

18<sup>o</sup> CUERPO



U0129866788  
CLIENTE 748 DOCADEA 221790

22707-11-1





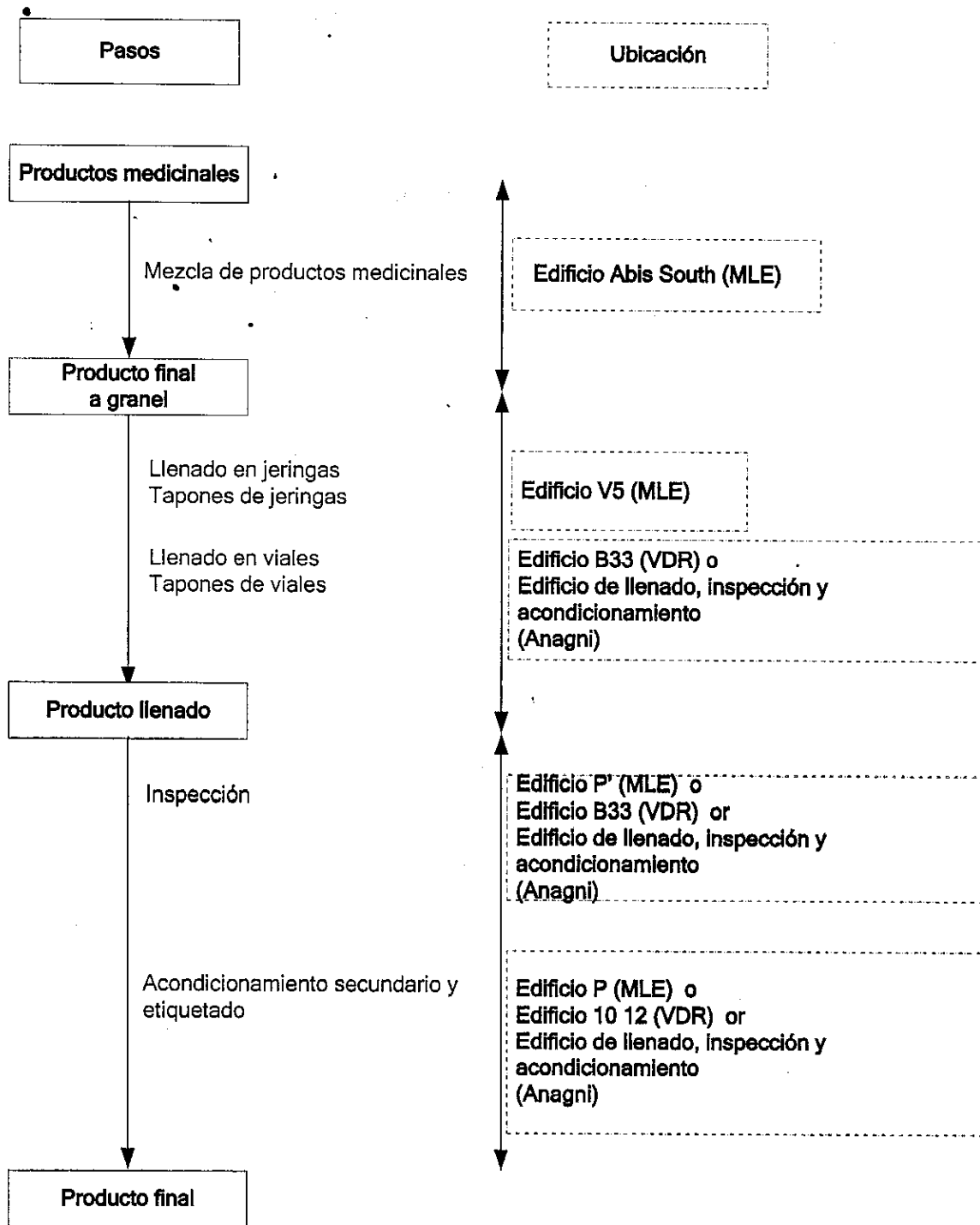
### 1.2.7 Procesos de formulación y de llenado de la vacuna Hexaxim

En la figura 9 se presenta un resumen de los procesos de formulación y de llenado, y de las instalaciones relacionadas. Se pueden encontrar más detalles sobre este paso en la sección 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y de los controles del proceso





Figura 9: Panorama de los procesos de formulación y de llenado de la vacuna Hexaxim







## 2 Características generales de los edificios

### 2.1 Servicios

Todos los servicios que podrían afectar la calidad del producto, p. ej., vapor limpio, 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 UE. Han recibido una cualificación antes de iniciar la producción del principio activo de la vacuna 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 o HEPA) y extracción están diseñados y construidos para minimizar el riesgo de contaminación del producto y la contaminación cruzada. Incluyen equipos para el control de la presión del aire, microorganismos, polvo y temperatura, según corresponda a la etapa de elaboración.

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

- **Agua**

El agua purificada, el agua altamente purificada y el agua para inyectables utilizadas cumplen los requisitos de la Farmacopea Europea. Los sistemas de producción y distribución se diseñaron y se supervisan para que cumplan las especificaciones de la farmacopea. El agua purificada se utiliza especialmente para producir vapor a alta temperatura limpio.

- **Residuos**

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

Los residuos sólidos y los líquidos procesados se eliminan por un canal nacional específico denominado DASRI (residuos de actividades sanitarias con riesgo infeccioso) o son descontaminados y luego se eliminan por el canal tradicional.

- **Gases comprimidos**

Los gases (aire y nitrógeno) que entran en contacto con el producto o con las superficies de contacto con el producto se someten a una filtración de 0,22 µm.

### 2.2 Equipos principales

Los principales equipos específicos para cada edificio y las operaciones que se llevan a cabo en ellos se describen en las secciones dedicadas a los distintos edificios.





### 2.3 Patrones de flujo

Los flujos de personal, materias primas, productos de elaboración, equipos móviles limpios y sucios, y de residuos son específicos para cada edificio.

## 3 Contención y prevención de contaminación cruzada

El acceso del personal a los edificios, las áreas y los locales está restringido mediante tarjetas de acceso en función del puesto de trabajo específico y de las cualificaciones de capacitación de cada persona.

### 3.1 Contención

El diseño de las instalaciones y los procedimientos de trabajo aseguran:

- que se evite cualquier tipo de contaminación al exterior por una cepa bacteriana o viral utilizada en la producción;
- que el área de producción no se contamine con una cepa procedente del exterior;
- que el área de producción no se contamine con otra cepa producida en un área de producción distinta (contaminación cruzada).

El control de la contaminación en las instalaciones se basa en una separación correcta y en 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.

### 3.2 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.

### 3.3 Limpieza de los equipos

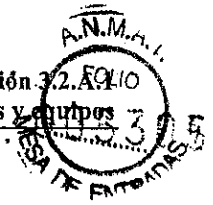
Los equipos se limpian mediante uno de los siguientes métodos:

- 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 de limpieza 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.





### 3.4 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  $10^{-6}$ .

### 3.5 Limpieza y descontaminación de las áreas de producción

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

Las áreas de producción se descontaminan mediante uno de los siguientes métodos de descontaminación química o una combinación de ellos:

- Nebulización-vaporización
- Agentes líquidos validados.

### 3.6 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.

## 4 Monitoreo ambiental

El ambiente se monitorea para controlar la carga biológica y para evitar la contaminación microbiana. El monitoreo ambiental se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las BPM UE.

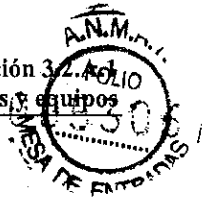
Ejemplos de los parámetros ambientales controlados:

- Diferenciales de presión
- Recuento de partículas no viables en los puntos críticos;
- Contaminación microbiana del aire ambiental;
- Contaminación microbiana de las superficies;
- Contaminación microbiana de los guantes.

## 5 Cualificación

Como parte de su programa de control de la calidad y en cumplimiento de los requisitos de las BPM UE, sanofi pasteur realiza las cualificaciones apropiadas 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 han finalizado, se redactan los 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 de sanofi pasteur.

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
SANOFI PASTEUR S.A.

  
CHRISTIAN DOMINGUEZ  
APODERADO  
SANOFI PASTEUR S.A.





## 6 Edificio V4 (Marcy l'Etoile)

El edificio V4 es un edificio de dos plantas destinado a la elaboración de los antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b y *Corynebacterium diphtheriae* por campañas. Las áreas de elaboración se sitúan en los niveles 0 y 1.

### 6.1 Clasificación de áreas del edificio V4

La clasificación de las áreas de producción de los niveles 0 y 1 del edificio V4 se resume en la tabla 6.

Tabla 6: Clasificación de áreas del nivel 0 y del nivel 1 del edificio V4

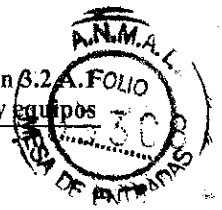
Área	Nivel	Clasificación de áreas	Etapas del proceso
Área de precultivo	1	Clase C con campana de flujo laminar	1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> precultivo de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b y 1 <sup>er</sup> precultivo de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Área de fermentación	1	Clase C	3 <sup>er</sup> precultivo y cultivo industrial de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, cosecha y extracción del polisacárido (producción de microgránulos de cetrimida) 2 <sup>o</sup> y 3 <sup>er</sup> precultivos y cultivo industrial de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> . Cosecha y detoxificación de la toxina diftérica (producción del toxoide diftérico crudo)
Área de preparación del medio	1	Clase C	Preparación de los medios de cultivo
Área de preparación del lote de siembra	0	Clase C con campana de flujo laminar	Preparación de los lotes de siembra
Área de detoxificación	0	Área no clasificada	Detoxificación de la toxina diftérica

Por motivos de seguridad biológica, el área de fermentación se mantiene con presión negativa y con un nivel de contención de seguridad biológica 2.

### 6.2 Equipos principales, edificio V4

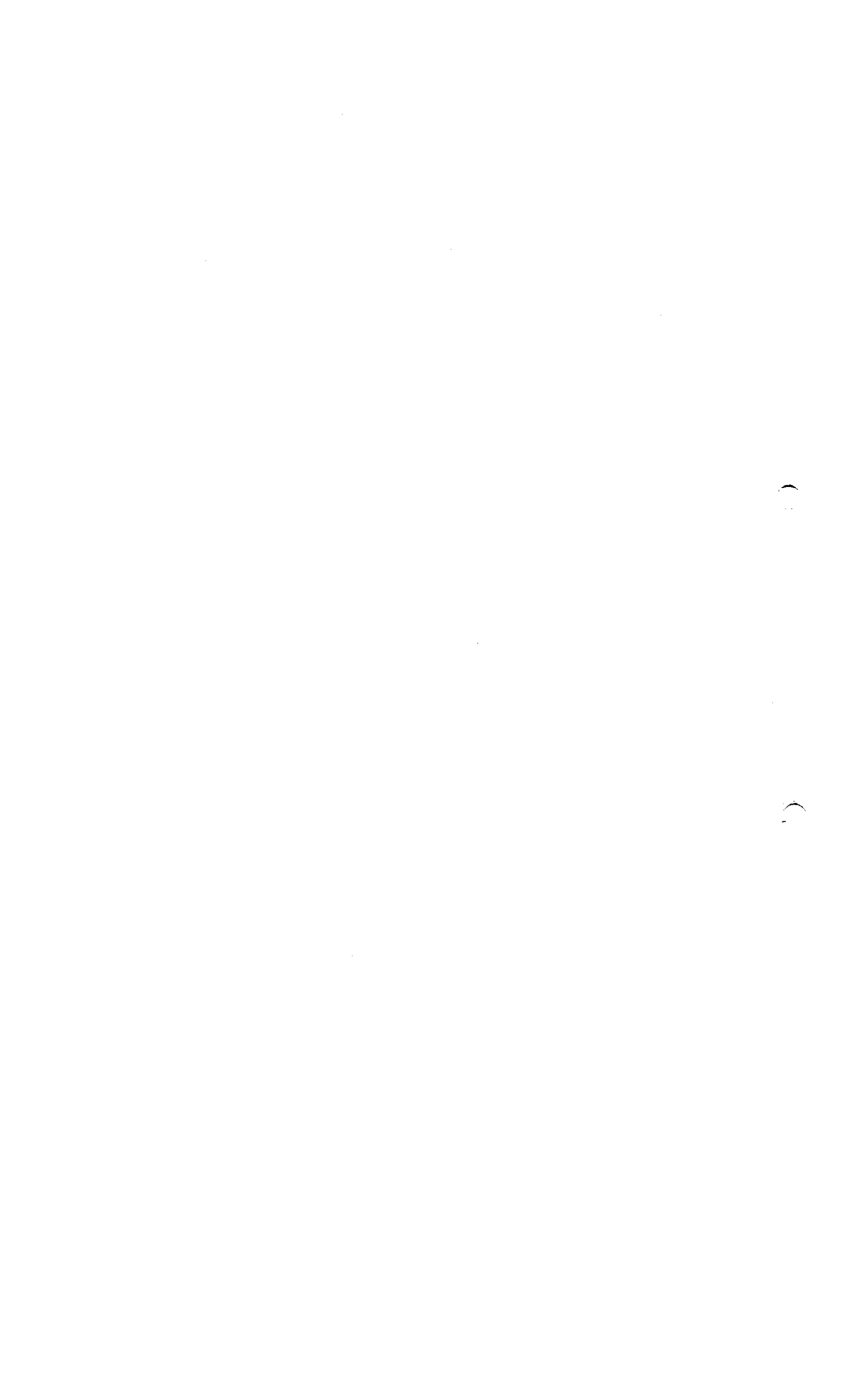
Los principales equipos de producción ubicados en el edificio V4 que se utilizan para la producción del microgránulo de cetrimida (granel concentrado de polisacárido conjugado de *Haemophilus*) y el toxoide diftérico crudo y que están en contacto con el producto se detallan en la tabla 7 y la tabla 8 respectivamente.





**Tabla 7: Equipos principales del edificio V4 utilizados para la elaboración del microgránulo de ceftriaxona**

Etapa del proceso	Equipos principales (en contacto con el producto)	Específico/ No específico	Descontaminación/Limpieza/ Esterilización
Precultivos de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Centrífuga para cultivo	No específico	Descontaminación en autoclave Limpieza en máquina de lavado Esterilización con vapor a alta temperatura en autoclave
	Prefermentador	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza manual o en máquina de lavado Esterilización con vapor a alta temperatura in situ
	Fermentador	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza manual con agua purificada Esterilización con vapor a alta temperatura in situ
Cosecha de polisacárido	Tanque	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza in situ
	Centrífuga	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza in situ
	Unidad de filtración	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza manual
	Unidad de ultrafiltración	Específico	Limpieza in situ
Extracción	Tanque de precipitación	No específico	Limpieza manual o limpieza in situ
	Rotor de la centrífuga	Específico	Limpieza con agua purificada
Cosecha y almacenamiento del microgránulo de ceftriaxona	Vasos de precipitación para almacenamiento (acero inoxidable)	No específico	Limpieza en máquina de lavado y esterilización térmica





**Tabla 8: Equipos principales del edificio V4 utilizados para la elaboración del toxoide diftérico crudo**

Etapa del proceso	Equipos principales (en contacto con el producto)	Específico/ No específico	Descontaminación/Limpieza/ Esterilización
Precultivos de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Prefermentador	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza manual o en máquina de lavado Esterilización con vapor a alta temperatura in situ
	Fermentador	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza manual con agua purificada Esterilización con vapor a alta temperatura in situ
Cosecha de toxina diftérica	Rotor de la centrifuga	No específico	Descontaminación térmica (vapor) in situ Limpieza in situ
	Unidades de filtración	Uso único	No se aplica
	Módulo de ultrafiltración	Uso único	No se aplica
	Envase de ultrafiltración	No específico	Limpieza manual o en máquina de lavado y esterilización con vapor a alta temperatura
Detoxificación	Unidad de filtración	Uso único	No se aplica
	Tanque de detoxificación	Específico	Limpieza manual o limpieza in situ y esterilización con vapor a alta temperatura

Los procedimientos de limpieza y esterilización se resumen en el capítulo 3.

### 6.3 Servicios en el edificio V4

El edificio V14 dispone de servicios para producir y distribuir agua purificada y vapor limpio.

### 6.4 Descripción general de los patrones de flujo en el edificio V4

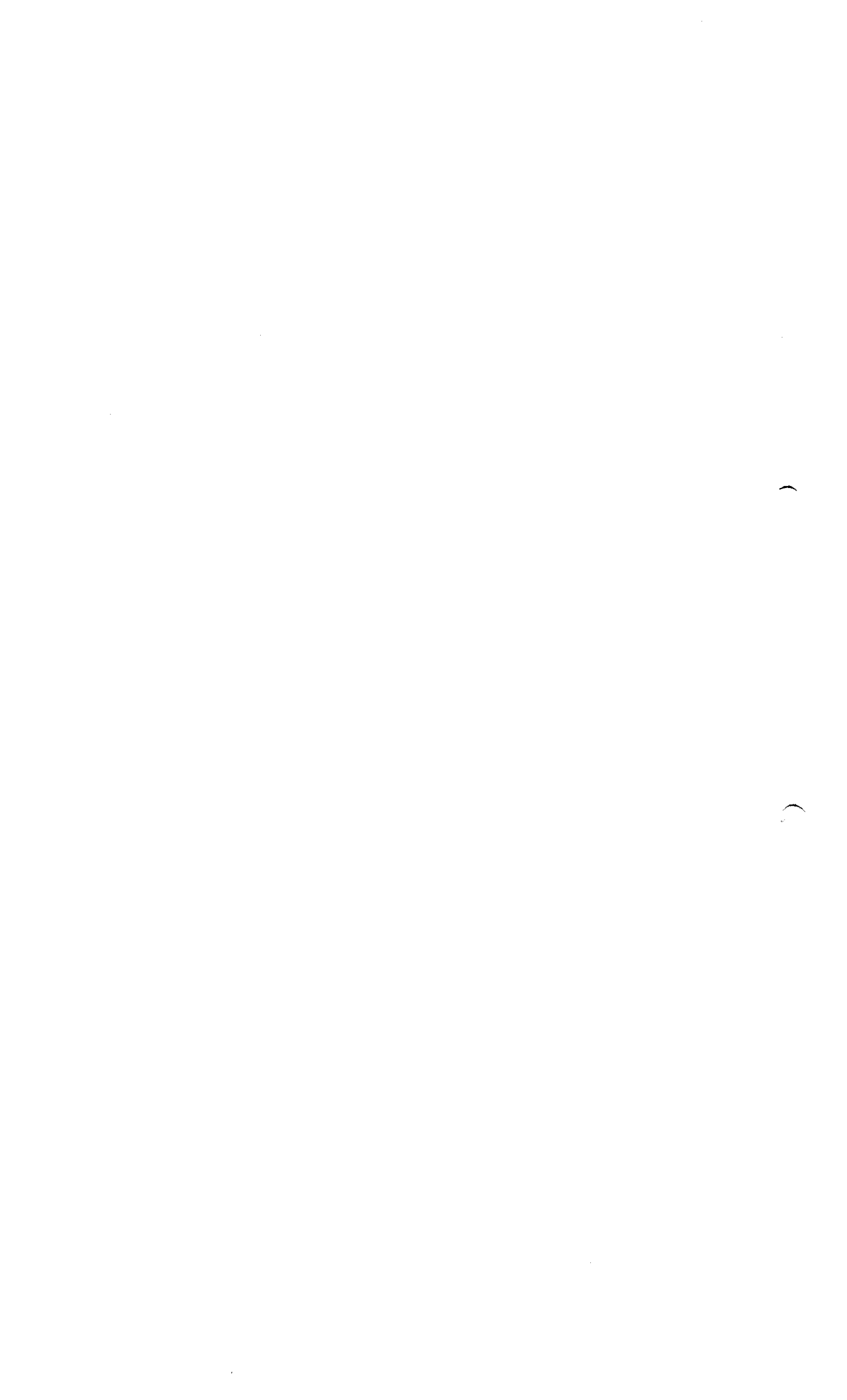
La entrada y salida de equipos y personal de las áreas de producción se realizan a través de esclusas específicas para los equipos, y de vestuarios y esclusas específicas para el personal.

Los residuos sólidos se retiran del área de fermentación por la autoclave transmural.

La separación requerida por las BPM UE se asegura mediante reglas de tránsito específicas..

#### 6.4.1 Flujo de elaboración de *Haemophilus influenzae* tipo b

El 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> precultivos de cepas de *Haemophilus influenzae* tipo b se llevan a cabo en el área de precultivo. Al final de estas etapas, los cultivos se trasladan al área de fermentación para realizar precultivos adicionales y el proceso de cultivo industrial. Los siguientes pasos de producción tienen lugar en el área de fermentación, hasta las etapas de microgránulos de cetrimida. A





continuación, los vasos de precipitación que contienen el microgránulo de ceftriaxona se trasladan por la esclusa de material y se llevan al edificio de almacenamiento o al de purificación.

#### 6.4.2 Flujo de elaboración del toxoide diftérico crudo

El 1<sup>er</sup> precultivo de la cepa de *Corynebacterium diphtheriae* se lleva a cabo en el área de precultivo. Al final de esta etapa, los cultivos se trasladan al área de fermentación para realizar el 2<sup>o</sup> y 3<sup>er</sup> precultivos y el proceso de cultivo industrial. Tras la detoxificación (realizada en el nivel 0 o el nivel 1), el toxoide diftérico crudo se traslada por la esclusa de material y se lleva al edificio de purificación.





## 7 Edificio V14 (Marcy l'Etoile)

El edificio V14 es un edificio de 3 plantas destinado a la elaboración de la proteína tetánica purificada (PTP) para el granel concentrado de polisacárido conjugado de *Haemophilus* y el toxoide tetánico crudo (CTT). Las áreas de elaboración se sitúan en el nivel 2.

La PTP y el CTT se elaboran en el edificio V14 como se muestra en la figura 2 y la figura 6, para las etapas de fermentación, purificación y detoxificación.

### 7.1 Clasificación de áreas del edificio V14

La clasificación de las áreas de producción del nivel 2 del edificio V14 se resume en la tabla 9.

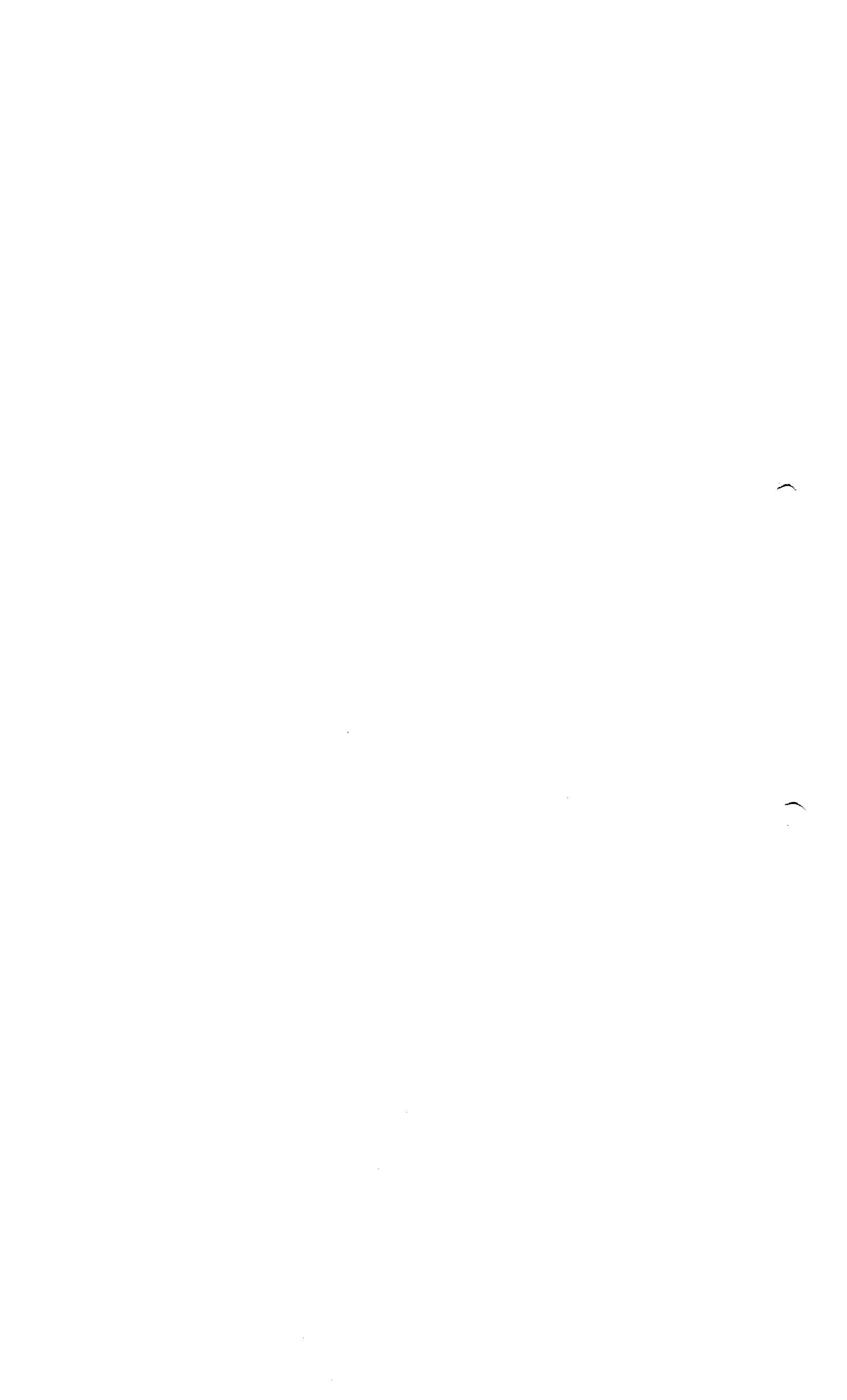
**Tabla 9: Clasificación de áreas del nivel 2 del edificio V14**

Área	Clasificación de áreas	Etapas del proceso
Área de precultivo	Clase C con campana de flujo laminar	Preparación del inóculo, subcultivo y 1 <sup>er</sup> y 2 <sup>o</sup> precultivos de <i>Clostridium tetani</i>
Área de fermentación	Clase C	Tercer precultivo y cultivo industrial de <i>Clostridium tetani</i> , lisis celular y cosecha de la toxina tetánica
Área de purificación	Clase C	Precipitación de la toxina tetánica para el proceso PTP Área de ajuste del volumen y tratamiento de la toxina tetánica para el proceso CTT
Área de detoxificación	Clase C	Detoxificación de la toxina tetánica purificada para el proceso PTP Detoxificación de la toxina tetánica para el proceso CTT
Área de transferencia	Clase C	Filtración de 0,22 µm en matraces y transferencia a la cámara fría para el proceso PTP Llenado del toxoide tetánico crudo para almacenamiento
Área de preparación del medio	Clase C	Preparación de los medios de cultivo

Por motivos de seguridad biológica, el área de fermentación se mantiene con presión negativa y con un nivel de contención de seguridad biológica 2.

### 7.2 Equipos principales del edificio V14

Los equipos de producción principales ubicados en el edificio V14 que se utilizan para la producción de la proteína tetánica purificada y del toxoide tetánico crudo y que están en contacto con el producto se detallan en la tabla 10 y tabla 11.



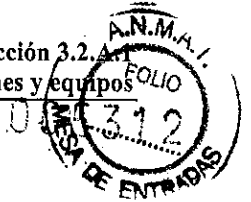


Tabla 10: Equipos principales del edificio V14 utilizados para la elaboración de PTP

Etapa del proceso	Equipos principales (en contacto con el producto)	Específico/ No específico	Descontaminación/Limpieza/ Esterilización
Preparación del inóculo de <i>Clostridium tetani</i> (en una campana de flujo laminar de clase A) y amplificación del cultivo	Matraces de precultivo Tanques de precultivo	Uso único Específico	Descontaminación térmica en autoclave Descontaminación térmica en autoclave Limpieza en máquina de lavado Esterilización en autoclave
	Prefermentadores	Específico	Descontaminación térmica mediante esterilización in situ Limpieza y esterilización in situ
Cultivo industrial y lisis celular de <i>Clostridium tetani</i>	Fermentadores	Específico	Descontaminación térmica mediante esterilización in situ Limpieza y esterilización in situ
	Tanque	Específico	Descontaminación térmica Limpieza y desinfección in situ
Cosecha de toxina tetánica	Centrífuga	Específico	Descontaminación con agente de descontaminación validado Limpieza in situ
	Sistema de ultrafiltración con cartuchos de ultrafiltración	Específico	Descontaminación química de los cartuchos de ultrafiltración. Descontaminación térmica de las plataformas Limpieza in situ
	Tanque de concentración	Específico	Descontaminación térmica Limpieza y desinfección in situ
Purificación de la toxina tetánica	Tanque de precipitación	Específico	Limpieza y desinfección in situ
	Plataforma de filtración con cartucho de filtración de carbón	Específico Uso único	Desinfección térmica / Limpieza in situ Desinfección en autoclave
	Rotor de la centrífuga	Específico	Limpieza y desinfección in situ
	Tanques de diafiltración	Específico	Desinfección térmica en autoclave Limpieza en máquina de lavado
	Cartucho de diafiltración	Uso único	Desinfección térmica en autoclave
Detoxificación de la toxina tetánica purificada	Plataforma de ultrafiltración	Específico	Desinfección térmica y limpieza in situ
	Filtro Cartucho	Uso único Específico	Desinfección térmica en autoclave Limpieza en máquina de lavado / desinfección en autoclave
	Tanque de detoxificación	Específico	Limpieza y desinfección utilizando CIP/SIP (limpieza y desinfección in situ)
Almacenamiento de la proteína tetánica purificada	Envases para almacenamiento	Específico	Limpieza en máquina de lavado Esterilización en autoclave

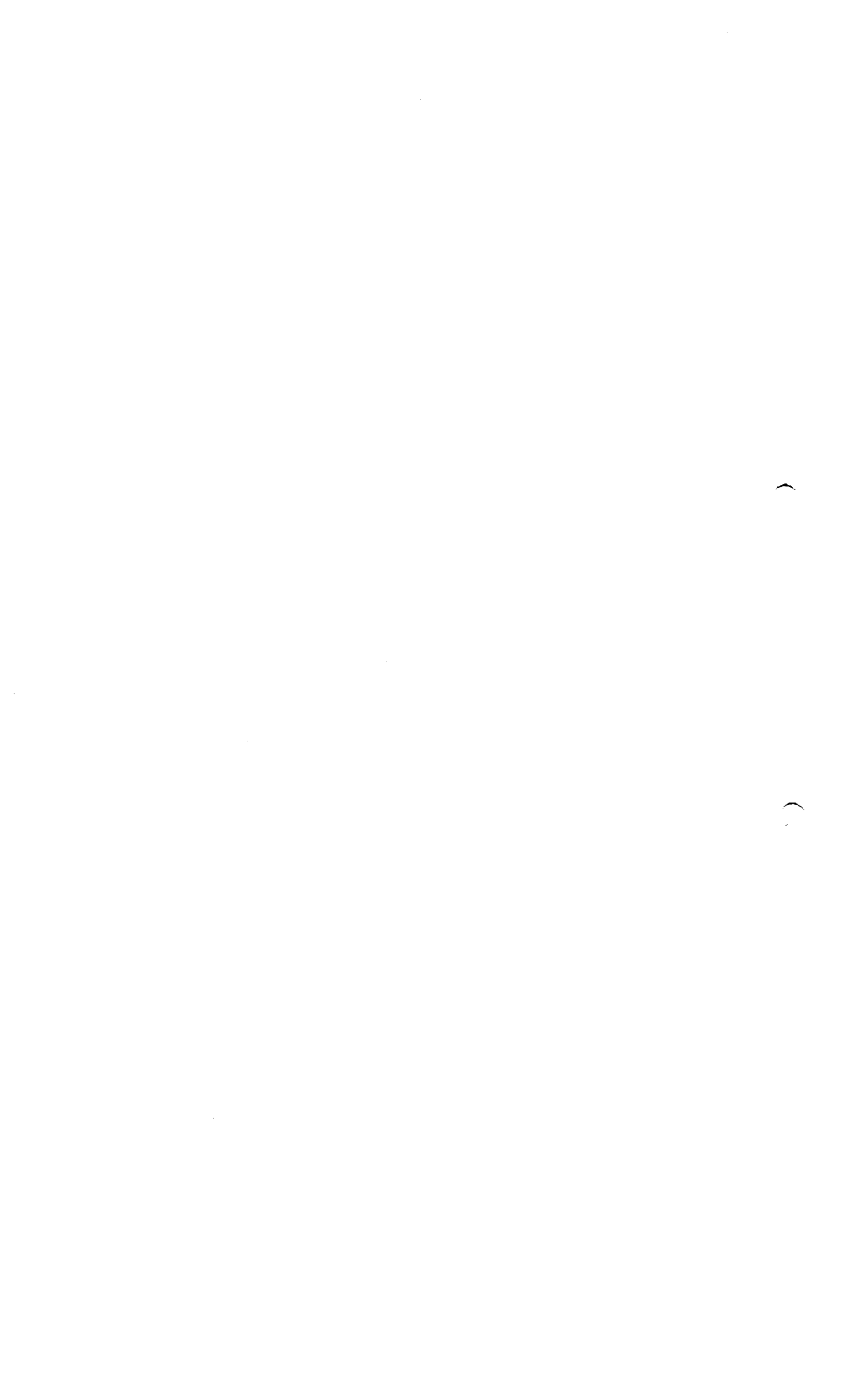
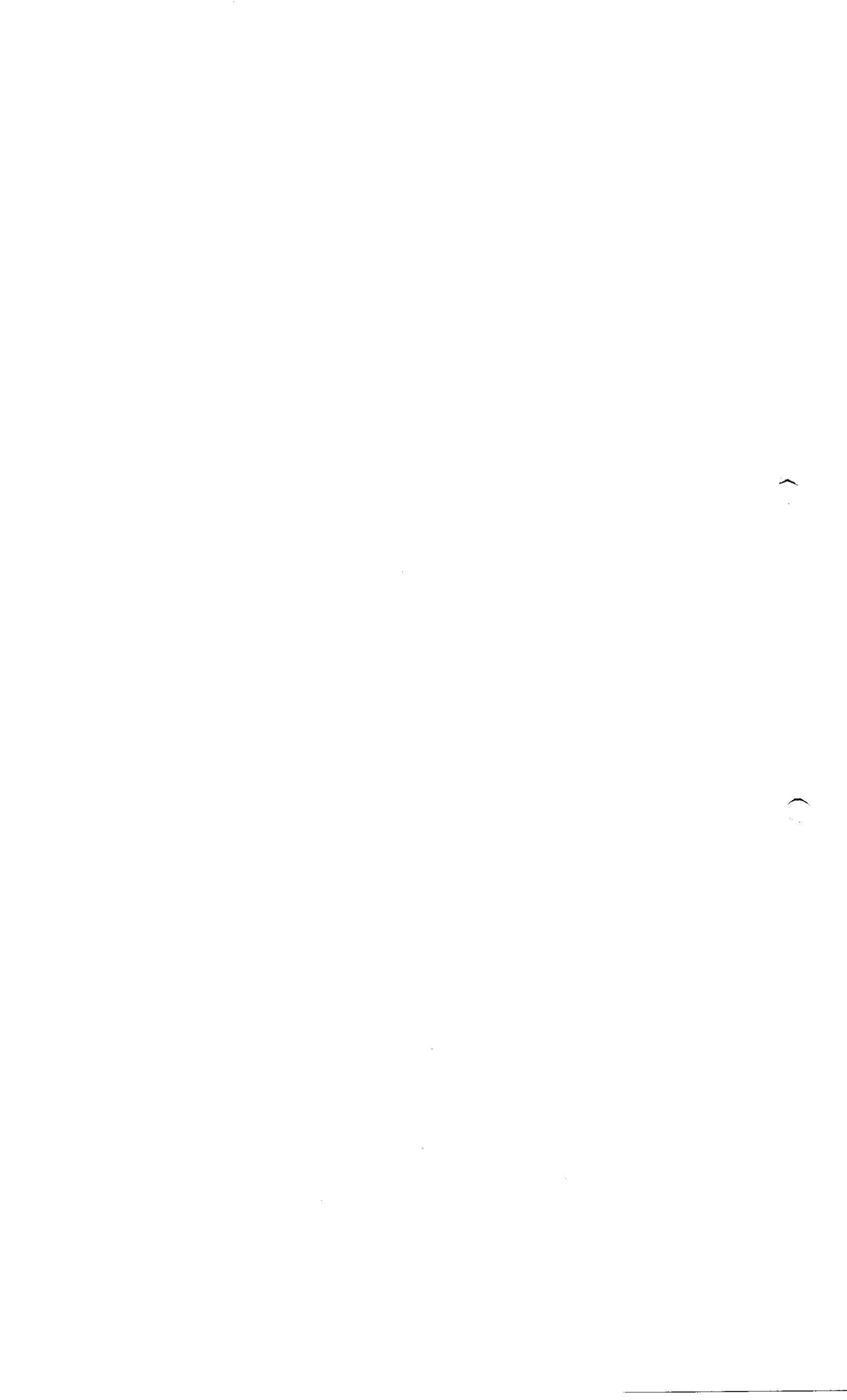




Tabla 11: Equipos principales del edificio V14 utilizados para la elaboración del toxoide tetánico crudo

Etapa del proceso	Equipos principales (en contacto con el producto)	Específico/ No específico	Descontaminación/Limpieza/ Esterilización
Preparación del inóculo de <i>Clostridium tetani</i> (bajo campana de flujo laminar de clase A) y amplificación del cultivo	Matraces de precultivo Tanques de precultivo	Uso único Específico	Descontaminación térmica en autoclave Descontaminación térmica en autoclave Limpieza en máquina de lavado Esterilización en autoclave
	Prefermentadores	Específico	Descontaminación térmica mediante esterilización in situ Limpieza y esterilización in situ
Cultivo industrial y lisis celular de <i>Clostridium tetani</i>	Fermentadores	Específico	Descontaminación térmica mediante esterilización in situ Limpieza y esterilización in situ
	Tanque	Específico	Descontaminación térmica Limpieza y desinfección in situ
Cosecha de toxina tetánica	Centrífuga	Específico	Descontaminación con agente de descontaminación validado Limpieza in situ
	Sistema de ultrafiltración con cartuchos de ultrafiltración	Específico	Descontaminación química de los cartuchos de ultrafiltración. Descontaminación térmica de las plataformas. Limpieza in situ
	Tanque de concentración	Específico	Descontaminación térmica Limpieza y desinfección in situ
Tratamiento de la toxina tetánica	Tanque de ultrafiltrado	Específico	Descontaminación térmica Limpieza in situ
	Cartucho de filtración	Uso único	Descontaminación térmica
	Tanque de ajuste del volumen y tratamiento (y adición de formaldehído)	Específico	Limpieza y desinfección in situ
Desintoxicación de la toxina tetánica	Tanque de detoxificación	Específico	Limpieza y desinfección utilizando CIP/SIP (limpieza y desinfección in situ)
Almacenamiento del toxoide tetánico crudo	Tanques	Específico	Limpieza y tratamiento con vapor a alta temperatura

Los procedimientos de limpieza y esterilización se resumen en el capítulo 3.





### 7.3 Servicios en el edificio V14

El nivel 2 del edificio V14 dispone de servicios para producir y distribuir agua purificada y vapor limpio. El edificio también dispone de suministro de aire comprimido y nitrógeno.

### 7.4 Descripción general de los patrones de flujo, edificio V14

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

Los residuos y los materiales sucios se retiran del área de elaboración a través de esclusas específicas.

La separación requerida por las BPM UE se asegura mediante reglas de tránsito específicas.

#### 7.4.1 Flujo de elaboración de la proteína tetánica purificada

Los medios de cultivo se preparan en un área de preparación de medios y luego se transfieren a tanques de precultivo para el segundo precultivo, a prefermentadores para el tercer precultivo y a fermentadores para el cultivo industrial a través de un conducto transmural.

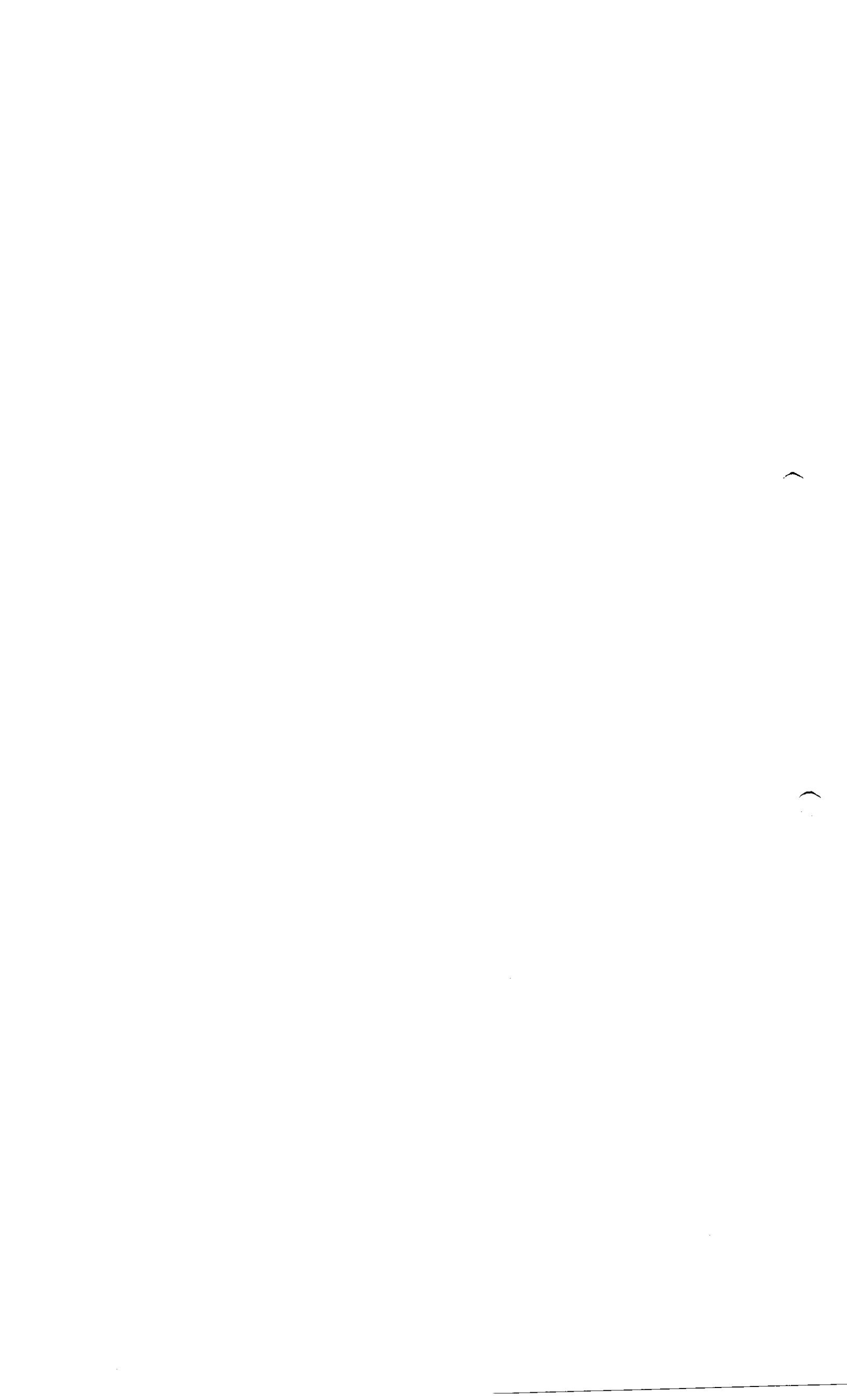
La preparación del inóculo de *Clostridium tetani*, el subcultivo y la primera y segunda etapas del precultivo se llevan a cabo en la sala de precultivo. Al final del segundo precultivo, el tanque se traslada al área de fermentación para inocular el prefermentador para el tercer precultivo. El prefermentador se conecta mediante tuberías al fermentador para el cultivo industrial. Al final del cultivo industrial, se realiza la lisis celular en un tanque específico y la cosecha se transfiere al área de purificación y luego al área de detoxificación a través de conductos.

Tras la detoxificación, los productos se filtran y transportan a la cámara fría por el área de transferencia.

#### 7.4.2 Flujo de elaboración del toxoide tetánico crudo

La preparación del inóculo del *Clostridium tetani*, el subcultivo y la primera y segunda etapas del precultivo se llevan a cabo en el local de precultivo. Al final del segundo precultivo, el tanque se traslada al área de fermentación para inocular el prefermentador para el tercer precultivo. El prefermentador se conecta a través de conductos al fermentador para el cultivo industrial. Al final del cultivo industrial, se realiza la lisis celular en un tanque específico y la cosecha se transfiere al área de purificación para el tratamiento/ajuste del volumen y luego al área de detoxificación a través de conductos.

Tras la detoxificación, el toxoide tetánico crudo se llena en un tanque en el área de transferencia antes de ser transportado a la cámara fría para su almacenamiento. A continuación, el tanque se traslada, a través de una esclusa, al edificio de purificación para el paso de purificación (producción de PTT).





## 8 Edificio V11 (Marcy l'Etoile)

El nivel 2 del edificio V11 es una instalación específica destinada a la preparación de antígenos de antígeno pertúsico acelular de dos componentes.

### 8.1 Clasificación de áreas

La clasificación de las áreas de producción del nivel 2 del edificio V11 se resume en la tabla 12.

Tabla 12: Clasificación de áreas del nivel 2 del edificio V11

Área	Clasificación de áreas	Etapas del proceso
Área de precultivo	Clase C con campana de flujo laminar	Recuperación de WSL y primer precultivo de <i>Bordetella pertussis</i>
Área de fermentación	Sin clasificar	2º, 3º y 4º precultivos, cultivo industrial de <i>Bordetella pertussis</i> y cosecha
Área de cosecha	Clase C	Trasvase a tanque móvil y adición de timerosal
Área de preparación del medio	Clase C	Área de preparación del medio

La presión positiva más alta se encuentra en el área de cosecha y en el área de preparación de medios.

### 8.2 Equipos principales

Los elementos más importantes del equipo de producción situado en el nivel 2 del edificio V11 que se utilizan para la producción del antígeno pertúsico acelular de dos componentes y que están en contacto con el producto se detallan en la Tabla 13.

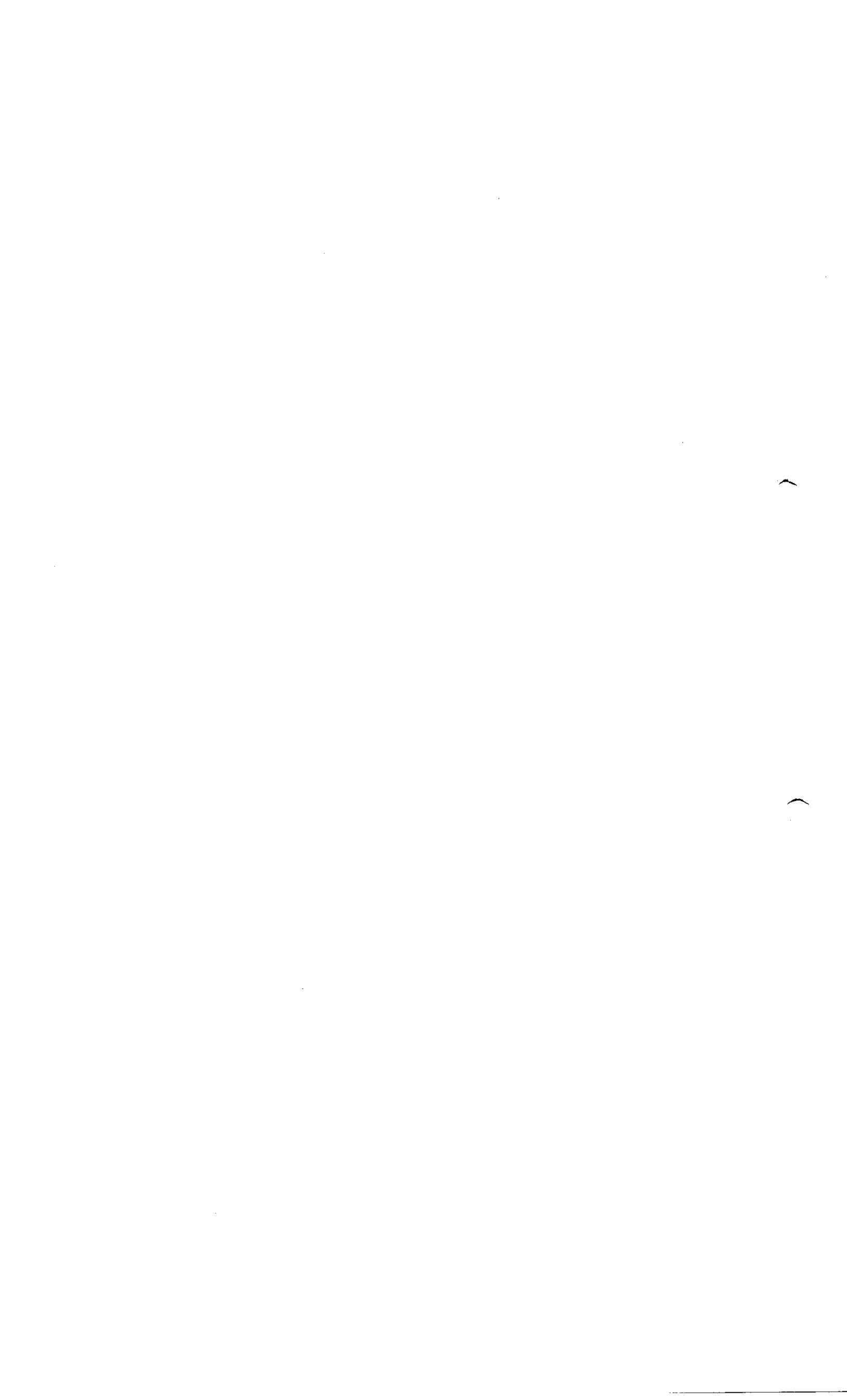


Tabla 13: equipos principales del nivel 2 del edificio V11

Etapa del proceso	Equipos principales (en contacto con el producto)	Específico/ No específico	Descontaminación/Limpieza/Esterilización
Precultivos de <i>Bordetella pertussis</i>	Pref fermentador	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Limpieza in situ y esterilización con vapor a alta temperatura
Cultivo industrial de <i>Bordetella pertussis</i>	Fermentador	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Limpieza in situ y esterilización con vapor a alta temperatura
Cosecha de la toxina pertúsica y de la FHA	Rotor de la ultracentrífuga	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Limpieza in situ y esterilización con vapor a alta temperatura
	Filtros	Uso único	Descontaminación con vapor a alta temperatura Esterilización con vapor a alta temperatura
	Cartucho de ultrafiltración	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Regeneración con hidróxido de sodio e hipoclorito de sodio
	Tanque de concentración	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Limpieza in situ y esterilización con vapor a alta temperatura
	Tanque móvil	Específico	Descontaminación con vapor a alta temperatura Limpieza en estación de lavado y esterilización con vapor a alta temperatura

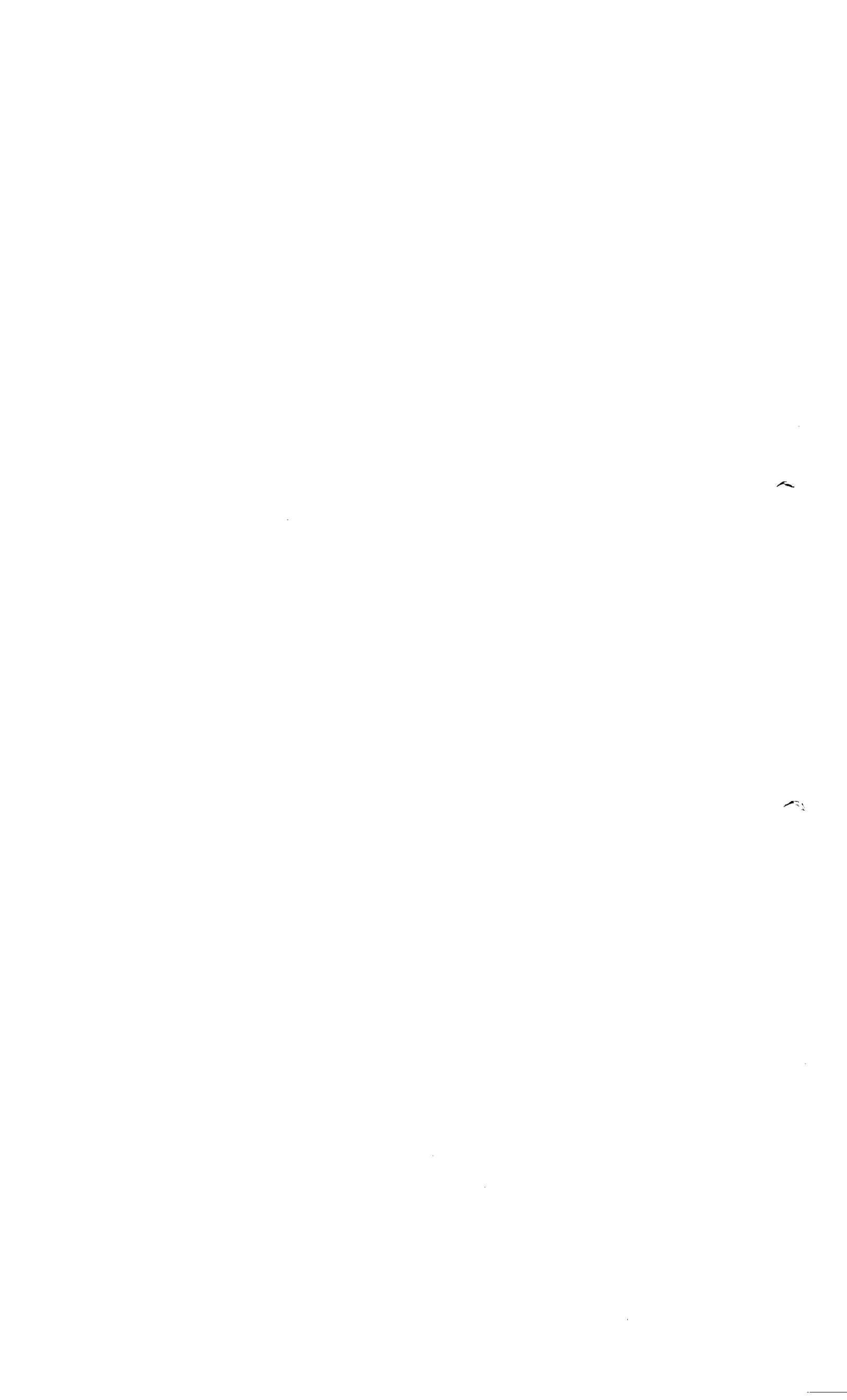
Los procedimientos de limpieza y esterilización se resumen en el capítulo 3.

### 8.3 Servicios

El nivel 2 del edificio V11 dispone de servicios para producir y distribuir agua purificada y vapor limpio.

### 8.4 Descripción general de los patrones de flujo

Las etapas de recuperación y primer precultivo de *Bordetella pertussis* se llevan a cabo en el área de precultivo. Al final del primer precultivo, las células se trasladan al área de fermentación donde se llevan a cabo las demás etapas de precultivo, el cultivo industrial y el paso de cosecha. Al final



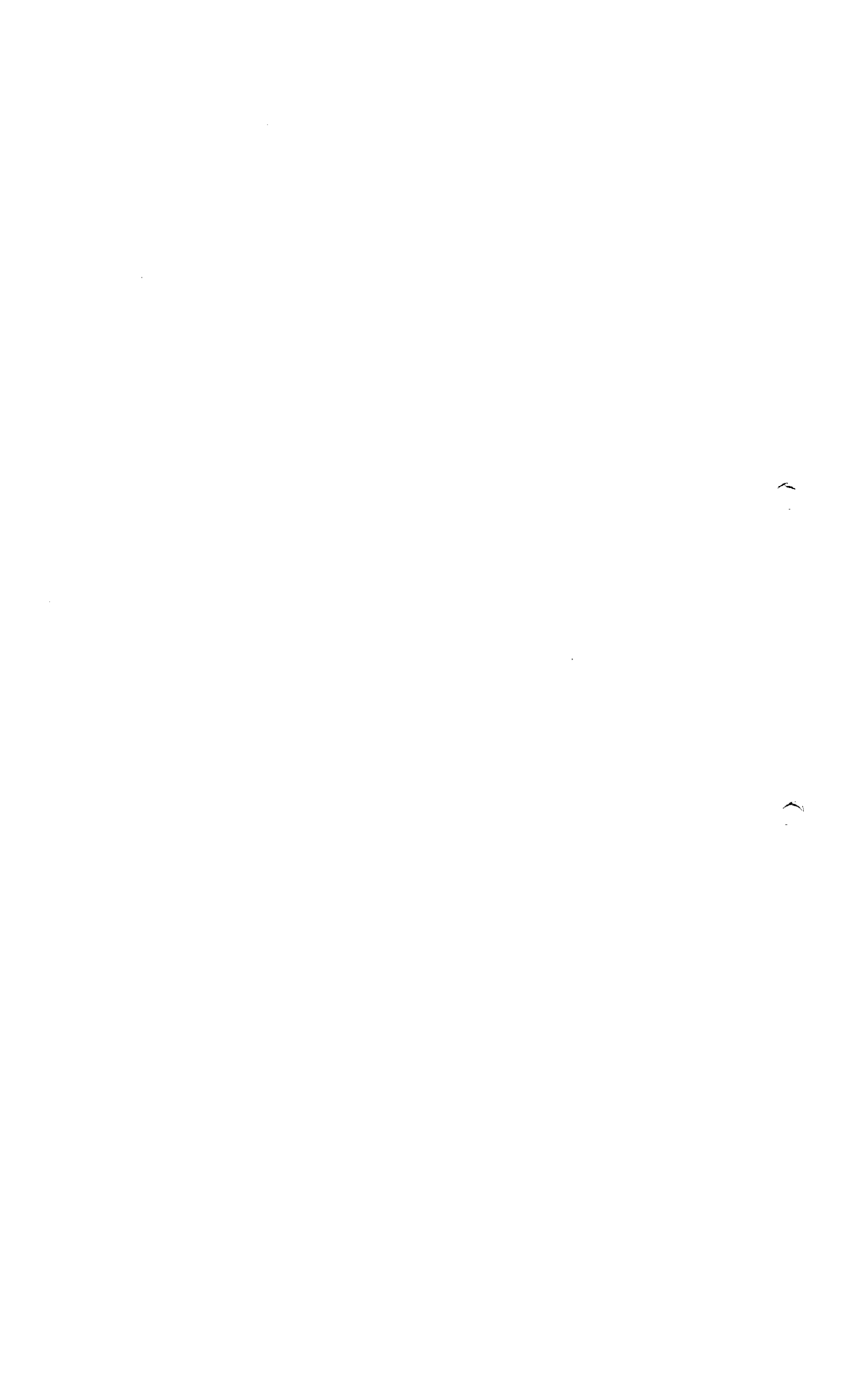


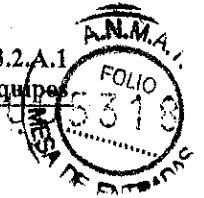
del paso de cosecha, el filtrado de cultivo concentrado se recolecta en tanques móviles del local de cosecha antes de agregar el timerosal y trasladarlo al edificio V12 para la purificación.

La entrada y salida de personal, materiales y equipos de las áreas de producción se realiza a través de esclusas específicas.

Los residuos se retiran del área de producción por el autoclave transmural.

La separación requerida por las BPM UE se asegura mediante reglas de tránsito específicas.





## 9 Edificio V12 (Marcy l'Etoile)

El edificio V12 es un edificio de dos plantas que incluye una instalación específica en el nivel 2 destinada a la preparación de los antígenos pertúsicos acelulares de 2 componentes.

### 9.1 Clasificación de áreas

La clasificación de las áreas de producción del nivel 2 del edificio V12 se resume en la tabla 12.

Tabla 14: Clasificación de áreas del nivel 2 del edificio V12

Área	Clasificación de áreas	Etapas del proceso
Área de purificación	Clase C	Purificación de la toxina pertúsica Purificación de FHA
Área de preparación del producto a granel	Clase C con cámara fría no clasificada	Solubilización de la toxina pertúsica Detoxificación de la toxina pertúsica Diafiltración, sonicación y filtración del toxoide pertúsico Adsorción del toxoide pertúsico purificado en solución Solubilización y filtración de la FHA purificada nativa y adsorción

La presión positiva más alta se encuentra en el área de adsorción.

### 9.2 Equipos principales

Los elementos más importantes del equipo de producción situado en el nivel 2 del edificio V12 que se utilizan para la producción de antígeno pertúsico acelular de dos componentes y que están en contacto con el producto se detallan en la tabla 15.

