



## METODO DE FABRICACION

Pag 1 de 13

Edición fecha:  
30.03.99

Método nº

Sustituye/edición

**IQB-9302 0.75%**

Ampollas de 10 mL

Tamaño del lote

20.00 L

Nº de lote

Fecha de emisión

Caducidad

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

LABORATORIOS INIBSA, SA  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

FORMULA

Firmas/Fechas

CODIGO	DENOMINACION	Nº Control	Cantidad
FEx001	IQB-9302 HCl		150.00 g
100206-00	CLORURO SODICO (inyectables)		150.00 g
300061-00	Agua para inyección c.s.p.		20.00 L

Firma

Fecha



## METODO DE FABRICACION

Pag 2 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### PRELIMINARES

### FIRMAS/FECHAS

1. Comprobar que la zona de fabricación está limpia y libre de materiales que no sean necesarios para la actual fabricación.
2. Se debe usar el equipo y la maquinaria que se relacionan en esta guía. Cualquier cambio en el equipo a utilizar debe estar autorizado por el Jefe de Producción y justificado en este documento con una explicación del motivo del cambio.
3. Toda la maquinaria que interviene en este proceso debe poseer una etiqueta indicando el producto que se está fabricando, al igual que la Sala Blanca correspondiente de llenado. Dicha etiqueta, situada en el exterior, debe llevar el nombre del producto y el número del lote.
4. Comprobar que las ampollas recibidas son las adecuadas, con el número de lote y fecha de caducidad que se indica en este documento y anotarlo junto al número de control.

LOTE  
FECHA DE CADUCIDAD  
Nº AMPOLLAS  
Nº CONTROL

### Observaciones

Firma  
Fecha



## METODO DE FABRICACION

Pag 3 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### ESTERILIZACIÓN DE LAS AMPOLLAS

### FIRMAS/FECHAS

1. Las ampollas se colocan en cargadores específicos de acero inoxidable (220 por cargador) y estos a su vez en carros para estufa, según SOP nº 00-005IN.

Firma

Fecha

2. Cargar el horno según SOP nº 00-007IN y esterilizar las ampollas cerradas a 250°C durante 50 minutos.

Para ello, programar el ciclo nº 4 del horno según SOP nº: 00-014IN.

Se adjuntará a este documento la gráfica de esterilización.

Anotar:

Hora inicio ciclo:

Firma

Hora final ciclo:

Fecha

3. Sacar las ampollas por el interior de la zona aséptica según SOP N° 00-007IN.

Firma

Fecha

### Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 4 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### PREPARACION DE LA SOLUCION

### FIRMAS/FECHAS

1. Comprobar los pesos de las materias primas recibidas de la Sala de Pesadas. Anotar los números de control en la hoja de fórmula y adjuntar a este documento las etiquetas de pesada

Firma

Fecha

2. En un depósito de acero inoxidable de capacidad adecuada previamente sanitizado y equipado con agitación mecánica, se recoge agua para inyección a una temperatura entre 20 y 35° C hasta un volumen aproximado de 19 L.  
Anotar la hora de inicio de la preparación  
Rotular el recipiente con el nombre y el lote de la fabricación a realizar

Firma

Hora inicio preparación:

Fecha

3. Agitando el agua con agitador añadir por orden las siguientes materias primas y conformar con una cruz la casilla correspondiente:

Materia Prima	Tara	Conforme
150 g de cloruro sódico (inyectables)		
150 g de IQB-9302 clorhidrato		

Comprobar la total disolución de cada una de ellas antes de añadir la siguiente. Continuar agitando hasta total disolución

Firma

Fecha

4. Parar el agitador y enrasar a 20 L el volumen final con agua para inyección a temperatura ambiente. En caso de enrasar a peso (20.1 kg) se adjuntará la etiqueta a este documento

Firma

Fecha



## METODO DE FABRICACION

Pag 5 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### PREPARACION DE LA SOLUCION

### FIRMAS/FECHAS

5. Agitar un mínimo de 5 minutos y comprobar el pH de la solución

El pH debe estar comprendido entre 5.4 y 5.6

Ajustar si es necesario con hidróxido sódico 2 N.

Anotar las cantidades requeridas:

Volumen de hidróxido sódico añadido: mL

Firma

Lote

Fecha

pH

6. Tomar una muestra de 250 mL para Control Químico y una muestra de 100 mL en frasco estéril para Control Microbiológico

Firma

Fecha

### Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 6 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### FILTRACION DE LA SOLUCION

### FIRMAS/FECHAS

1. Mediante presión de nitrógeno (1 Kg aproximadamente) filtrar la solución a través de prefiltro PALL SLK7002U010ZO (poro de 1  $\mu$ m) y filtro PALL SLK7002NFZO (poro 0.2  $\mu$ m), según SOP nº 00-059IN.

2. Adjuntar los resultados del ensayo de integridad de los filtros antes y después de la filtración.

Anotar hora de inicio y final de la filtración.

Firma

Hora de inicio filtración:

Fecha

Hora final filtración:

3. Recoger el filtrado en Zona Aséptica mediante recipiente de vidrio Pyrex, previamente esterilizado y despirogenado en horno según SOP nº 00-14IN, programando el ciclo nº 0.

Firma

Fecha

4. Anotar incidencias o posibles problemas en la humectación de los filtros.

Evitar cualquier manipulación extraordinaria. Si se presenta algún problema, avisar rápidamente al Jefe correspondiente.

Firma

Fecha

### Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 7 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### LLENADO

### FIRMAS/FECHAS

1. Preparar la máquina MARZOCCHI con el formato de 10 mL y comprobar que no existen restos de materiales procedentes de otros lotes .

Firma

Fecha

2. Ajustar la máquina con los siguientes parámetros:

Dosis: 9.95 - 10.15 g

Firma

Altura: 96 - 98 mm

3. Llenar la solución filtrada según SOP nº 00-066IN.

Firma

4. Al inicio del proceso y cada 30 minutos tomar 6 unidades y realizar un control de dosificación según SOP nº 00-084IN.

Anotar el valor de la media:

HORA					
Dosis					
Altura					

En caso de encontrarse algún valor fuera de límites parar y avisar al técnico responsable, anotando cualquier acción tomada.

Firma

Fecha

Comprobar visualmente el cierre de las ampollas y la ausencia de partículas.

Anotar cualquier incidencia.

5.- Tomar una muestra de 15 ampollas del principio, mitad y final del proceso de llenado y enviar a Control Microbiológico para la determinación de carga microbiana en BULK.

Firma

Fecha



## METODO DE FABRICACION

Pag 8 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### LLENADO

### FIRMAS/FECHAS

6. Tomar una muestra de 2 ampollas del principio, mitad y final del proceso de llenado. Posteriormente, colocarlas en el punto frío del autoclave para su esterilización y determinación de pirógenos.

Firma

Fecha

Firma

Fecha

7. Proceder a la limpieza de las máquinas y de la sala según SOP nº 00-038XX.

8. Calcular el rendimiento:

Ampollas entregadas:

unidades

Firma

Ampollas llenas:

unidades

Fecha

Merma %:

%

Firma

### Observaciones

Firma

Fecha



## METODO DE FABRICACION

Pag 9 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### ESTERILIZADO

### FIRMAS/FECHAS

1. Las ampollas llenas se colocan en cargadores según SOP n° 00-005IN y se esterilizan, el mismo día del llenado, en autoclave a 121.0 °C durante 20 minutos, según SOP n° 00-015IN mediante ciclo n° 4. El valor de  $F_0$  no será inferior a 15.

Firma

Fecha

Anotar la hora de inicio y final del ciclo:

Hora inicio ciclo:

Hora final ciclo:

Adjuntar el registro del proceso de esterilizado.

2. Finalizada la esterilización se descarga el autoclave según SOP n° 00-005IN por la zona no estéril.

3. Tomar una muestra de 45 ampollas para el Control Microbiológico de los puntos fríos del autoclave, según SOP n° 00-090CB e identificarla. Tomar una muestra de 25 ampollas para el Control Químico e identificarla.

Firma

Fecha

### Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 10 de 13

Edición fecha: 30.03.99	<b>IQB-9302 0.75%</b>	Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

## CONTROLO ÓPTICO

## FIRMAS/FECHAS

1. Revisar las ampollas llenas de forma automática con máquina de control óptico BREVETTI ATM-18, según SOP n° 00-114IN

Firma

Fecha

Adjuntar el registro de la máquina de control óptico.

2. Colocar las ampollas aptas en bandejas y etiquetar estas con los datos siguientes: producto, fecha, lote y caducidad.

Firma

## Fechas

3. Separar e identificar claramente las ampollas no aptas que contengan cualquier partícula visible, vidrio, fibra, etc. Introducirlas en una caja que tenga una etiqueta con la leyenda **"PARA DESTRUIR"**.

Firma

## Fechas

#### 4 Calcular el rendimiento:

Firma

Fecha

5. Guardar el lote en cuarentena en espera de su envasado.

Firma

Fecha

## Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 11 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

### RENDIMIENTO TOTAL

### FIRMAS/FECHAS

A) Ampollas teóricas: 2.000 unidades

Firma

B) Ampollas reales: unidades

Fecha

C) Merma %: %

Rendimiento:  $\frac{B}{A} \times 100$

Límites: 90-100% (cualquier desviación será documentada).

### Observaciones

SOLO PARA INVESTIGACION CLINICA

	<b>METODO DE FABRICACION</b>	Pag 12 de 13
Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Redactado por:	Verificado por:	Aprobado por:
----------------	-----------------	---------------

## ETIQUETADO

## FIRMAS/FECHAS

1. Etiquetar las ampollas con etiquetas autoadhesivas que contengan la siguiente información:

Manufacturer: Laboratorios INIBSA

Test Substance: (X, letra generada al azar mediante un programa de randomizado, comprobando que X no ha sido previamente empleado para identificar otra fabricación) in sterile and pyrogen free saline

Volume: 10 mL

Lot number:

Expiration date: (6 meses a partir de la fecha de fabricación)

Expiration date delayed to: (a rellenar a medida que se generen datos de estabilidad)

**- ONLY POR CLINICAL INVESTIGATION -**

Firma

Fecha

2. Envasar las ampollas en cajas de 20 unidades.

3. Etiquetar las cajas de la forma siguiente:

Manufacturer: Laboratorios INIBSA

Content: 20 ampoules of 10 mL of test substance X

Analytical data: Content: Pass Test

Firma

Sterility: Pass Test

Fecha

Pyrogen: Pass Test

4. Enviar al Project Manager la siguiente información:

Firma

a) Información sobre el lote.

Fecha

b) Identificación de la sustancia (identidad de X).

c) Certificado de análisis (no codificado).

## Observaciones



## METODO DE FABRICACION

Pag 13 de 13

Edición fecha: 30.03.99		Método nº
Sustituye/edición	Ampollas de 10 mL	Tamaño del lote 20.00 L
Nº de lote		Fecha de emisión
Caducidad		

Firma/Fecha	Firma/Fecha	Firma/Fecha	Firma/Fecha
J.Producción	D.Producción	C. Calidad	G. Calidad

PRODUCCION  
Santiago Martín  
Fecha:

DESARROLLADO POR:  
Mercé Pujol  
Fecha

CONTROL DE CALIDAD  
Emiliano Rodríguez  
Fecha:

GESTION DE CALIDAD  
Marta Francitorra  
Fecha:

DIRECTOR TÉCNICO  
Ramón Roca  
Fecha:

DIRECTOR DE PROYECTO  
Alvaro Galiano  
Fecha: