4	Control de calidad: garantía de esterilidad / bacteriología	Todos los mercados
I12	Control de calidad: biología en animales	Todos los mercados
I14	Control de calidad: biología en animales	Todos los mercados
I15	Control de calidad: biología en animales	Todos los mercados
U7-U8-U4	Control de calidad: gestión de materiales	Todos los mercados
F Niv. 2 y 4	Control de calidad: fisicoquímica	Todos los mercados
F Niv. 2 y 4	Control de calidad: virología	Todos los mercados
<b>OPERACIONES DE ALMACENAMIENTO</b>		
U7 niv. 1 – U niv. 1 – I7 niv. 1	Almacenamiento (transporte, envíos)	Todos los mercados
U8	Almacenamiento de materiales peligrosos	Todos los mercados
U2, U3, U4, U5	Recepción, almacenamiento de materias primas y materiales de acondicionamiento	Todos los mercados
P48	Almacenamiento de alcohol	Todos los mercados
U7	Tránsito de productos farmacéuticos	Todos los mercados
V7	Almacenamiento (plataforma de virología)	Todos los mercados
C2	Almacenamiento (sección del departamento de logística de productos)	Todos los mercados
V18	Almacenamiento (siembras virales)	Todos los mercados

- Diseño simple o descripción de las zonas de elaboración

*Con indicación de la escala (no se requieren planos arquitectónicos o de ingeniería)*

- Diseños y diagramas de las zonas de producción

*En el Anexo 6; se presenta la clasificación de las salas y los diferenciales de presión entre las zonas contiguas, y se indican las actividades de producción (preparación de compuestos, llenado, almacenamiento, acondicionamiento, etc.) en las salas.*

- Planos de los almacenes y zonas de almacenamiento





*Con los depósitos especiales y áreas de almacenamiento, y zonas específicas para el almacenamiento y la manipulación de materiales altamente tóxicos, peligrosos y sensibilizantes (si corresponde).*

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

- Breve descripción de las condiciones de almacenamiento específicas que correspondan pero que no se indican en los diseños

#### **4.1.1 Breve descripción de los sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento del 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 del 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 de tratamiento de aire independientes 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:
  - Diferencias de presión,
  - Temperatura,
  - Humedad relativa, cuando procede.

Este monitoreo de 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 seguimiento 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)
- Extracción 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 toman 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 4 calidades: agua purificada, agua purificada ultrafiltrada, agua altamente purificada y agua para inyectables.
- Las calidades de agua utilizadas cumplen con 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 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.

- La producción y distribución de agua purificada fría están centralizadas de la siguiente manera:
- El agua purificada fría se produce a partir del agua potable de Marcy l'Étoile, en 4 estaciones centralizadas situadas en los edificios R2, R7, R12 y R15.
  - En los edificios R2, R7 y R12, el agua purificada fría se produce por desmineralización con resinas de intercambio iónico. A continuación, se distribuye a los edificios usuarios mediante colectores de distribución y un conjunto de bucles que suministran a los diferentes usuarios de agua purificada fría en los edificios. Seguidamente, los bucles vuelven al circuito en un punto anterior al tratamiento del agua.
    - R2 alimenta los edificios administrativos (A, B, C, X, X Norte y L, M, N)



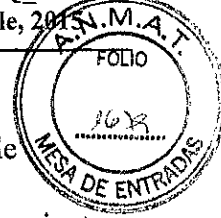


- R7 alimenta los edificios de producción y control (C3, F, I15, V1, V4, V8bis)
- R12 alimenta los edificios de producción de vacunas a granel (V9, V10, V11 V12, V14 y V15).
- En el edificio R15, el agua purificada fría se produce por ósmosis inversa y electrodesionización. Este agua purificada fría se almacena en dos tanques ozonizados utilizados específicamente para la distribución mediante bucles a los edificios de formulación, llenado y acondicionamiento Abis Norte y Abis Sur.
- La 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*

- Edificios: Producción bacteriológica
- Edificio V10:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 sistema de producción de agua altamente purificada que alimenta 1 tanque de almacenamiento de agua altamente purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua altamente purificada caliente
  - 1 tanque de almacenamiento de agua altamente purificada caliente alimentado por el bucle mencionado arriba y 1 bucle de distribución de agua altamente purificada fría
- Edificio V11:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua purificada caliente
  - 1 sistema de ultrafiltración, 1 tanque de almacenamiento y 2 bucles de distribución de agua purificada ultrafiltrada
- Edificio V12:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada fría ozonizada y 3 bucles de distribución de agua purificada fría
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 2 bucles de distribución de agua purificada caliente
  - 1 sistema de producción de agua altamente purificada, 1 tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua altamente purificada
- Edificio V14:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 sistema de producción de agua purificada ultrafiltrada, 1 tanque de almacenamiento y 2 bucles de distribución de agua purificada ultrafiltrada
- Edificio V4:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7





- 1 tanque de almacenamiento de agua purificada fría ozonizada y un bucle de distribución de agua purificada fría
- 1 sistema de producción de agua altamente purificada, 1 tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua altamente purificada
- Edificio V16:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua purificada caliente
  - 2 sistemas de producción de agua altamente purificada, 2 tanques de almacenamiento y 2 bucles de distribución de agua altamente purificada
  - 3 tanques de almacenamiento de agua purificada y 5 bucles de distribución de agua purificada
- Edificios: Producción inmunológica
- Edificio C:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R2
  - 1 sistema de ultrafiltración y 1 bucle de distribución de agua purificada ultrafiltrada
- Edificio C3 A:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
  - 1 sistema de ultrafiltración que alimenta
    - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada ultrafiltrada y 1 bucle de distribución
- Edificio C3B2:
  - 1 sistema de producción de agua altamente purificada (situado en el edificio C3A) que alimenta
    - 1 tanque de almacenamiento de agua altamente purificada y 1 bucle de distribución
- Edificios: Producción virológica:
- Edificio C3B1:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
  - 1 sistema de producción de agua altamente purificada, 1 tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua altamente purificada (localizados en el edificio C30 y asignados específicamente al edificio C3B1)
- Edificio V1:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua purificada caliente
  - 1 destilador, 1 tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua para inyectables
- Edificio V9:





- 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
- 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua purificada caliente
- 1 sistema de ultrafiltración que alimenta 3 tanques de alimentación, equipados cada uno con 1 bucle de distribución de agua purificada ultrafiltrada
- Edificio V15:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R12
  - 1 sistema de producción de agua altamente purificada, 1 tanque de almacenamiento y 2 bucles de distribución de agua altamente purificada
- Edificio T1:
  - 1 bucle de distribución de agua fría procedente del edificio R15
  - 1 destilador de agua para inyectables
  - 1 sistema de producción y de distribución de agua altamente purificada
- Edificios: Preparación de la forma de dosificación:
- Edificios Abis Norte y Abis Sur:
  - 1 tanque de almacenamiento ozonizado (situado en el edificio R15) que alimenta 2 bucles de distribución de agua purificada fría: uno está asignado al edificio Abis Norte y el otro al edificio Abis Sur. El tanque está alimentado por el agua purificada producida en el edificio R15.
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente (situado en el edificio R15) que alimenta 2 bucles de distribución de agua purificada caliente: uno está asignado al edificio Abis Norte y el otro al edificio Abis Sur.
  - 1 destilador y un tanque de almacenamiento (situados en el edificio R15) que alimentan 2 bucles de distribución de agua para inyectables fría; uno está asignado al edificio Abis Norte y el otro al edificio Abis Sur.
  - 1 destilador, un tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua para inyectables específicos de la sala Box 10.
- Edificio V5:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada caliente y 1 bucle de distribución de agua purificada caliente
  - 1 destilador (situado en el edificio V8as), 1 tanque de almacenamiento y 1 bucle de distribución de agua para inyectables





- Edificios: Control de calidad:
- Edificio F:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
- Edificio I15:
  - 1 bucle de distribución de agua purificada fría procedente del edificio R7
- Edificio: Suministro gestión de flujos
- Edificio U7:
  - 1 unidad de producción de agua purificada específica para el laboratorio
  - 1 tanque de almacenamiento de agua purificada y 1 bucle de distribución de agua purificada

Las inspecciones que se realizan en los bucles de agua cumplen con los procedimientos de monitoreo de aguas de uso farmacéutico utilizados en la planta de Marcy l'Étoile.

Los puntos en que se toman las muestras y la frecuencia de la sanitización se definen al terminar la calificación del desempeño de los diferentes bucles de distribución de agua.

Los sistemas se sanitizan químicamente, con ozono, o térmicamente, según las características de cada equipo.

#### 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 corresponde a vapor puro farmacopeico.

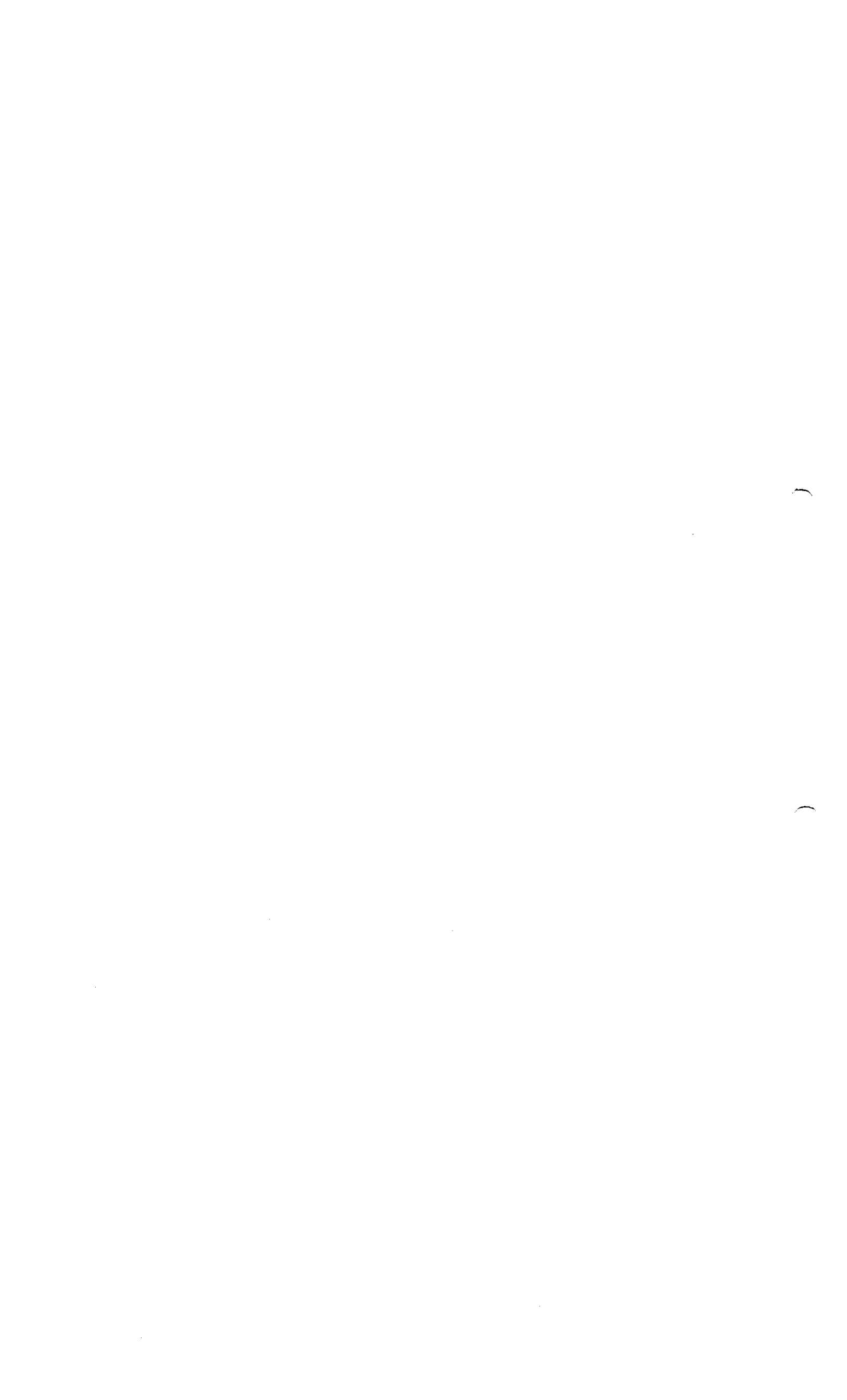
##### *Descripción de los equipos presentes en cada edificio:*

- Edificios: Producción bacteriológica:
- Edificio V10:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V11:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V12:
  - Dos generadores de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V14:
  - Dos generadores de vapor de uso farmacéutico





- Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V4:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V16:
  - Dos generadores de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificios: Producción inmunológica
- Edificio C:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio C3 (C3A, C3B2):
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Dos sistemas de distribución de vapor de uso farmacéutico: uno asignado específicamente al edificio C3A y otro al edificio C3B2
- Edificios: Producción virológica:
- Edificio C3B1:
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico (el vapor lo produce un generador situado en el edificio C3A)
- Edificio V1:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V9:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V15:
  - Dos generadores de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio T1:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificios: Preparación de la forma de dosificación:
- Edificios Abis Norte y Abis Sur:
  - 5 generadores de vapor de uso farmacéutico
  - 5 sistemas de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio V5:
  - 2 generadores de vapor de uso farmacéutico





- 2 sistemas de distribución de vapor de uso farmacéutico
  
- Edificios: Control de calidad:
- Edificio F:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico
- Edificio I15:
  - Un generador de vapor de uso farmacéutico
  - Un sistema de distribución de vapor de uso farmacéutico

Se realiza un monitoreo periódico de los suministros limpios de acuerdo con las normativas y los procedimientos y especificaciones aplicables en el momento.

#### *Aire comprimido utilizado*

Lo producen 4 centrales de producción situadas en los edificios ABIS, R7, R12 y V10, y se distribuye a los edificios usuarios mediante una red mallada.

#### *Otros suministros utilizados*

El dióxido de carbono, el nitrógeno y el oxígeno se almacenan en tanques. A continuación se distribuyen a los edificios.

## **4.2 Equipos**

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

*Los equipos críticos deben identificarse en el Anexo 8.*

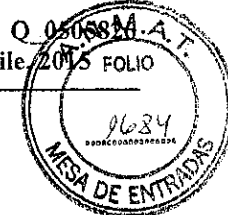
La lista de los principales equipos se presenta en el Anexo 8.

### **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.).*

La limpieza y desinfección de cada equipo se garantiza mediante la implementación de procesos de limpieza adecuados cuya eficacia se ha validado con el fin de demostrar que la aplicación de los procesos de limpieza permite obtener equipos limpios de forma reproducible y contribuye a eliminar el riesgo de contaminación de los productos.





Las instalaciones farmacéuticas y salas limpias se asean y se 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 evitar que aumente la resistencia microbiana.

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

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

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 procesos de limpieza se establecen teniendo en cuenta los aspectos específicos de los productos y los 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 los microorganismos vivos cultivados entran en contacto con los aparatos y los equipos, estos últimos se descontaminan:

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

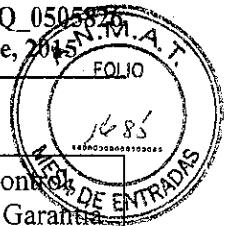
Los parámetros de los ciclos se definen para obtener una descontaminación conforme a los requisitos de las normativas. Las operaciones de descontaminación están validadas.

#### 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).*

Operaciones informatizadas	Nombre y tipo de programa(s) (paquete de programas o programa desarrollado internamente)	Función del sistema
Garantía de la calidad	QeDOC	Gestión electrónica de los documentos de calidad de Sanofi Pasteur
Garantía de la calidad	SAP IS 2000	Gestión de la situación y la liberación de los lotes (MP, intermedio, producto terminado)





Control de calidad	LABWARE / LIMS	Gestión de muestras, reactivos, pruebas de control de resultados (Producción, Control de Calidad, Garantía de Calidad)
Garantía de la calidad	ISO Train IO	Gestión de la calificación del personal en el puesto de trabajo
Garantía de la calidad	Trackwise: desvíos / OOS / CAPA	Gestión de desvíos Gestión de los resultados que no entran en las especificaciones Gestión y seguimiento de las acciones correctivas y preventivas
Garantía de la calidad	Trackwise: auditoría de proveedores / cuestionario para proveedores	Gestión de los archivos y observaciones de la entidad de calidad (auditorías a los proveedores y contratistas) Cuestionario para proveedores / contratistas
Garantía de la calidad	Trackwise: reclamos de proveedores	Gestión de los reclamos ante los proveedores y los contratistas
Garantía de la calidad	Trackwise: reclamos técnicos	Gestión de los reclamos técnicos asociados con los productos comercializados
Garantía de la calidad	Trackwise: eventos adversos	Gestión de las investigaciones de elaboración tras la notificación de efectos adversos
Garantía de la calidad	Trackwise: CCLEAN	Gestión del control de cambios de calidad

En la planta se utilizan varios sistemas informatizados críticos:

- El sistema **SAP**, sistema de gestión ERP (Enterprise Resource Planning), está desplegado en toda la planta.

Se utiliza para:

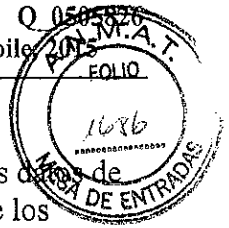
- El control de la gestión
- Las operaciones industriales (gestión de datos técnicos, gestión de producción, programación de operaciones de control y gestión de órdenes de elaboración, gestión de flujos con definición de almacenes, suministro de materias primas y consumibles, almacenamiento, monitoreo de pruebas y estado de los productos).

El sistema informático **LIMS** permite gestionar las muestras (y su etiquetado) y centralizar, recoger y supervisar los resultados de Control de Calidad.

El **sistema centralizado de seguimiento ambiental (EMS)** se utiliza para controlar el ambiente. Este sistema monitorea 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 de distribución (DCS)** está instalado en algunos edificios de producción para supervisar el proceso, recoger los datos asociados al proceso y a los suministros.





El **sistema de ejecución de elaboración** (MES) permite gestionar informáticamente los datos de elaboración de los lotes. Se trata de un sistema de apoyo a las operaciones de control de los equipos, además de permitir constituir el registro de elaboración. Está conectado con el DCS por una parte y al sistema SAP por otra.

## 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\_000001 "Control de los documentos de calidad".

Dicha gestión se realiza de manera totalmente electrónica a través de la aplicación Quality-eDOC. Incluye las fases de elaboración del documento, revisión (anotaciones), aprobación mediante firma electrónica, difusión y archivo.

Los documentos de calidad se clasifican en los siguientes tipos:

- **Procedimientos**, que definen las reglas y los modos de organización;
- **Especificaciones** (p. ej.: especificaciones de los equipos, especificaciones de materiales de inicio), que definen los requisitos;
- **Instrucciones**, que definen las secuencias de acciones que tienen que realizarse para llevar a cabo una tarea;
- **Guías**, que incluyen consejos/recomendaciones;
- **Protocolos**, que describen las pruebas que tienen que realizarse y los criterios de aceptación asociados;
- **Formularios** (modelos en blanco);
- **Informes**, que describen los resultados obtenidos y su análisis.

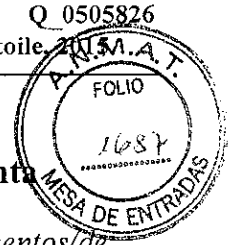
Cada división de producción controla, emite, revisa y distribuye su propia documentación.

Los documentos son revisados y aprobados por Operaciones de Calidad.

Los documentos revisables se revisan cada 3 años.

Nota: los documentos que contienen datos manuscritos no se integran en la aplicación Quality-eDOC: el documento original es en papel.





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

(Incluidos los datos de farmacovigilancia, si corresponde): lista de los tipos de documentos/de registros; nombre y dirección del lugar de almacenamiento y estimación del tiempo requerido para recuperar documentos archivados fuera de la planta)

**Tabla 5: Documentos archivados fuera de la planta**

Tipos de documentos	Nombre y dirección del lugar de almacenamiento	Tiempo necesario estimado para recuperar los documentos
Todo tipo de documentos operativos (registros de lote, documentos de calidad, de farmacovigilancia, etc.)	Société d'Archivage Moderne (SAM) Prés de Vaux 25000 Besançon	Comunicación estándar / 48h
Muestras biológicas (portaobjetos, bloques, tejidos)	EPL Archive 14ème Rue BP471 06515 Carros Cedex	Comunicación estándar / 48h

## 6 PRODUCCIÓN

### 6.1 Tipos de productos

#### 6.1.1 Tipo de productos elaborados, que incluyen:

Los tipos de productos elaborados 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;

Consulte 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 áreas de producción y el personal;

Consulte el Anexo 2.

- Las personas dedicadas a las operaciones farmacéuticas se detallan en la tabla adjunta (si corresponde).

