



### 3 INSTALACIONES Y EQUIPOS

#### 3.1 INSTALACIONES: PLANOS DE LAS ÁREAS DE ELABORACIÓN

##### 3.1.1 Plano del centro con área de producción resaltada

Planos 1 y 2 adjuntos al Anexo 2.

##### 3.1.2 Plano de cada área de producción

Planos 3 a 8 adjuntos al Anexo 2.

En los productos esterilizados se aplican las siguientes diferenciaciones de presión de área entre las áreas adyacentes de diferentes clasificaciones:

Clase D: 10; 15 Pa;

Clase C: 25; 30 Pa;

Clase B: > 40; 55Pa;

Clase A: 150 Pa; 250 Pa (LAF para tapado, sellado y llenado).

#### 3.2 INSTALACIONES: TIPO DE CONSTRUCCIÓN Y TERMINACIONES

Las instalaciones para la elaboración ofrecen espacio para recibir y almacenar los materiales entrantes al Control de Calidad, para dosificar y para el área de Acondicionamiento, piloto y elaboración de los productos esterilizados y no esterilizados.

##### 3.2.1 Departamento de depósito

El depósito se utiliza para la recepción y almacenamiento de materias primas, materiales de acondicionamiento y productos para procesar. En el depósito también hay un área dedicada para el suministro de material de acondicionamiento secundario. El depósito está dividido en diversas áreas con diferentes condiciones de almacenamiento:

- Áreas de 15 a 25 °C
- Área de almacenamiento refrigerado de 10 a 15 °C
- Área de almacenamiento refrigerado de 2 a 8 °C

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





- Congelador -25 a -15 °C

### 3.2.2 Departamento de dosificación

El Departamento de Dosificación está dividido en diferentes áreas para zonas de almacenamiento temporal, materias primas y dosificación de acondicionamiento primario y área de lavado de equipo.

Un sistema informático comunica la planificación de producción con la computadora central y la documentación de producción del lote. Cada día se imprime por computadora la documentación necesaria para la dosificación de ingredientes o componentes para el lote de producto.

### 3.2.3 Departamento de producción sólida

El Departamento de Producción Sólida se dedica a los productos rifampicina y rifapentina en diferentes formas de dosificación sólida. Las salas están diseñadas y construidas para evitar la contaminación cruzada con otras áreas de producción y para facilitar una limpieza rápida y eficiente. Para administrar el proceso de rifampicina y rifapentina se aplica un comportamiento apropiado para evitar la contaminación cruzada por el uso de salas o equipos no dedicados exclusivamente. El área tiene todo el equipo necesario para la granulación húmeda, el secado, la trituración, el tamizado, la mezcla, la compresión, el recubrimiento, pulido y llenado de cápsulas.

### 3.2.4 Departamento Piloto

El Departamento Piloto se dedica a reproducir lotes pilotos no industriales de formas de desarrollo y desarrollo de procesos de elaboración.

### 3.2.5 Departamento de Líquidos

El Departamento de Líquidos consiste en un área para preparar y almacenar gotas orales y otra para jarabes.

### 3.2.6 Departamento de acondicionamiento

El departamento de acondicionamiento está ubicado en el edificio de producción y solamente el personal autorizado tiene acceso a él.

El Departamento de acondicionamiento también contiene un área que se utiliza para el apilado temporal de los materiales que esperan ser procesados, como también otra área para apilar los productos finales que esperan ser transferidos al depósito de productos finales.

Los productos que se han de acondicionar y los materiales de acondicionamiento relacionados ingresan al departamento desde un costado, mientras los productos finales salen por el otro costado. Las líneas de acondicionamiento generalmente se dedican a más de un producto. Se realiza la verificación completa de la limpieza y el orden de la línea entre los lotes de producto.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.2.7 Departamento de Operaciones de Elaboración Esterilizada a Granel

El Departamento de Elaboración Esterilizada tiene terminaciones de materiales plásticos, lo que evita la producción de partículas y polvo, y facilita la limpieza y la desinfección. Los elementos accesorios están empotrados con las demás superficies y tienen esquinas redondeadas para facilitar la limpieza y evitar la acumulación de polvo.

El departamento está dividido en dos secciones de producción: Una se dedica a los viales y a la operación de liofilización, y la otra se dedica a las operaciones de esterilización de terminal y ampolla.

Una pared doble con un pasillo conector separa las dos áreas. Cada uno de los sectores tiene su propia zona de servicio con salas para cambiarse para el personal del área esterilizada y para las áreas de lavado y esterilización de materiales.

Las áreas más importantes son:

- Las áreas de preparación de solución
- Un área para inspección de instrumentos visuales o automáticos
- El área de servicios técnicos para las unidades de liofilizado
- El área de lavado y esterilización de ampollas
- El área de lavado y esterilización de viales
- Las áreas de almacenamiento y distribución de agua desionizada y destilada
- La máquina de sellado de las ampollas

### 3.3 INSTALACIONES: DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA DE VENTILACIÓN

Consulte los planos 9 y 10 del sistema de ventilación en el Anexo 2.

Las unidades de aire acondicionado en el grado B, C y D se componen de dos sistemas de filtrado:

- HVAC (Calefacción, ventilación y aire acondicionado)
- LAF (flujo laminar de aire) horizontal y vertical.

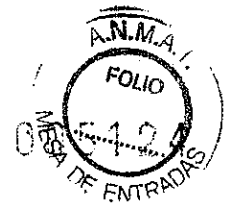
Las unidades HVAC están formadas por una estación de prefiltración con un sistema gravimétrico con 85% de eficacia y un filtro subsiguiente tipo bolsa con una eficacia del 95% (sistema opacimétrico).

Luego de una filtración previa inicial, el aire se filtra a través de varios filtros absolutos que aseguran una retención del 99.999% de partículas con un diámetro de  $> 0,3 \mu\text{m}$  y luego se

ROXANA MONTEMLONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





alimentan las distintas salidas a la velocidad que corresponde. La unidad también asegura una recuperación continua de, aproximadamente, 10 a 20% del aire externo. Además, todas las unidades tienen sistemas para controlar la temperatura y la humedad del aire suministrado.

Los sistemas de LAF se ubican básicamente de manera que cubran todas las máquinas de llenado, las áreas de filtración, las áreas de apilado, los vestuarios y las áreas de carga o descarga de liofilizado.

El sistema LAF cuenta con cierta cantidad de unidades de tratamiento vertical y horizontal que posibilitan un considerable cambio de aire para las áreas principales de proceso. Cada unidad de tratamiento está compuesta, básicamente, por un sistema de ventilación de circuito cerrado que permite reciclar el aire, una estación de prefiltración tipo bolsa con un 95% de eficiencia y filtros absolutos con una eficiencia del 99,999%, ubicados cerca de las áreas de trabajo.

Dentro del área aséptica, el sistema acondicionador de aire HVAC está formado por filtros de techo y tomas laterales con mallas ubicadas en las paredes que crean un movimiento turbulento en las salas, lo que asegura la captación y eliminación de partículas. Además, como las unidades de tratamiento LAF aseguran el flujo laminar vertical, se forma una barrera protectora cerca de las áreas principales y ayudan, simultáneamente, a limpiar los ambientes. La combinación de aire suministrado por HVAC y LAF a un área hace que se mantenga la presión adecuada en el área.

Las operaciones principales que exponen el producto o los componentes principales al ambiente dentro del área aséptica se llevan a cabo bajo el flujo laminar (LAF) o en sistemas cerrados que no requieren la intervención humana.

**Tabla 6 . Operaciones principales-LAF**

	LAF horizontal	LAF vertical
Filtración	√	
Llenado		√
Carga/descarga de liofilizador		√
Carga/descarga de carros móviles		√

Los carros móviles equipados con sistemas de autoalimentación, que garantizan el flujo horizontal LAF durante la transferencia real, llevan a cabo las operaciones de transferencia de los viales y ampollas que se han de liofilizar. La carga/descarga de los carros móviles se realiza bajo el LAF vertical.

Las operaciones de colocación de tapones se llevan a cabo directamente dentro de los liofilizadores o directamente en la línea de llenado.

Los componentes como tapones se mantienen bajo LAF de Grado A en todo momento después de la esterilización, las tapas a presión en Grado B, el equipo de procesamiento se esteriliza y se transfiere a recipientes protegidos especialmente. El almacenamiento se lleva a cabo mediante los sistemas LAF ubicados en la sala de producción.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 7. Principales criterios de aceptación para el sistema de ventilación**

Grado	Presión diferencial			Temperatura	Humedad relativa
	Valor de alerta mínima	Valor de alerta máxima	Valor de acción	Valor de alerta	Valor de alerta
A	150 Pa	/	100 Pa	/	Área de baja humedad del 10%
	250 Pa*		150 Pa*		
B	40 Pa	55 Pa	15 Pa	22 °C	Área de líquido del 50%
					Área liofilizada de 35%
C	25 Pa	30 Pa	Valores según las salas	25 °C	Área de baja humedad del 15%
					60% para salas de solución
D	10 Pa	15 Pa	0 Pa	25 °C	60% para salas de solución

\* LAF para llenado, sellado y tapado

Periódicamente, se verifica la eficiencia de todos los sistemas de filtración previa y el flujo, al igual que se verifican y se registran los valores de presión descendente y ascendente de los prefiltros y los filtros de las unidades de ventilación.


Además del programa de control permanente durante el funcionamiento, también se califican periódicamente las diversas áreas clasificadas.


**Tabla 8. Calificación periódica de filtros absolutos**

Grado	Frecuencia		
	Integridad	Velocidad del aire	Niveles de partículas
A	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses (en reposo)
B	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Anualmente (en funcionamiento)
C	Anualmente	Anualmente	Anualmente (en funcionamiento)
D	Cada 2 años	Anualmente	Anualmente (en funcionamiento)

**3.4 INSTALACIONES: ÁREAS ESPECIALES PARA EL MANEJO DE MATERIALES ALTAMENTE TÓXICOS, PELIGROSOS Y SENSIBILIZANTES**

No corresponde.

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.

  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.5 INSTALACIONES: DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS DE AGUA

Consulte el plano 11 del Anexo N.º 2.

#### 3.5.1 Agua potable

La municipalidad de Anagni, por Consortium "ASI", suministra el agua potable. Se almacena el agua en un tanque de 600 m<sup>3</sup>. Se utiliza un programa de control químico y microbiológico de rutina para asegurar que la calidad del agua cumpla con la norma italiana DPR 236/88 y sus enmiendas.

Un sistema automático controla el agua continuamente lo que asegura un contenido residual de cloro de 0,2 ppm ± 0,1 ppm. El agua se trata con cloro antes de la distribución a diversos usuarios, a través de un sistema de bombeo.

#### 3.5.2 Agua purificada

Dos sistemas de Osmosis Inversa (Reverse Osmosis, RO) producen agua purificada; luego el agua purificada se distribuye a un tanque para el área esterilizada y/o a un tanque del área de sólido/líquido.

La desinfección automática del sistema de agua purificada se realiza con agua a 80 °C, aproximadamente cada 40 días y luego de un largo corte. La desinfección química se realiza en caso de cultivo microbiológico.

El agua purificada se distribuye a los puntos de uso en el área de sólido/líquido a través de un circuito cerrado de acero inoxidable AISI 316L y una bomba de distribución. Un sistema de válvula asegura una recirculación continua (para evitar el cultivo microbiano) tanto para entrada como para salida. Un intercambiador de calor hace que el agua esté en constante recirculación y que se distribuya a una temperatura de 12 ± 3 °C.

El agua purificada se distribuye a los puntos de uso en el área esterilizada y en constante recirculación (para evitar el cultivo microbiano) a través de un circuito cerrado de acero inoxidable AISI 316L y una bomba de distribución. Los puntos de salida se equipan con válvulas sanitarias para evitar atascamientos. El agua que no se utiliza vuelve al tanque después de pasar a través de un intercambiador de calor, el cual mantiene la temperatura a 70 ± 5 °C.

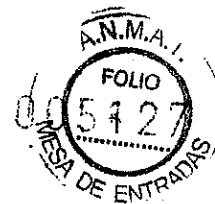
El circuito del área esterilizada se autodesinfecta porque se mantiene a 70 ± 5 °C, aún cuando se puede realizar la desinfección a +90 °C.

Todo el sistema funciona mediante un sistema de control automático que proporciona control y alarmas para la temperatura, el nivel, la presión, la conductividad y el flujo.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.5.3 Agua para inyectables

El agua para inyectables se produce por la destilación del agua purificada, controlada continuamente y distribuida por un sistema conectado de almacenamiento y distribución.

Tres destilerías producen el agua para inyectables (2200 litros por hora/4400 litros por hora) a +75-95 °C que se suministra a tres tanques.

La conductividad, la temperatura, el flujo de agua y la presión de nitrógeno se monitorean continuamente y se activa un sistema de alarma si es necesario.

El agua para inyectables se extrae del tanque mediante bombas sanitarias y se distribuye en línea por cañerías de acero inoxidable pulido AISI 316L que se completan con conexiones y válvulas sanitarias. La cañería está diseñada con la inclinación y la construcción apropiada para evitar cualquier tipo de estancamiento. El agua se mantiene en permanente recirculación a una temperatura de 75+90 °C. Para asegurar una circulación continua, la cañería de distribución tiene elementos térmicos instalados, los que activan la alarma PLC si es necesario.

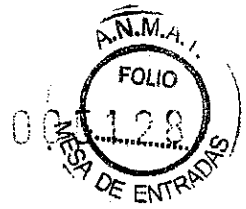
Tabla 9. Prueba química del agua

Calidad del agua		Prueba química			
		Criterios de aceptación	Conductividad	Número de puntos de muestreo	Frecuencia de las pruebas
Agua potable		De acuerdo con la norma italiana	2500 McS cm <sup>-1</sup> (a 20 °C)	1	Semanalmente
Agua purificada	Área esterilizada	Ph. Eur.	Ph. Eur.	1	Dos semanas
				1	Tres meses
	Área de sólido/líquido	Ph. Eur.	Ph. Eur.	1	Dos semanas
Agua para inyecciones	Área esterilizada	Ph. Eur.	Ph. Eur.	4	Semanalmente
				1	Mensualmente
				7	Tres meses

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.



  
 CHRISTIAN DOMINGUEZ  
 APODERADO  
 SANOFI PASTEUR S.A.





**Tabla 10 . Prueba microbiana del agua**

Calidad del agua		Prueba microbiana			
		Criterios de aceptación (UFC/10 mL)		Número de puntos de muestreo	Frecuencia de las pruebas
Agua potable		Contenido bacteriano	< 5000	1	Semanalmente
		E.Coli	No se encuentra		
		Ps. Aeruginosa	No se encuentra		
Agua purificada	Área esterilizada	Contenido bacteriano	< 50	2	Semanalmente
				1	Dos semanas
				1	Mensualmente
		Termopilas	No se encuentra	1	Mensualmente
	Área de sólido/líquido	Contenido bacteriano	<500	3	Semanalmente
				1	Dos veces por semana
				Todos los puntos de muestreo restantes	
		E.Coli	No se encuentra	1	Semanalmente
		Ps. Aeruginosa	No se encuentra	1	Semanalmente
		Agua para inyecciones	Área esterilizada	Contenido bacteriano	< 25/250 mL
1	Cada dos semanas				
10	Mensualmente por rotación				
5	Luego de un cierre				
Prueba LAL	≤ 0,125 UE/mL			7	Mensualmente
				1	Mensualmente por rotación
				4	Diaria
				4	Luego de un cierre
				1	Cada dos semanas


  
**ROXANA MONTEMILONE** DIRECTORA TÉCNICA SANOFI PASTEUR S.A.  
**CHRISTIAN DOMINGUEZ** APODERADO SANOFI PASTEUR S.A.





### 3.6 INSTALACIONES: MANTENIMIENTO

Se lleva a cabo un mantenimiento preventivo planificado y claramente definido para minimizar las fallas y garantizar un entorno de trabajo seguro.

Un personal compuesto por mecánicos y electricistas lleva a cabo el programa de mantenimiento bajo la supervisión del gerente de ingeniería.

El personal técnico trabaja en conjunto con el personal de producción/calidad para anticipar o tratar problemas de mantenimiento antes de que éstos empeoren. También se estipula la frecuencia de las revisiones.

Existen procedimientos para garantizar los programas de mantenimiento y para evaluar el impacto de las fallas de mantenimiento en la calidad, seguridad, pureza y eficacia del producto.

Todas las actividades de mantenimiento se documentan y se archivan los registros de dichas actividades.

Se mantiene informado a los usuarios sobre cualquier condición adversa.

### 3.7 EQUIPOS

#### 3.7.1 Construcción de la maquinaria

Los equipos están contruidos de tal manera que todas las superficies que entran en contacto con un producto medicinal son apropiadas, ya que no son reactivas, aditivas ni absorbentes hasta cierto punto, lo cual alteraría la seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del producto medicinal y de sus componentes. Casi todos los equipos están fabricados con acero inoxidable de grado 316L.

Los equipos están contruidos de tal manera que ninguna sustancia requerida para el funcionamiento de los equipos, como lubricantes o refrigerantes, entren en contacto con los productos medicinales en un grado que altere la seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del producto o de sus componentes.

Para garantizar la confiabilidad de los procedimientos de control, la uniformidad de la producción y la exclusión de contaminantes de los medicamentos elaborados, los equipos se construyen e instalan para facilitar (según sea necesario) el ajuste, el desmontaje, la limpieza y el mantenimiento.

El tipo, el tamaño y la precisión de los equipos hacen que éstos sean apropiados para ser utilizados en pruebas, mediciones, mezclas y otras operaciones de procesamiento y almacenamiento.

Los equipos de la planta se han seleccionado específicamente para la elaboración, el procesamiento, el acondicionamiento, el etiquetado, la retención, la prueba o el control de los





productos con respecto a su idoneidad para los procedimientos necesarios, la facilidad para mantener la limpieza y el orden, y la confiabilidad y el funcionamiento eficiente.

### 3.7.2 Limpieza

Para garantizar la confiabilidad de los procedimientos de control, la uniformidad de la producción y la exclusión de contaminantes de los medicamentos elaborados, los equipos se construyen e instalan para facilitar (según sea necesario) el ajuste, el desmontaje, la limpieza y el mantenimiento.

### 3.7.3 Equipos de producción principal

- Tanque de elaboración
- Máquina de pesaje
- Mezclador
- Granulador
- Secadora
- Prensa de tabletas
- Máquina de llenado de cápsulas
- Limpieza en el lugar (*Clean in Place, CIP*)/esterilización en el lugar (*Sterilization in Place, SIP*) automáticas
- Hornos de esterilización
- Autoclaves
- Lavadoras
- Túneles de despirogenización
- Máquinas de llenado
- Máquinas de colocación de tapas
- Máquinas de sellado
- Liofilizadores
- Líneas de inspección
- Recipientes
- Líneas de acondicionamiento
- Etiquetadora



### 3.7.4 Equipos de laboratorio principales para el control de calidad química

Se encuentran disponibles las siguientes técnicas principales:

**Tabla 11 . Equipos de laboratorio principales para el control de calidad química**

Cromatografías de gas	Refrigeradores
Unidades de cromatografía líquida de alta resolución ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> , HPLC)	Congeladores
Espectrofotómetro	Analizador de carbono orgánico total ( <i>Total Organic Carbon</i> , TOC)
Sistema espectrofotométrico	Centrifugas
Polarímetro	Unidad de prueba de desintegración
Viscosímetros	Unidades de prueba de disolución
Medidores de pH	Aparato de densidad a granel
Refractómetro	Agitador de cribas para evaluar el tamaño de las partículas
Baño de agua	Lavadoras
Refrigeradores del espectrofotómetro "Alpha-Ray Spectrometer"	Balanzas
Baños ultrasónicos	Aparato para cromatografía en capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> , TLC)
Hornos de vidrio	Baños termostáticos
Unidades de punto de fusión	Absorción atómica
Aparato para punto de goteo	Horno microondas
Unidades de Karl Fischer	Caldera microondas
Hornos al vacío	Analizador para cromatografía en capa fina (TLC)
Analizador de reacción enzimática	Memotituladores
Electroforesis	Unidad Milli-Q
Cromatografía líquida de ultrarrendimiento ( <i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i> , UPLC)	Hornos
IR	Unidades del culombímetro
Turbidímetro	Detector de oxígeno
Sistema para partículas visibles	Microscopio óptico
Colorímetro	Titulador
Conductímetro	



### 3.7.5 Equipos de laboratorio principales de control de calidad microbiológica

Los equipos de principales:

**Tabla 12. Equipos de laboratorio principales de control de calidad microbiológica**

Esterilizadores de peróxido de hidrógeno vaporizado ( <i>Vaporized Hydrogen Peroxide, VHP</i> ) AMSCO	Sistema contador de partículas HIAC ROYCO
Células anaeróbicas	Medidor de pH "pH M63"
Autoclave	Medidor de pH Hanna
Autodata	Rellenadores de pipetas (automático)
Mezclador	Impulsores de la bomba Masterflex
Máquina de colocación de tapas eléctrica Capsulit	Reactor Pellegrini
Centrífuga ALC	Gabinete del refrigerador
Pipeta electrónica digital ( <i>Electronic Digital Pipette, EDP</i> ) Rainin	Báscula (mecánica)
Congelador vertical	Básculas Mettler
Medidores de flujo	Espectrofotómetro con muestreador automático
Perforador para placas agarizadas	Staefa Econex TS 1500
Incubadoras Memmert	Steritest Millipore
Lámparas infrarrojas	Agitador (magnético)
Aislador La Cahlene	Agitadores (mecánicos/magnéticos)
Cabina de flujo laminar PBI	Termobloque
Cabina de flujo laminar o gabinete de bioseguridad Aura B4	Termómetros (digital y Hg)
Cabina de flujo laminar o gabinete de bioseguridad Kotterman	Baños ultrasónicos
Cabina de flujo laminar ESCO Labculture de tipo II	Rampa de filtrado al vacío Millipore
Cabina de flujo laminar Telstar Bio II A	Omnilog Gen 3: sistema de identificación de microorganismos
Cabina de flujo laminar Telstar (horizontal)	Agitadores de vórtice
Cabina de flujo laminar Telstar CAMBIO (horizontal)	Lavadoras:
Cabina de flujo laminar ESCO Labculture de tipo II	Baño de agua
Cabina de flujo laminar SPACE LUCE	Baño de agua para licuefacción de agar
KINETIC-QCL	Baño de agua TERMOMIX 1420
Manómetro DWYER	Milliflex plus
Muestreador de aire Biotest	Microscopio Nikon (estéreo) Milliflex 100
Unidad del aislador de filtración MD8	Horno Vismara
Micropipetas	Cámara de vacío equipada con un vacuómetro (Intervalo: 1,0 / +1,5 bar relativo)
Microscopio Nikon	Protean II xi cell/Powerpac HV para la pureza de electroforesis



### 3.7.6 Uso de computadoras y microprocesadores

Los sistemas de control por computadoras y microprocesadores se utilizan como ayuda en el control de algunos procesos y la recolección, el almacenamiento y el informe de datos. Todos los sistemas de control por computadoras y microprocesadores utilizados en el entorno de elaboración son validados, generalmente como parte del equipo que integran, o están incorporados en un Sistema de Gestión de Información de Laboratorios (*Laboratory Information Management System, LIMS*), el cual es compatible con pruebas analíticas y microbiológicas, y la toma y el informe de decisiones relacionadas con la calidad.

### 3.8 MANTENIMIENTO DE LOS EQUIPOS

Se lleva a cabo un mantenimiento preventivo planificado y claramente definido para minimizar las fallas y garantizar una respuesta apropiada de todos los equipos.

La gestión de la planta es responsable de garantizar que los programas de mantenimiento se ejecuten en sus áreas de responsabilidad, de acuerdo con los procedimientos y los cronogramas definidos.

Los equipos y los instrumentos que pueden tener un impacto sobre la calidad del producto se diseñan para garantizar una ejecución adecuada y apropiada del mantenimiento. Los equipos e instrumentos que se utilizan para operaciones que pueden tener un impacto sobre la calidad del producto, el medio ambiente, la higiene y la seguridad se calibran y se mantienen de manera apropiada.

El mantenimiento de rutina se lleva a cabo en los equipos principales en intervalos estipulados. El personal técnico trabaja en conjunto con el personal de producción/calidad para anticipar o tratar problemas de mantenimiento antes de que estos empeoren. Existe una lista de los instrumentos y de los equipos para identificar a aquellos que tienen un impacto sobre la calidad de la producción.

Todas las actividades de mantenimiento se documentan; además, se archivan los registros de dichas actividades, los cuales mencionan el tipo y la frecuencia del servicio y de la verificación, y los detalles de las reparaciones.

Se mantiene informado a los usuarios sobre cualquier condición adversa.

### 3.9 CALIFICACIÓN Y CALIBRACIÓN

#### 3.9.1 Política general de la empresa

Los programas de calificación y validación tienen lugar en la planta para establecer y reforzar los procedimientos que rigen la validación. La calificación o validación completada cumple con los requisitos reguladores locales y con todos los requisitos reguladores pertinentes del país exportador. A diario, se realiza una revisión del estado de calificación y validación de los sistemas.





### 3.9.2 Política de revalidación

Los períodos de revalidación se especifican en el plan de validación maestro de la planta. Este se sigue a menos que se haya implementado un cambio en un proceso, en un equipo o en un servicio.

### 3.9.3 Validación del proceso

La validación del proceso se debe llevar a cabo antes de que un proceso se utilice o antes de que un producto salga a la venta.

Los equipos y sistemas comerciales y clínicos, críticos para la calidad del producto, deben ser validados antes de llegar a la etapa de elaboración. Para los equipos que todavía no están validados, se llevarán a cabo corridas de validación luego de los protocolos específicos que se tendrán que emitir.

La validación del proceso no debe llevarse a cabo hasta que se establezca un plan o protocolo aprobado.

Los protocolos de validación específicos serán emitidos para validar el procedimiento de limpieza de los equipos que estén en contacto con el producto.

La planta desarrolla y mantiene un plan maestro de validación de la planta para todos los procesos de elaboración. Este plan proporciona un enfoque sistemático para la validación y la lista de todos los sistemas relacionados con la elaboración de los productos de la planta que se tiene que utilizar, proveniente del Departamento de Validación para establecer un plan detallado para todo el año.

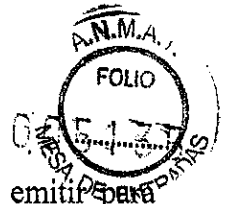
El enfoque de validación principal de los proyectos es el siguiente:

Al comienzo de un proyecto, el propietario de éste emite una especificación de requisitos del usuario (*User Requirements Specification, URS*) y se crea un plan maestro de validación para definir los requisitos de validación para el proyecto. La URS se entrega al proveedor como instrucción definitiva de lo que el sistema debe hacer. El proveedor debe emitir un documento de especificación funcional (*Functional Specification, FS*) en el cual se define un sistema que satisface las necesidades del usuario, tal como se describe en una URS. Una FS define lo que el sistema debería hacer y qué funciones e instalaciones se deben proporcionar. Además, la FS ofrece una lista de los objetivos de diseño para el sistema (especificaciones de diseño).

Se debe emitir un documento de calificación de diseño (*Design Qualification, DQ*) para establecer si la especificación funcional reúne cada uno de los requisitos.

Para los sistemas de gran importancia, se puede aplicar un proceso de evaluación de riesgos al proyecto para permitir la focalización del esfuerzo de validación en esta área y las funciones que más lo requieren. El proceso de evaluación de riesgos debe determinar qué aspecto o función del proyecto es de vital importancia y qué parte del sistema requiere validación.





El protocolo de calificación de instalación (*Installation Qualification, IQ*) se debe emitir para establecer evidencia de que el sistema, los equipos o un servicio se han instalado de forma correcta y documentado adecuadamente de acuerdo con las especificaciones de diseño.

Los planes y la documentación que se presentan en la sección de servicios técnicos deben incluir:

- Diagramas del proceso y de los servicios, y una breve descripción del sistema y de los equipos
- Principios de trabajo y manual del proveedor
- Verificación de la instalación y confirmación de las especificaciones
- Tabla de cada dispositivo clave con una descripción
- Plano de los circuitos eléctricos
- Certificados y aprobaciones
- Planes y documentación proporcionados por el proveedor
- Identificación y certificado de conformidad para los equipos, las cañerías, los cables eléctricos y los instrumentos
- Verificación del lavado de las tuberías
- Calibración de los equipos y dispositivos de medición fundamentales

El protocolo de calificación operativa (*Operation Qualification, OQ*) se debe emitir para establecer evidencia de que el sistema, los equipos o un servicio funcionan de acuerdo con los intervalos operativos especificados, descritos en el documento de especificaciones funcionales.

La OQ incluye lo siguiente:

- Una lista detallada de todas las variables y de su intervalo de aceptación
- Protocolos específicos para la medición de todas las condiciones operativas de todas las piezas de los sistemas o del equipo
- Comprobación de que todas las secuencias automáticas, los bloqueos, las alarmas, los temporizadores y los contactos funcionen según lo especificado
- Procedimientos por escrito para todos los funcionamientos de todos los equipos y de todas las piezas del equipo

El cumplimiento de todas las actividades incluidas en el plan maestro de validación y una calificación operativa exitosa deben permitir la finalización de los procedimientos de calibración, operativos y de limpieza (cuando corresponda), y la capacitación del operador y los requisitos de

