

ANEXO II
PLIEGO DE ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

**Llenadora/ encasquilladora: 433-09862-0014 - EQ. DE PRODUCCION FARMACEUTICA;
EQUIPO LLENADORA Y ENCASQUILLADORA - TIPO AUTOMATICA**

Objetivo y normativas a cumplimentar

El presente llamado a licitación tiene por objeto la compra de una *máquina compacta de llenado continuo para viales integrada por estación de llenado, taponado y sellado de viales, diseñada y construida en conformidad con los estándares de buenas prácticas de fabricación* (BPF, en ingles cGMP): PICs GMP 2022 & anexes , EMA EUDRALEX VOL 4 part I and anexes 1 & 15 (versión 2022) ; FDA CFR 210-211, FDA CFR parte 11 electronic documents & signatures ; ANMAT 3602/2018 sus modificatorias y actualización a implementar, en discusión pública, 05 2023, sus normas modificatorias y complementarias, ANVISA RDC 658/ 2022 , ANVISA guía validación sistemas computarizados 2020, ISPE GAMP 5.

El equipo está destinado al dosificado aséptico de vacunas, con proceso de liofilización posterior al llenado y tapado, con destino de tratamiento médico y/o ensayos clínicos, en el marco del proyecto de beneficio de la salud de la población del INEVH-ANLIS, de característica de servicio a la Comunidad.

El proveedor debe acreditar la Gobernanza de su Integridad de datos de acuerdo a los principios Data Integrity WHO-FDA-PICs- y Gestión organizacional basada en Sistema de Calidad (ejemplo ISO 9001:2015). Aportar certificación de tenerla, en caso negativo, presentación de Manual de Calidad Institucional.

El equipo debe ser fabricado en el sitio de origen declarado por quien licite.

En caso de trabajar con Terceras partes y/o en filiales o sister companies, fuera del sitio declarado por quien se presente a licitación, el mismo debe ser declarado por escrito y aceptado por INEVH previo a la selección de adjudicatario.

Especificaciones Técnicas de los materiales a ser utilizados en la máquina

La línea presentada por el oferente debe tener disposición longitudinal con capacidad de procesar productos biológicos bajo estos requerimientos:

Características Viales:

- Tamaño de viales: 25 ml de vidrio borosilicato incoloro (cl) grado hidrolítico I
- Diámetro máximo del cuerpo: 29,5 mm $\pm$ 0.2mm
- Altura total máxima: 59 mm $\pm$ 0.50 mm
- Espesor de pared: 1,15 mm a 1.25 mm

Características tapones: de butilo y/o sus derivados que cumplan con las siguientes normativas:

- “USP <381> Elastomeric closures for injections”.
- European Pharmacopoeia (Ph. Eur.), Chapter 3.2.9: Rubber closures for containers for aqueous parenteral preparations, for powders and for freeze-dried powders”.
- USP <87> Biological reactivity tests in vitro”

Características precintos

- Realizados completamente en tipo Flip-Off de aluminio, con opción cuerpo y cubierta plástica de polipropileno inyectado que facilita la apertura, al ser removida por completo. Ambos componentes tapones y precintos, son perfectamente resistentes a la esterilización por autoclave.

Especificaciones Técnicas de la máquina

Producción neta ≥ 4000 viales por hora

Rendimiento $\geq 92\%$

Jornada de Trabajo: 1 turno equivalente a 8 horas

Materiales de construcción de la máquina

Los equipos deben estar diseñados de forma que puedan limpiarse y desinfectarse en forma segura y fácil de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura farmacéutica.

Las terminaciones de los equipos que no están en contacto con producto deben cumplir con el standard acero inoxidable 304, pulido sanitario, según Norma ASTM A-240/ASTM-A 666 y para componentes en contacto con producto, o, tal como válvulas, puntos de adquisición de datos como manómetros, puerto ingreso de sistema de calificación (sensores térmicos, PAO, etc.), punto de adquisición para partículas no viables y posición para determinación de partículas viables, otros, deberán estar contruidos en acero inoxidable 316L pulido sanitario. desengrasado, pasivado, pulido sanitario, según normativa ASTM A-240/ASTM-A 666 y sus equivalencias internacionales, con certificación de componentes trazable y tratamientos de desengrasado, pasivado, pulido sanitario y en caso de soldaduras en componentes sanitarios, certificado de soldadura, incluyendo: inspección visual, certificación del soldador, rugosidad, según normativas AWS B1.1, AWS QC-1/AWS D1/ASTM E329, o equivalentes ISO.

Deberá incluirse el suministro de los certificados de materiales para todos los componentes y conexiones.

Deberá incluirse la entrega del registro de soldadura y plano de diseño isométrico con las referencias de todos los puntos de soldadura, así como la certificación del operador de soldadura.

Flujo de materiales en la máquina

Los viales se deben cargar preservando la integridad, orden, evitando la caída de estos, con fines de ingreso a la llenadora.

La carga de la bandeja de viales debe poder realizarse por un solo operario.

Se deben incluir todos los accesorios necesarios como son alimentador vibratorio de tapones y alimentador de precintos de aluminio.

La descarga de los viales llenos y tapados también se debe realizar por un solo operario a través de una bandeja de descarga provista con el equipo, con fines de carga del liofilizador.

Una vez finalizado el proceso de liofilizado, cada bandeja descargada del liofilizador deberá ser cargada por un operario para ser dirigida a la estación de sellado con precintos y descargada por otro operario en el punto indicado anterior cómo ingreso de viales.

Instrumentación y control de la máquina

La máquina debe contar con sistema de coordinación y parada en caso de problema/ alarma crítica o ante accionamiento de botón parada de emergencia.

Los instrumentos en contacto con producto deben cumplir características cGMP: acero inoxidable 316L pulido sanitario.

Toda la máquina deberá ser controlada por controlador programable lógico y contar con sistema SCADA marca Siemens, Honeywell o similar, en todos los casos el sistema debe estar configurado con niveles de acceso con permiso (administrador general, supervisor, operador).

El/los sistemas electrónicos (PLC y SCADA) asociados a la máquina deben cumplir con FDA CFR parte 11 de Registros Electrónicos, EMA Eudralex Vol 4 parte 1 y sus anexos, en particular anexo 1 y 11, PICs GMP y sus anexos PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products) PE 009-16 2022. PICs PI 011-3 Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments. ANMAT 3602/2018. ANVISA Guia para Validação de Sistemas Computadorizados Guia nº 33/2020 – versão 1. ISPE GAMP 5 versión vigente.

La central de comando de la máquina debe contar con posibilidad de conexión a red LAN de INEVH y contar con puerto USB.

El índice de protección del gabinete deberá ser IP54 y fabricado de acuerdo con norma IEC 60204.

Debe incluir: elementos de protección, accionamientos, pulsadores de marcha, parada y reseteo solo con fines de recovery sistema a cargo del administrador (proveedor del equipo) con acceso en forma remota 24/7/365, a solicitud.

Pantalla táctil para la visualización de mensajes de aviso y/o alarmas para el operario y selecciones necesarias para la gestión de los formatos.

La opción de impresión por bluetooth del proceso, u otro sistema remoto de adquisición de datos, debe considerarse.

Parada de emergencia

El equipo debe contar con al menos un pulsador de parada de emergencia accesibles a los operadores para ser accionados por los mismos ante una situación de emergencia en la sala de llenado, ubicado de forma tal que el mismo no pueda ser accionado por error.

Especificaciones Técnicas Sistema HVAC asociado al equipo y condiciones de diseño de este

Debe estar diseñada con sistema oRABS (open restricted access barrier system).

El equipo debe ser cabinado con una altura tal que asegure un flujo unidireccional (UDAF) desde el equipo de flujo laminar existente en el INEVH hasta la zona de llenado, comprobable por prueba de humo (smoke test) y que permita conservar la clase ISO 5/Grado A, para dosificados asépticos.

El área de sellado con precintos debe permitir la minimización de generación de partículas, creando la continuidad del ambiente UDAF ISO 5/Grado A.

El equipo debe incluir 3 sondas isocinéticas para el monitoreo continuo de partículas no viables de acero inoxidable AISI 316L que permita conectarse a un muestreador (provisto por el INEVH), al ingreso a dosificación, base taponado, lateral pre sellado.

El equipo debe incluir, 3 sitios porta placas de acero inoxidable AISI 316L para muestreo microbiológico PASIVO y/o ACTIVO, según normativa vigente GMP EMA CCM (Eudralex vol. 4 Annex 1), que será conectado al muestreador microbiológico provisto por el INEVH.

Especificaciones Técnicas: Alarmas

El equipo debe contar con dos indicadores luminosos de tres colores tipo semáforo, indicando la condición de funcionamiento normal (verde), condición de alarma no crítica (amarilla) y condición de alarma crítica (rojo).

El panel debe indicar el mensaje de estado del equipo, con detalle de alarmas y mensajes, no limitado, pero incluyendo al menos:

- a. Dosificadora
 - i. Caída de presión de UDAF por debajo de los límites establecidos y aceptados
 - ii. Detención de contracorriente desde área dosificado
 - iii. Falta de carga de viales
 - iv. Exceso carga viales
 - v. Detención de estaciones aguas arriba
 - vi. Detención equipos aguas abajo
 - vii. Fuga de aire limpio por oRABS
- b. Tapadora
 - i. Caída de presión de UDAF por debajo de los límites establecidos y aceptados
 - ii. Falta de carga de viales
 - iii. Exceso carga viales
 - iv. Falta carga tapones
 - v. Tapón trabado en tobogán de abastecimiento
 - vi. Detención de estaciones aguas arriba
 - vii. Detención equipos aguas abajo
 - viii. Fuga de aire limpio por oRABS
- c. Precintadora
 - i. Caída de presión de UDAF por debajo de los límites establecidos y aceptados
 - ii. Falta de carga de viales
 - iii. Exceso carga viales
 - iv. Falta carga precintos
 - v. Precinto trabado en tobogán de abastecimiento
 - vi. Detención de estaciones aguas arriba
 - vii. Detención equipos aguas abajo
 - viii. Fuga de aire limpio por oRABS

Especificaciones Técnicas sobre Datos y parámetros

Los datos y parámetros solo se podrán leer a través de acceso OPERADOR, y modificar, estos últimos solo para acceso ADMINISTRADOR, MANTENIMIENTO y SUPERVISOR, desde un panel principal, que estará en la sala de llenado.

El idioma de estos debe ser en español y debe contar con usuarios y contraseñas para los distintos niveles: Operario, solo acceso a control (RUN, STOP, REINICIO OPERACIONES)

Supervisor, funciones operario y acceso a datos históricos.

Mantenimiento, funciones de parametrización, ajustes y resolución de fallas.

El nivel de Administrador se reserva para el proveedor del equipo, a los fines de lograr mejoras en su ciclo de vida útil.

Deberán estar visibles los datos de producción: contador total y parcial, contador de productos correctos, indicador de velocidad de producción, etc.

El sistema deberá cumplir con FDA CFR parte 11 de Registros Electrónicos, EMA Eudralex Vol 4 parte 1 y sus anexos, en particular anexo 1 y 11, PICs GMP y sus anexos PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products) PE 009-16 2022. PICs PI 011-3 Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments. ANMAT 3602/2018. ANVISA Guia para Validação de Sistemas Computadorizados Guia nº 33/2020 – versão 1. ISPE GAMP 5 version vigente y normativa PIC/S Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments, PI 041-1. WHO replaced this guidance in the Technical Report Series, No. 1033, 2021, with the "Guideline on data integrity"

Condiciones de entorno de instalación

A continuación, se detallan las dimensiones y condiciones del espacio donde está prevista la instalación de la máquina: ver plano 1.

Local: #2 LLENADO DE VIALES debajo de la campana de flujo laminar vertical.

Ancho: 2.92 m

Largo: 4.66 m

Altura: 2.30 m

Superficie total: 13.60 m²

Clase área: grado A / ISO 5 14644 versión vigente

Temperatura ambiente: 22 ± 2 °C

Humedad relativa: no superior a 60 %

Especificaciones particulares del equipo monoblock:

El equipo Monoblock debe permitir, a futuro, la recepción de viales de forma directa por medio de un túnel de despirogenado, que actúe en forma sincronizada con dosificadora monoblock sin modificación estructural sobre el Monoblock, asegurando que la temperatura del vial sea apta para su posterior llenado.

Se requiere diagrama de propuesta.

Diseño oRABS con alternativa de uso de guantes de alta resistencia.

El oferente deberá indicar y proponer, el sistema de verificación de desinfección/ integridad de los guantes previstos en el diseño o la estructura HVAC de los o RABS.

Contar con:

Al menos dos bombas peristálticas para el llenado, utilizando mangueras single-use a ser provistas por INEVH.

Inertización con Gas antes del llenado

Inertización con Gas después del llenado

Sistema de alimentación de los tapones de goma. Constituido por una tolva de alimentación vibradora construida en acero inoxidable AISI 316L y una guía de alimentación lineal vibrante. Debe incluir sensor de presencia de tapones.

Sistema de alimentación y precintado de los viales. Constituido por una tolva de alimentación vibradora construida en acero inoxidable AISI 316L y una guía de alimentación lineal vibrante. Debe incluir sensor de presencia de casquillos.

Sistema de alimentación de producto.

Compuesto por:

Tanque intermedio:

- de acero inoxidable AISI 316L de al menos 5 litros y rugosidad de la superficie <0.51 micras.
- Con filtro de venteo 0.22 μ descartable
- Sensor para medir nivel de líquido que mediante la acción de una válvula automática se abra o se cierre la alimentación del producto procedente del tanque principal
- Sistema de agitación incluido

Sistema de control de peso: Control pesado 100% vial vacío y lleno. En caso que el volumen no sea el adecuado, el software automáticamente debe realizar el ajuste en la unidad dosificadora.

Se requiere del oferente presente la opción de un modelo con sistema de movimientos críticos por servomotores para disminuir los gastos asociados a mantenimiento (ejemplo movimientos asociados al dosificado, taponado, precintado).

Nivel de ruido

El nivel de ruido generado durante la operación del equipo no excederá los 85 dBA desde una distancia de 1 metro del sistema y a una altura de 1,50 m del nivel del piso.

Puertos de validación y monitoreo de condiciones ambientales

- Línea de dosificado, taponado y precintado: ingreso para ensayo integridad de filtros por PAO, medición de velocidad /unidad filtrante, ensayo para verificar UDAF (niebla o similar). Tomas realizadas en acero inoxidable para colocación sondas isocinéticas para medida partículas no viables, porta placas para monitoreo microbiológico ambiental, ambos realizados en acero inoxidable 316L pulido sanitario y ubicados en estación dosificado, taponado y precintado en forma independiente en ambos casos.
- Prueba integridad y unidireccionalidad/velocidad UTA oRABS
- Prueba de desinfección e integridad guantes.

Información a ser enviada por el proveedor:

Energía eléctrica del equipo

Requiere ser estabilizada

Requiere UPS: el proveedor debe describir tipo y propuesta.

Consumo

Potencia aparente requerida:

Factor de potencia:

Aire comprimido (discriminar en aire comprimido calidad farmacéutica y calidad utilizable en movimientos neumáticos)

Presión de trabajo

Caudal requerido

Consumo estimado

Nitrógeno

Calidad: Medicinal

Tipo: Cilindro envasado

Presión requerida

Caudal requerido

Tipo conexión a red
Consumo estimado

El adjudicatario será responsable de realizar el conexionado de todos los servicios necesarios para el funcionamiento del equipo desde los límites de la sala de montaje hasta el equipo propiamente dicho, por lo que tendrá que proveer accesorios de conexionado, ventiladores de extracción, ductos y fichas de conexión como así también acoples para servicios de gases, reguladores, etc.

De los repuestos

El oferente deberá presentar en su oferta una lista de por lo menos un año de repuestos recomendados para el mantenimiento del equipo.

Del medio de transporte y el embalaje

El oferente deberá presentar un embalaje adecuado, con seguro a su cargo, para transporte terrestre y marítimo para evitar cualquier daño de los equipos.

De los materiales necesarios para el Proyecto

Para el desarrollo del Proyecto el INEVH ANLIS remitirá a la planta de fabricación de la máquina la totalidad de 5.000 kits compuestos por vial tamaño 25 ml tapones de butilo y precintos de aluminio, sin costo alguno para el adjudicatario.

No se enviará producto biológico, aceptando que las pruebas y ensayos necesarios para concretar el Proyecto será agua que cumpla calidad inyectable.

Pruebas FAT

Para el desarrollo de las pruebas FAT el INEVH ANLIS remitirá a la planta de fabricación de la máquina la totalidad de 25.000 kits compuestos por vial tamaño 25 ml, tapones de butilo y precintos de aluminio, sin costo alguno para el adjudicatario.

No se enviará producto biológico, aceptando que las pruebas para concretar el FAT será agua que cumpla calidad inyectable.

Los mismos serán utilizados por el adjudicatario para las pruebas preliminares que considere necesarias y para el desarrollo de las pruebas FAT en conjunto con personal del INEVH ANLIS.

Para el desarrollo de las FAT el adjudicatario deberá proveer el protocolo en blanco a ser aprobado por el Comprador INEVH ANLIS, y realizar el desarrollo de este en presencia de personal del INEVH ANLIS.

El adjudicatario debe incluir en la cotización el costo del traslado y alojamiento de dos personas del staff del INEVH hasta el lugar donde se desarrollarán las FAT (pasajes aéreos, hospedaje y traslados).

Todos los equipamientos deben ser puestos en marcha en el lugar de fabricación, simulando en lo más cercano posible el layout de instalación final en la planta del INEVH.

La prueba FAT debe contemplar la prueba de todos los sistemas de protección, control y al menos 30 minutos de la línea en producción contando el tiempo desde que en el extremo final se obtiene el primer vial, lleno, tapado y precintado.

Puesta en marcha, puesta en servicio y SAT

Las actividades de puesta en servicio incluyen el control de las interfaces externas, la evaluación de los resultados de instalación adecuados, la depuración de la máquina / línea y la evaluación de que se cumplen las condiciones del SAT.

Las actividades de SAT se realizan de acuerdo con el protocolo de SAT y la Estrategia de Calificación previamente aprobados, incluyendo todas las verificaciones funcionales acordadas y las pruebas funcionales.

Dichas actividades son planeadas y documentadas según el procedimiento estándar de la empresa.

Para proceder con la puesta en servicio y las actividades de SAT, es necesario que la línea haya sido instalada en su posición final con todos los servicios conectados. La condición ambiental debe satisfacer el requisito de calificaciones.

El precio cotizado deberá incluir todos los costos necesarios para que personal calificado por la empresa pueda realizar la puesta en marcha, ejecución de todas las pruebas requeridas y la capacitación del personal del INEVH sin costo alguno para este.

Actividades IQ y OQ

Las mismas consistirán en protocolos de prueba e informes de prueba en idioma español de acuerdo con la documentación estándar de la empresa. El precio cotizado deberá incluir todos los costos necesarios para que personal calificado por la empresa pueda realizar la ejecución de todas las pruebas requeridas en el INEVH sin costo alguno para este.

Otros Criterios Específicos Adicionales

Documentación

Entrega de Documentación definitiva de los equipos en idioma español e inglés en formato físico y electrónico, en todos los casos 3 copias.

- El proveedor deberá entregar con el equipo tres copias en original del manual de usuario, instalación y de mantenimiento (en idioma español e inglés), considerando en particular, pero no solo: Plan de Proyecto
- Gantt del Proyecto con relevamiento bimestral
- Especificación de requisitos de usuario
- Especificación de pre-instalación
- Especificaciones de diseño
- Prueba de Aceptación de Fábrica
- Manuales de Operador, Mantenimiento y Servicio
- Diagrama de Proceso e Instrumentación (P&ID)
- Listado de instrumentos
- Esquemas de control
- Planos de ensamblaje del panel de control
- Planos de Montaje de Equipos
- Lista de materiales

- Lista de repuestos
- Certificado de materiales
- Certificado de cumplimiento de normas
- Certificado de calificación de soldadores
- Sistema de conexión remoto
- Documentación de Todos los subsistemas provistos (Manuales de origen, mantenimiento y operación de los instrumentos/ sub sistemas del equipo del proveedor, ejemplo válvulas, sistemas de conexión, bombas, manómetros, filtros de alta eficiencia, guantes, otros)
- Una lista completa de lubricación y un programa de lubricación recomendado
- mantenimiento completo recomendado (intervalos de inspección regulares recomendados, puntos de desgaste, lista de piezas de repuesto recomendadas)
- Planos:
 - o De estructura
 - o De dimensiones
 - o De carga y descarga materiales
 - o De drenajes sanitarios solo en grado D/ISO 8
 - o De extracción
 - o Si aplica, por el peso, de preparación del piso
 - o De zonificación interna
 - o De flujo y diferenciales de presión HVAC
 - o De circuitos eléctricos incluyendo tipo de suministro eléctrico, ejemplo, línea estabilizada
 - o De circuitos electrónicos
 - o De servicios incluyendo los consumos/hora
 - o De servicios de internet
 - o Otros

El Proveedor deberá proporcionar un índice con el contenido de la documentación para la revisión preliminar.

El Proveedor deberá proporcionar la documentación que refleje la condición "tal como se construyó" con la entrega final.

Todos los documentos finales se enviarán con versión con cumplimiento de integridad de datos, que los identifiquen como documentos requeridos por contrato.

Todos los documentos y planos finales deberán reflejar la condición "tal como se construyó".

Todos los documentos deberán estar en idioma español y se suministrarán dos copias impresas y una versión electrónica proporcionada en formato Acrobat Reader (*.pdf).

Glosario

ALCOA: atribuible, legible, contemporáneo, original, preciso

ALCOA+: ALCOA y en adicional: completo, disponible, consistente, perdurable

ANLIS: Administración Nacional de Institutos y Laboratorios de Salud

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

CFR21: Code of Federal Regulation FDA que entiende sobre registros y firmas electrónicas.

cGMP: current Good Manufacturing Practices (versión actualizada y vigente de las BPF)

dba: unidad de nivel sonoro medido con un filtro previo que quita parte de las bajas y las muy altas frecuencias.

FAT: Factory Acceptance Test (test de aceptación en el proveedor, antes del despacho a INEVH)

ICH: International Conference of Harmonization
INEVH: Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas
ISPE: International Society of Pharmaceutical Engineers.
GAMP: Good Automatization Manufacturing Practices
UI/ml: unidades internacionales/ml
IQ: Installation Qualification, Calificación de la Instalación
OQ :Operational Qualification, Calificación de la Operación
RABS: Restricted Access Barrier System
SAT: Site Acceptance Test (test de aceptación en INEVH)
UDAF: Unidirectional Air Flow Pattern

Referencias Normativas

ANMAT 3602/2018, sus normas modificatorias y complementarias
ANVISA RDC N° 658, DE 30 DE MARÇO DE 2022 Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.
EMA EUDRALEX VOL 4 part I and annexes 1 (version 2022),15
ANVISA Guia nº 33, versão 1 , -2020, Guia para Validação de Sistemas Computadorizados
WHO TRS 961 Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products
WHO TRS 999 Annex 2 WHO good manufacturing practices for biological products
WHO TRS 1019 who-good-manufacturing-practices-guidelines-on-validation Annex3
WHO TRS 1033 anexos 1,2,3,4
FDA Part-11--Electronic-Records--Electronic-Signatures---Scope-and-Application
GOOD PRACTICES FOR DATA INTEGRITY PICS
GOOD PRACTICES FOR COMPUTERISED SYSTEMS PICS
GAMP 5 A Risk-based Approach to Compliant GxP Computerized Systems - ISPE
Annex 11 to the good manufacturing practices guide Computerized Systems GUI 0050 Health Canada