



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**ESPECIALIZACIÓN EN FARMACIA INDUSTRIAL**  
**(PROCESOS FARMACÉUTICOS)**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**



**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO**  
**PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**  
**ESPECIALISTA EN FARMACIA INDUSTRIAL (PROCESOS FARMACÉUTICOS)**

**PRESENTA:**  
**LUIS ANTONIO REYES MARTÍNEZ**

**TUTOR**  
**Q.F.B LAURA ISABEL GONZÁLEZ ZALAPA**

**CIUDAD DE MÉXICO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	2 de 64



### AUTORIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Este reporte de validación de proceso ha sido elaborado, revisado y autorizado por las siguientes personas para su emisión.

FIRMAS DE APROBACIÓN			
Elaboró	Nombre: Q.F.B. Luis Antonio Reyes Martinez	Fecha:	Firma:
	Nombre: Dr Vicente Jesús Hernández Abad Presidente	Fecha:	Firma:
Revisó y Autorizó	Nombre: Q.F.B. Humberto Daniel Rodríguez Gaspar Vocal I	Fecha:	Firma:
	Nombre: Q.F.B. Laura Isabel González Zalapa Secretario	Fecha:	Firma:
	Nombre: Dra. Elizabeth Guadalupe Sánchez González Puesto: Suplente	Fecha:	Firma:
	Nombre: Mtra Cynthia Espinosa Contreras Suplente	Fecha:	Firma:



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	3 de 64

## CONTENIDO

1. OBJETIVO .....	4
2. ALCANCE .....	4
3. REVALIDACIÓN .....	4
4. RESULTADOS.....	4
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	41
6. RESULTADOS ANALÍTICOS .....	51
7. NO CONFORMIDADES .....	63
8. CONTROL DE CAMBIOS.....	63
9. CONCLUSIONES .....	63
10. DICTAMEN DEL PROCESO .....	64
11. REFERENCIAS .....	64
12. HISTORIAL DE CAMBIOS .....	64
13. ANEXOS .....	64

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	4 de 64

## 1. OBJETIVO

Demostrar que la simulación de proceso de llenado aséptico para frasco vial de 100.0 mL en la llenadora de viales, a un volumen de dosificado de 30.0 mg/mL, realizado bajo condiciones normales de trabajo e incorporando actividades o condiciones que proyecten el "Peor Caso" posible dentro de una fabricación rutinaria y sean retardoras para las operaciones asépticas, genera resultados confiables y consistentes para cumplir con los criterios de aceptación establecidos en la NOM-059-SSA1-2015 "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos" y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13ª Edición.

## 2. ALCANCE

El presente reporte aplica para la validación de la simulación de llenado aséptico para frasco vial de 100.0 mL, a un volumen de llenado de 30.0 mg/mL, mediante el seguimiento de 3 lotes consecutivos, utilizando como medio de cultivo Caldo Soya Trypticaseína. El proceso que comprende las fases de: I. Surtido de materias primas, II. Lavado y esterilización de materiales, III. Producción de granel, IV. Filtración de granel, llenado y accesorios, V. Surtido de insumos de empaque primario, VI. Lavado y despirogenización de frascos, VII. Dosificado y taponado, VIII. Liofilización, IX. Engargolado y limpieza, X. Revisión de frascos y XI. Revisión de frascos incubación, para un tamaño de lote de 1,400 frascos.

## 3. REVALIDACIÓN

La verificación del proceso de simulación de llenado aséptico frasco vial de 100.0 mL se realizará en un período de al menos cada 6 meses después de su validación, o cuando existan algunos cambios, como los que a continuación se indican:

- ✓ Modificaciones en instalaciones.
- ✓ Modificaciones en el equipo o línea de proceso para fabricar un producto estéril.

Lo anterior debe estar documentado en un control de cambios, de acuerdo con el procedimiento de Control de cambios

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Pre-requisitos

- Verificación de estatus de calificación de áreas y sistemas críticos.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico frasco vial de 100.0 mL, se verificó que las áreas y los sistemas críticos utilizados en las etapas de fabricación se encuentren con calificación vigente.

**Tabla 1.** Calificación de áreas y sistemas críticos.

Áreas y/o Sistemas Críticos	Reporte de calificación de Diseño,	Dictamen del Reporte	Resultado
Áreas	Reporte de calificación de Diseño, Instalación y Operación del área de inyectables.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de Diseño, Instalación y Operación del área de muestreo y pesado.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de Diseño, Instalación y Operación del área de Acondicionamiento.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Sistemas Críticos	Reporte de calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño del Sistema HVAC del Área de Inyectables.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño del Sistema HVAC del área de Muestreo y Pesado.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Sistemas Críticos	Reporte de calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño del Sistema HVAC del área de Acondicionamiento.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	5 de 64

Áreas y/o Sistemas Críticos	Reporte de calificación de Diseño,	Dictamen del Reporte	Resultado
	Reporte de calificación de Desempeño del Sistema de Agua Para la Fabricación de Inyectables Fase III.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de aire comprimido.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño del Sistema de Generación y Distribución de Vapor Puro (PS).	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
	Reporte de calificación de desempeño del Sistema de Agua Purificada Fase III.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>

- Verificación de estatus de calificación de equipos.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico frasco vial de 100.0 mL, se verificó que los equipos empleados durante el proceso cuenten con calificación vigente.

**Tabla 2. Calificación de equipos.**

Equipos		
Nombre de documento	Dictamen del Reporte	Vigencia
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de la Autoclave	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de la Lavadora de frasco	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño del Túnel de despirogenización	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de la Llenadora de viales	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño del Liofilizador	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de la Engargoladora de frasco vial	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>
Reporte de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño de las cámaras de contraste.	<b>CUMPLE</b>	<b>VIGENTE</b>

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	6 de 64

- Verificación de estatus de calibración de instrumentos.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico frasco vial de 100.0 mL, se verificó que los instrumentos empleados durante el proceso cuenten con calibración vigente.

**Tabla 3. Calibración de instrumentos.**

Fase	Nombre del instrumento	Código	Calibración			Resultado
			Fecha de calibración	Fecha de Vigencia	No. Informe	
Surtido de materias primas	Manómetro de presión diferencial	MAN/087	Nov-22	Nov-23	P228/11	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN/090	Nov-22	Nov-23	P231/22	CUMPLE
	Balanza Electrónica	BAL/009	Abr-22	Abr-23	M005/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/313	Jun-22	Jun-23	22-2525	CUMPLE
Lavado y esterilización de materiales	Manómetro de presión diferencial	MAN/400	Abr-22	Abr-23	P080/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN/401	Abr-22	Abr-23	P081/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN/003	Abr-22	Abr-23	P094/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/ 287	Abr-22	Abr-23	22-0190	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU /298	Abr-22	Abr-23	22-1978	CUMPLE
	Equipo para pruebas de integridad de filtros	EQU-019	May-22	May-23	033-22	CUMPLE
Preparación de granel	Manómetro de presión diferencial	MAN/005	Abr-22	Abr-23	P096/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN/340	Abr-22	Abr-23	P099/22	CUMPLE
	Manómetro	MAN/504	Ago-22	Ago-23	P187/22	CUMPLE
	Manómetro	MAN/634	Oct-22	Oct-23	P218/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/284	Ene-22	Ene-23	CAL 22-0131	CUMPLE
	Termómetro	TER/119	Jul-22	Jul-23	CAL-22-3272	CUMPLE
	Potenciómetro	EQ-047	Sep-22	Sep-23	6-0528	CUMPLE
Filtración de granel	Manómetro de presión diferencial	MAN/012	Abr-22	Abr-23	P103/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN /610	Abr-22	Abr-23	P091/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/222	Ene-22	Ene-23	22-0188	CUMPLE
Surtido de insumos de empaque primario	Manómetro de presión diferencial	MAN/088	NOV-22	Nov-23	P229/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN /089	Nov-22	Nov-23	P230/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/326	Jun-22	Jun-23	22-2538	CUMPLE

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	7 de 64

Fase	Nombre del instrumento	Código	Calibración			Resultado
			Fecha de calibración	Fecha de Vigencia	No. Informe	
	Bascula Electrónica	BAS/006	Abr-22	Abr-23	M007/22	CUMPLE
Dosificado y taponado	Balanza Electrónica	BAL/043	Feb-22	Feb-23	M001/22	CUMPLE
	Contador de partículas	EQ- 036	Ago-22	Ago-23	2.08.31.2022	CUMPLE
Liofilización	Sensor de Temperatura	EQ_T01	Dic-22	Dic-23	527-2022	CUMPLE
	Sensor de Temperatura	EQ-T02	Dic-22	Dic-23	528-2022	CUMPLE
	Sensor de Temperatura	EQ_T03	Dic-22	Dic-23	529-2022	CUMPLE
	Sensor de Temperatura	EQ_T04	Dic-22	Dic-23	530-2022	CUMPLE
Engargolado y limpieza	Manómetro de presión diferencial	MAN/014	Abr-22	Abr-23	P105/22	CUMPLE
	Manómetro de presión diferencial	MAN /406	Abr-22	Abr-23	P086/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/299	May-22	May-23	22-2260	CUMPLE
Revisión de frascos	Manómetro de presión diferencial	MAN/356	Ene-22	Ene-23	P003/22	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/311	May-22	May-23	22-2273	CUMPLE
	Termohigrómetro digital	THU/312	May-22	May-23	22-2274	CUMPLE

➤ Verificación de la capacitación y/o calificación del personal.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL (frasco vial de 100.0 mL), se verificó que el personal involucrado en las fases se encuentre capacitado y/o calificado en las actividades que realiza.

**Tabla 4. Capacitación y/o calificación de personal.**

Procedimiento Normalizado de Operación	Cumple
Surtido de insumos	Personal Capacitado
Operación y limpieza de balanza	Personal Capacitado
Identificación de áreas, materiales, equipos y procesos en las diferentes etapas de fabricación	Personal Capacitado
Despeje de áreas de producción de	Personal Capacitado
Equipo de seguridad del personal de producción	Personal Capacitado
Lectura de presión diferencial	Personal Capacitado
Registro de temperatura y humedad relativa	Personal Capacitado
Ingreso y egreso de personal a planta productiva y áreas de fabricación	Personal Capacitado
Plan de contingencias	Personal Capacitado
Cálculo de rendimientos en órdenes e instrucciones de producción y acondicionamiento	Personal Capacitado
Ingreso, técnica de vestido y comportamiento para área aséptica	Personal Capacitado



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	8 de 64

Procedimiento Normalizado de Operación	Cumple
Operación y limpieza de los tanques de presurización	Personal Capacitado
Proceso de filtración	Personal Capacitado
Prueba de hermeticidad	Personal Capacitado
Control de llenado	Personal Capacitado
Operación y limpieza de la autoclave	Personal Capacitado
Operación, limpieza, sanitización y esterilización del liofilizador	Personal Capacitado
Operación y limpieza de la lavadora de frasco vial	Personal Capacitado
Proceso de llenado de soluciones y suspensiones estériles	Personal Capacitado
Operación, limpieza y sanitización del equipo de pruebas de integridad	Personal Capacitado
Operación, limpieza y sanitización del tanque de fabricación	Personal Capacitado
Operación y limpieza del túnel de despirogenización	Personal Capacitado
Esterilización y prueba de integridad a cápsulas de filtración	Personal Capacitado
Lavado, preparación y esterilización de materiales y accesorios	Personal Capacitado
Flujos de procesos de inyectables	Personal Capacitado
Operación y limpieza de la engargoladora	Personal Capacitado
Operación y limpieza del potenciómetro	Personal Capacitado
Operación, limpieza y sanitización del contador de partículas	Personal Capacitado
Inactivación y limpieza del frasco vial	Personal Capacitado
Inspección visual de productos inyectables	Personal Capacitado
Operación y limpieza de la llenadora/cerradora	Personal Capacitado
Muestreo de producto	Personal Capacitado
Inspección en el proceso de producción de soluciones inyectables y productos liofilizados	Personal Capacitado
Liberación de áreas de planta	Personal Capacitado
Muestreo de producto	Personal Capacitado
Monitoreo ambiental, superficies y personal de área de inyectables	Personal Capacitado
Limites microbianos	Personal Capacitado
Operación y limpieza de las cámaras de contraste	Personal Capacitado
Prueba de esterilidad	Personal Capacitado
Muestreo y análisis fisicoquímico de agua potable, agua desmineralizada, agua purificada y agua grado inyectable	Personal Capacitado

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	9 de 64

➤ Verificación de la calificación de proveedores.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL (frasco vial de 100.0 mL), se verificó que los proveedores de las materias primas y material de envase primario empleadas, se encuentren calificados

**Tabla 5. Calificación de proveedores.**

Materia prima / Empaque primario	Proveedor	Resultado
Caldo Soya Trypticaseína	<b>DIBICO S.A. DE C.V.</b>	<b>CUMPLE</b>
Ácido Clorhídrico	<b>AVANTOR PERFORMANCE MATERIALS S.A. DE C.V.</b>	<b>CUMPLE</b>
Hidróxido de Sodio	<b>ALKIMIA DISTRIBUIDORA LUNA S.A. DE C.V.</b>	<b>CUMPLE</b>
Frasco vial 100 mL, moldeado, vidrio tipo I, incoloro, boca 20 mm	<b>GLOBAL FUNTES S.A. DE C.V.</b>	<b>CUMPLE</b>
Tapón tipo liofilizado de bromobutilo color gris 20 mm, ultraclean	<b>APTAR PHARMA</b>	<b>CUMPLE</b>
Sello aluminio 20 mm, centro desprendible color amarillo	<b>THE WEST COMPANY MEXICO S.A. DE C.V.</b>	<b>CUMPLE</b>

➤ Verificación de promoción de crecimiento a medio de cultivo.

Previo a la ejecución, se verificó que el medio de cultivo (Caldo Soya Trypticaseína) cumpla con la prueba de promoción de crecimiento realizada por parte de laboratorio de control microbiológico.

**Tabla 6. Promoción de crecimiento.**

Determinación	Microorganismo	Resultado	
		MP- -004	MP -005
1. Promoción de crecimiento	<b>S. aureus</b> ATCC: 6538	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
	<b>P. aeruginosa</b> ATCC: 9027	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
	<b>B. subtilis</b> ATCC: 6633	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
	<b>A. brasiliensis</b> ATCC: 16404	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
	<b>C. albicans</b> ATCC: 10231	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
	<b>C. sporogenes</b> ATCC: 19404	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>

➤ Verificación de liberación de materia prima y empaque primario.

Previo a la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL (frasco vial de 100.0 mL), se verificó que la materia prima y materiales de envase primario empleados durante el proceso cuenten con certificado de proveedor y análisis o re análisis por parte de laboratorios de control de calidad los cuales deben de contar con dictamen de aprobatorio para poder ser utilizados.

**Tabla 7. Liberación de materia prima.**

Nombre de la materia prima	Dictamen	Fecha de autorización
Caldo Soya Trypticaseína	<b>CUMPLE</b>	<b>17-Ene-23</b>
	<b>CUMPLE</b>	<b>17-Ene-23</b>
Ácido Clorhídrico	<b>CUMPLE</b>	<b>30-Nov-22</b>
Hidróxido de Sodio	<b>CUMPLE</b>	<b>05-Oct-21</b>

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	10 de 64

**Tabla 8. Liberación de material de empaque.**

Nombre de material de empaque	DICTAMEN	Fecha de autorización
Frasco vial 100 mL, moldeado, vidrio tipo I, incoloro, boca 20 mm	<b>CUMPLE</b>	<b>28-Nov-17</b>
Tapón tipo liofilizado de bromobutilo color gris 20 mm, ultraclean	<b>CUMPLE</b>	<b>12-Ene-22</b>
Sello aluminio 20 mm, centro desprendible color amarillo	<b>CUMPLE</b>	<b>29-Jul-20</b>

#### 4.2. Calificación de desempeño del proceso.

- Verificación de las fases del proceso, criterios de aceptación y pruebas a realizar durante el proceso.

La verificación del proceso de simulación de llenado aséptico (frasco vial de 100.0 mL) en presentación de 30.0 mg/mL, se realizó con el lote de estudio LS23001, LS23002 y LS23003 tomando como referencia las instrucciones de producción.

#### **Fase I: Surtido de materias primas**

Las operaciones de surtido se realizaron con base a lo descrito en la orden de producción, se verificó que las materias primas y los materiales, se encontraran aprobados por el área de Control de Calidad, que los instrumentos utilizados en el surtido se encontraran calibrados y que el personal que realiza la actividad de surtido, se encontrará capacitado para las acciones a realizar, en la siguiente tabla se muestra la verificación del surtido de materias primas.

**Tabla 9. Verificación de las actividades durante la fase de surtido de materias primas.**

FASE I. SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:46 h</b> Hora término: <b>07:42 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>14:20 h</b> Hora término: <b>15:42 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>09:15 h</b> Hora término: <b>11:07 h</b>
Identificación de equipos y cuarto con los datos del producto y lote a surtir.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>
La balanza y/o bascula a utilizar cuenta con calibración.	La calibración debe ser vigente.	Balanza Analítica Código del instrumento: <b>BAL/050</b> Vigencia de Calibración: <b>Ago-23</b>	Balanza Analítica Código del instrumento: <b>BAL/050</b> Vigencia de Calibración: <b>Ago-23</b>	Balanza Analítica Código del instrumento: <b>BAL/050</b> Vigencia de Calibración: <b>Ago-23</b>
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de PESADO DE MATERIA PRIMA durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: > 5 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>


**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**
**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	11 de 64

**FASE I. SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
El Caldo soya tripticaséina y los excipientes se encuentren dentro de su contenedores originales e identificados antes de ingresar al área de PESADO DE MATERIA PRIMA <i>NOTA: En caso de derrame inactivar el fármaco con Hipoclorito de sodio al 0.6 %.</i>	Insumos deben corresponder con lo indicado en la Orden de Producción.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar el pesado de la cantidad de Caldo soya tripticaséina y de excipientes, trasvasando del contenedor original a una bolsa de polietileno transparente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar que se identifiquen y entreguen los insumos al Supervisor de Producción y que este los recibe en el cuarto de ÓRDENES SURTIDAS y registrar el surtido en la Orden maestra de Producción.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>

**Tabla 10. Verificación del surtido lote: LS23001**

Materias Primas	Cantidad por lote	Uds.	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Caldo Soya Tripticaséina	3,300.0 g	g	<b>3,300.0</b>	<b>g</b>	<b>MP- 004</b>
Agua para fabricación de inyectables	110.0 L	L	<b>110.0</b>	<b>L</b>	<b>WFI-06</b>
Ácido clorhídrico <sup>1</sup>	cs	mL	<b>10.0</b>	<b>mL</b>	<b>MPR -005</b>
Hidróxido de sodio <sup>1</sup>	cs	g	<b>10.0</b>	<b>g</b>	<b>MPR-008</b>
Filtro de acetato de celulosa membrana hidrofílica de 0.45 + 0.2 µm con área de filtración 0.2 m <sup>2</sup>	2 pza	pza	<b>2</b>	<b>pza</b>	<b>ME- 001</b>

**Tabla 11. Verificación del surtido lote: LS23002.**

Materias Primas	Cantidad por lote	Uds.	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Caldo Soya Tripticaséina	3,300.0 g	g	<b>3,300.0</b>	<b>g</b>	<b>MP- 004</b>
Agua para fabricación de inyectables	110.0 L	L	<b>110.0</b>	<b>L</b>	<b>WFI-06</b>
Ácido clorhídrico <sup>1</sup>	cs	mL	<b>10.0</b>	<b>mL</b>	<b>MPR -005</b>
Hidróxido de sodio <sup>1</sup>	cs	g	<b>2.0</b>	<b>g</b>	<b>MPR-008</b>
Filtro de acetato de celulosa membrana hidrofílica de 0.45 + 0.2 µm con área de filtración 0.2 m <sup>2</sup>	2 pza	pza	<b>2</b>	<b>pza</b>	<b>ME- 001</b>



REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	12 de 64

**Tabla 12.** Verificación del surtido lote: LS23003.

Materias Primas	Cantidad por lote	Uds.	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Caldo Soya Tripticaseína	3,300.0 g	g	<b>3,264.5</b> <b>35.5</b>	<b>g</b>	<b>MP-004</b> <b>MP-005</b>
Agua para fabricación de inyectables	110.0 L	L	<b>110.0</b>	<b>L</b>	<b>WFI-06</b>
Ácido clorhídrico <sup>1</sup>	cs	mL	<b>10.0</b>	<b>mL</b>	<b>MPR -005</b>
Hidróxido de sodio <sup>1</sup>	cs	g	<b>10.0</b>	<b>g</b>	<b>MPR-008</b>
Filtro de acetato de celulosa membrana hidrofílica de 0.45 + 0.2 µm con área de filtración 0.2 m <sup>2</sup>	1 pza	pza	<b>1</b>	<b>pza</b>	<b>ME- 001</b>

El lote cumple con la especificación de la cantidad requerida tanto de materias primas, como de los materiales indicados en la Orden de Producción.

### **Fase II: Lavado y esterilización de materiales.**

La segunda fase de la verificación, se realizó en el cuarto de lavado de frasco, se lleva a cabo el lavado, preparación e introducción de los materiales que son utilizados para las operaciones de preparación de granel, filtración de granel y dosificado y taponado a la autoclave para su esterilización con el patrón calificado, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

**Tabla 13.** Verificación de las actividades durante la fase de lavado y esterilización de materiales.

FASE II. LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIALES				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:20 h</b> Hora término: <b>15:37 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23 / 26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:30 h</b> Hora término: <b>15:00 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>26-Ene-23 / 28-Ene-23</b> Hora inicio: <b>16:50 h</b> Hora término: <b>10:30 h</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de Lavado / preparación de materiales y Lavado de Frascos	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Registros de todas las actividades en las bitácoras correspondientes.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	13 de 64

#### FASE II. LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIALES

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Lectura de condiciones ambientales de los cuartos de Lavado / preparación de materiales) y Lavado de Frascos durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: > 10 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Muestreo del Agua para Fabricación de Inyectables del punto de uso WFI-02.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Cantidad de muestra: ➤ Control fisicoquímico: 300.0 mL. ➤ Control microbiológico: 350.0 mL.	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>
Monitoreo por sedimentación y aire activo en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>
El agua para fabricación de inyectables del punto de uso WFI-05 cuenta con los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. El dictamen de los reportes debe ser APROBADO, de lo contrario no se podrá iniciar con el Lavado de materiales.	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-05</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-05</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-05</b>
Preparación de los tapones a esterilizar de acuerdo al patrón de carga correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Cargar el tapón en el Autoclave Programar el proceso de esterilización de acuerdo al patrón de carga y parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Patrones de carga: ➤ Patrón de carga Tapones <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura: 122°C</li> <li>• Tiempo de exposición: 15 min</li> <li>• Tiempo de secado: 40 min</li> </ul>	<b>CUMPLE</b> Esterilización de tapones. PATRÓN Tapones: Fecha: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>08:59 h</b> Hora término: <b>10:15 h</b>	<b>CUMPLE</b> Esterilización de tapones. PATRÓN Tapones: Fecha: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>06:18 h</b> Hora término: <b>07:27 h</b>	<b>CUMPLE</b> Esterilización de tapones. PATRÓN Tapones: Fecha: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:55 h</b> Hora término: <b>06:58 h</b>
Descarga de los materiales esterilizados en el cuarto de DESCARGA DE MATERIALES	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	14 de 64

**FASE II. LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIALES**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ensayo de integridad de los filtros hidrofílicos e hidrofóbicos.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Especificaciones: Filtro Filtro Acetato de Celulosa (medio de cultivo y agua): > Punto de Burbuja: ≥ 46.0 psi. Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (aire comprimido): > Difusión: ≤ 4.0 mL/min a una presión de prueba de 10 psi. Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T7 (ruptura de vacío): > Difusión: ≤ 2.0 mL/min a una presión de prueba de 10 psi.	<b>CUMPLE</b> Ensayos de integridad inicial Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Agua Punto de burbuja: <b>54.41 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Medio de cultivo Punto de burbuja: <b>52.96 psi</b> De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire Difusión: <b>2.5 mL / min</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>2.5 mL / min</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Prefiltro Punto de burbuja: <b>53.70 psi</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T7 (Hidrofóbico) Ruptura de vacío Difusión: <b>0.6 mL / min</b>	<b>CUMPLE</b> Ensayos de integridad inicial Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Agua Punto de burbuja: <b>52.97 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Medio de cultivo Punto de burbuja: <b>50.79 psi</b> De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire Difusión: <b>2.7 mL / min</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>2.5 mL / min</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Prefiltro Punto de burbuja: <b>53.64 psi</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T7 (Hidrofóbico) Ruptura de vacío Difusión: <b>1.3 mL / min</b>	<b>CUMPLE</b> Ensayos de integridad inicial Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Agua Punto de burbuja: <b>47.87 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Medio de cultivo Punto de burbuja: <b>52.25 psi</b> De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire Difusión: <b>3.0 mL / min</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>2.2 mL / min</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílicos) Prefiltro Punto de burbuja: <b>53.70 psi</b> Filtro De PTFE (politetrafluoroetileno) T7 (Hidrofóbico) Ruptura de vacío Difusión: <b>0.9 mL / min</b>
Lavado de los materiales a utilizar en la fabricación del producto.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Preparación de los materiales a esterilizar de acuerdo a los patrones de carga correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Cargar los materiales en el Autoclave Programar el proceso de esterilización de acuerdo a los patrones de carga y parámetros de operación establecidos. Cargar los materiales en el Autoclave Programar el proceso de esterilización de acuerdo a los patrones de carga y parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. > Patrón de carga Plástico y vidrio llenado de viales: • Temperatura: 122°C • Tiempo de exposición: 15 min • Tiempo de secado: 40 min > Patrón de carga: Acero inoxidable 1 • Temperatura: 122°C • Tiempo de exposición: 15 min > Patrón de carga: Acero inoxidable llenado de viales • Temperatura: 122°C • Tiempo: 15 min	<b>CUMPLE</b> Esterilización de materiales. PATRÓN Plástico y vidrio llenado de viales: Fecha: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>14:12 h</b> Hora término: <b>15:17 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable 1: Fecha: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:45 h</b> Hora término: <b>12:19 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable llenado de viales: Fecha: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:35 h</b> Hora término: <b>13:08 h</b>	<b>CUMPLE</b> Esterilización de materiales. PATRÓN Plástico y vidrio llenado de viales Fecha: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:00 h</b> Hora término: <b>12:05 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable 1: Fecha: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>09:24 h</b> Hora término: <b>09:58 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable llenado de viales: Fecha: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>10:15 h</b> Hora término: <b>10:43 h</b>	<b>CUMPLE</b> Esterilización de materiales. PATRÓN Plástico y vidrio llenado de viales Fecha: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>10:01 h</b> Hora término: <b>11:05 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable 1: Fecha: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>08:27 h</b> Hora término: <b>08:57 h</b> PATRÓN Instrumentos / Acero inoxidable llenado de viales: Fecha: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>09:13 h</b> Hora término: <b>09:41 h</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	15 de 64

**FASE II. LAVADO Y ESTERILIZACIÓN DE MATERIALES**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Descarga de los materiales esterilizados en el cuarto de DESCARGA DE MATERIALES	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>

**Fase III: Preparación del granel.**

En la siguiente fase se verificó que, en el cuarto de producción, se llevara a cabo la producción del granel, conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos:

**Tabla 14. Verificación de la Preparación de Granel.**

<b>FASE III. PREPARACIÓN DEL GRANEL</b>				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.  Registrar duración total de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:45 h</b> Hora término: <b>13:45 h</b> Duración total de la fase: <b>02 h 00 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>08:27 h</b> Hora término: <b>10:45 h</b> Duración total de la fase: <b>02 h 18 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>08:37 h</b> Hora término: <b>10:21 h</b> Duración total de la fase: <b>01 h 44 min</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de PRODUCCIÓN	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utilice el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de PRODUCCIÓN durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes. Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: > 10 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Recolección de 111 L de Agua para fabricación de Inyectables en el tanque de 120 L.	Cantidad de agua para fabricación de inyectables: ➤ Tanque de fabricación 120 L: 111 L	<b>CUMPLE</b> Cantidad recolectada Tanque fabricación 120 L: <b>111 L</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad recolectada Tanque fabricación 120 L: <b>111 L</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad recolectada Tanque fabricación 120 L: <b>111 L</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	16 de 64

**FASE III. PREPARACIÓN DEL GRANEL**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Muestreo del Agua para Fabricación de Inyectables del punto de uso WFI-03.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes Cantidad de muestra para Tanque de fabricación 120 L: ➤ Control fisicoquímico: 300.0 mL. ➤ Control microbiológico: 350.0 mL.	<b>CUMPLE</b> Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>
El agua para la fabricación de inyectables del punto de uso WFI-06 cuente con los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes El dictamen de los reportes debe ser APROBADO, de lo contrario no se podrá iniciar con la fabricación.	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-06</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-06</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-06</b>
Monitoreo por sedimentación y aire activo en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>
Retirar con ayuda de un recipiente de acero inoxidable de 50 L, la cantidad de agua necesaria hasta dejar en el tanque de fabricación 99.0 L.	Cantidad de agua restante: ➤ Tanque de fabricación 120 L: 99 L	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Inicio de la agitación de acuerdo a los parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Especificación: ➤ Temperatura del agua: 20°C a 25°C Parámetros de Operación: ➤ Velocidad de Agitación: 45 Hz ± 2 Hz ➤ Tiempo de Agitación: 5 min.	<b>CUMPLE</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>11:56 h</b> Hora término de agitación: <b>12:01 h</b> Tiempo de Agitación: <b>5 min</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>08:32 h</b> Hora término de agitación: <b>08:37 h</b> Tiempo de Agitación: <b>5 min</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>08:43 h</b> Hora término de agitación: <b>08:48 h</b> Tiempo de Agitación: <b>5 min</b>
Adicionar paulatinamente el medio de cultivo al tanque de fabricación, sin suspender la agitación.	Cantidad de Caldo Soya Trypticaseína a añadir: 3,300.0 g Parámetros de Operación posterior a la adición: ➤ Velocidad de Agitación: 45 Hz ± 2 Hz ➤ Tiempo de Agitación: 15 min.	<b>CUMPLE</b> Cantidad de Caldo Soya Trypticaseína: <b>3,300.0 g</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>12:54 h</b> Hora término de agitación: <b>13:09 h</b> Tiempo de Agitación: <b>15 min</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de Caldo Soya Trypticaseína: <b>3,300.0 g</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>10:02 h</b> Hora término de agitación: <b>10:17 h</b> Tiempo de Agitación: <b>15 min</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de Caldo Soya Trypticaseína: <b>3,300.0 g</b> Velocidad de Agitación: <b>45 Hz</b> Hora inicio de agitación: <b>09:43 h</b> Hora término de agitación: <b>09:58 h</b> Tiempo de Agitación: <b>15 min</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	17 de 64

#### FASE III. PREPARACIÓN DEL GRANEL

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Detener la agitación, se tomó una muestra y se colocó en un vaso de precipitado para la medición del pH de la solución, en caso de que la solución no cumpla con la especificación, se ajustó con Hidróxido de Sodio o Ácido Clorhídrico, hasta que el valor obtenido se encuentre dentro de la especificación establecida, y reestablecer la agitación cumpliendo los parámetros de operación.	<p>Especificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ pH: 7.3 ± 0.2</li> </ul> <p>Solución de ajuste:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hidróxido de sodio al 0.1 N</li> <li>➤ Ácido clorhídrico al 0.1 N</li> </ul> <p>Parámetros de Operación (en caso de requerir ajuste de pH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Velocidad de Agitación: 50 Hz ± 2 Hz</li> <li>➤ Tiempo de Agitación: 5 min</li> </ul>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>pH inicial: <b>7.32</b></p> <p>Requiere ajuste: <b>NO</b></p> <p>Cantidad de muestra total tomada para lectura de pH: <b>10.0 mL</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>pH inicial: <b>7.42</b></p> <p>Requiere ajuste: <b>NO</b></p> <p>Cantidad de muestra total tomada para lectura de pH: <b>10.0 mL</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>pH inicial: <b>7.31</b></p> <p>Requiere ajuste: <b>NO</b></p> <p>Cantidad de muestra total tomada para lectura de pH: <b>10.0 mL</b></p>
Verificar el aforo de la solución, al volumen total especificado en la orden de producción con agua para fabricación de inyectables y la agitación de acuerdo a los parámetros de operación establecidos. Realizar lectura de pH final.	<p>Especificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aforo de la solución: 111.0 L</li> </ul> <p>Parámetros de Operación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Velocidad de Agitación: 50 Hz ± 2 Hz</li> <li>➤ Tiempo de Agitación: 10 min.</li> </ul> <p>Registrar pH final.</p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Aforo de la solución: <b>111.0 L</b></p> <p>Velocidad de Agitación: <b>50 Hz</b></p> <p>Hora inicio de agitación: <b>13:35 h</b></p> <p>Hora término de agitación: <b>13:45 h</b></p> <p>Tiempo de Agitación: <b>10 min</b></p> <p>pH final: <b>7.35</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Aforo de la solución: <b>111.0 L</b></p> <p>Velocidad de Agitación: <b>50 Hz</b></p> <p>Hora inicio de agitación: <b>10:35 h</b></p> <p>Hora término de agitación: <b>10:45 h</b></p> <p>Tiempo de Agitación: <b>10 min</b></p> <p>pH final: <b>7.35</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Aforo de la solución: <b>111.0 L</b></p> <p>Velocidad de Agitación: <b>50 Hz</b></p> <p>Hora inicio de agitación: <b>10:11 h</b></p> <p>Hora término de agitación: <b>10:21 h</b></p> <p>Tiempo de Agitación: <b>10 min</b></p> <p>pH final: <b>7.33</b></p>
Muestreo del producto a granel para análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.	<p>De acuerdo con el procedimiento Correspondiente</p> <p>Cantidad de muestra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Análisis fisicoquímicos: 50.0 mL.</li> <li>➤ Análisis microbiológicos (Biocarga): 100.0 mL.</li> </ul>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>50.0 mL</b></p> <p>Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b></p> <p>Muestreo: <b>I. Calidad</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>50.0 mL</b></p> <p>Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b></p> <p>Muestreo: <b>I. Calidad</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>50.0 mL</b></p> <p>Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b></p> <p>Muestreo: <b>I. Calidad</b></p>
Contar con el reporte de análisis de Producto a Granel emitido por Control de Calidad.	El resultado del reporte debe ser APROBADO.	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>	<b>APROBADO</b>
Personal que ejecutó:		<b>O. Fabricación</b>	<b>O. Fabricación</b>	<b>O. Fabricación</b>
Rendimiento de la fase.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<p>Rendimiento de la fase: <b>100.00 %</b> <b>109.83 L</b></p>	<p>Rendimiento de la fase: <b>100.00 %</b> <b>109.83 L</b></p>	<p>Rendimiento de la fase: <b>100.00 %</b> <b>109.83 L</b></p>

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	18 de 64

#### **Fase IV: Filtración de granel.**

Durante esta fase se verificó que, en el cuarto de llenado, se llevara a cabo la esterilización de la solución a granel a través de la filtración de esta, conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante la verificación:

**Tabla 15. Verificación de Filtración de Granel.**

<b>FASE IV. FILTRACIÓN DE GRANEL</b>				
<b>Verificación</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>	<b>LS23001</b>	<b>LS23002</b>	<b>LS23003</b>
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase. Registrar duración total de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>16:43 h</b> Hora término: <b>01:35 h</b> Duración total de la fase: <b>08 h 52 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:32 h</b> Hora término: <b>21:02 h</b> Duración total de la fase: <b>08 h 30 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:12 h</b> Hora término: <b>19:55 h</b> Duración total de la fase: <b>07 h 55 min</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de LLENADO	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Registro de todas las actividades en las bitácoras correspondientes.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de LLENADO, durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: ≥ 15 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Activación del contador de partículas para el monitoreo de partículas totales.	De acuerdo con el procedimiento Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	19 de 64

**FASE IV. FILTRACIÓN DE GRANEL**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Monitoreo por sedimentación y aire activo en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondientes. Registrar antefirma del personal que realiza el monitoreo ambiental.	<b>CUMPLE</b> Antefirma: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Antefirma: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Antefirma: <b>C. Microbiológico 1</b>
Ensamble el sistema de filtración para la esterilización de la solución, utilizando el filtro adecuado.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes. ➤ Tanque de presurización 100 L Registrar lotes de filtro Filtro para Solución: ➤ <b>FILTRO ACETATO DE CELULOSA</b> Hidrofílico de 0.45 + 0.2 µm con área de filtración de 0.2 m <sup>2</sup> Filtro para Aire comprimido: ➤ <b>DE PTFE (POLITETRAFLUOROETILENO)</b> Hidrofóbico de 0.2 µm T9 con área de filtración de 0.02 m <sup>2</sup> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-08 Producción.</b>	<b>CUMPLE</b> Tanque de Presurización: <b>100 L</b> Lote de filtros FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2216010603</b> PRE - FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2216010603</b> FILTRO De PTFE (politetrafluoroetileno) T9: <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-08 Producción</b>	<b>CUMPLE</b> Tanque de Presurización: <b>100 L</b> Lote de filtros FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2216010603</b> PRE - FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2226000303</b> FILTRO De PTFE (politetrafluoroetileno) T9: <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-08 Producción</b>	<b>CUMPLE</b> Tanque de Presurización: <b>100 L</b> Lote de filtros FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2226000303</b> PRE - FILTRO Filtro Acetato de Celulosa (Solución): <b>2226000303</b> FILTRO De PTFE (politetrafluoroetileno) T9: <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-08 Producción</b>
Iniciar la filtración a los parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes. Parámetro de Operación: ➤ Producto a granel: 1.5 ± 2 bar ➤ Aire comprimido: 1.5 ± 2 bar	<b>CUMPLE</b> Presión de Operación Producto a granel: Inicio: <b>1.7 bar</b> Intermedio: <b>1.7 bar</b> Final: <b>1.7 bar</b> Aire Comprimido: Inicio: <b>1.6 bar</b> Intermedio: <b>1.6 bar</b> Final: <b>1.6 bar</b>	<b>CUMPLE</b> Presión de Operación Producto a granel: Inicio: <b>1.6 bar</b> Intermedio: <b>1.7 bar</b> Final: <b>1.7 bar</b> Aire Comprimido: Inicio: <b>1.6 bar</b> Intermedio: <b>1.7 bar</b> Final: <b>1.7 bar</b>	<b>CUMPLE</b> Presión de Operación Producto a granel: Inicio: <b>1.7 bar</b> Intermedio: <b>1.7 bar</b> Final: <b>1.7 bar</b> Aire Comprimido: Inicio: <b>1.7 bar</b> Intermedio: <b>1.7 bar</b> Final: <b>1.7 bar</b>
Verificar el muestreo del medio de cultivo por parte del personal de Control microbiológico, para promoción de crecimiento al inicio y término del proceso de filtración. <i>NOTA: Estas muestras se tomarán en su envase primario, por lo tanto, se verán reflejadas en el rendimiento de la fase de Dosificado y taponado</i>	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Cantidad por muestra de solución para determinación de: Promoción de crecimiento: ➤ Inicio: 08 Frascos dosificados. ➤ Final: 08 Frascos dosificados.	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Inicio Cantidad de muestra <b>08 piezas</b> Fin Cantidad de muestra: <b>08 piezas</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Inicio Cantidad de muestra <b>08 piezas</b> Fin Cantidad de muestra: <b>08 piezas</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Inicio Cantidad de muestra <b>08 piezas</b> Fin Cantidad de muestra: <b>08 piezas</b>
Muestreo del producto a granel del remanente en el tanque de presurización para análisis microbiológicos.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente ➤ Análisis microbiológicos (Biocarga): 100.0 mL.	<b>CUMPLE</b> Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b> Muestreo: <b>I.Calidad</b>	<b>CUMPLE</b> Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b> Muestreo: <b>I.Calidad</b>	<b>CUMPLE</b> Análisis microbiológicos <b>100.0 mL</b> Muestreo: <b>I.Calidad</b>

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	20 de 64

FASE IV. FILTRACIÓN DE GRANEL				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Personal que ejecuto:		O. Fabricación	O. Fabricación	O. Fabricación
Rendimiento de etapa de producción	De acuerdo con el procedimiento Correspondientes	100.00 % 110.00 L	100.00 % 110.00 L	100.00 % 110.00 L

La verificación del proceso en las posteriores fases de la simulación de llenado aséptico de frasco vial de 100.0 mL en presentación de 30.0 mg/mL, se realizó con las instrucciones de acondicionamiento primario.

#### **Fase V: Surtido de insumos de empaque primario.**

Las operaciones de surtido se realizaron con base a lo descrito en la orden de acondicionamiento primario, se verificó que los materiales de envase primario se encontraran aprobados por el área de Control de Calidad y aseguramiento de calidad y que el personal que realiza la actividad de surtido, se encontrará capacitado para las acciones a realizar, en la siguiente tabla se muestra la verificación del surtido de empaque primario. Cabe señalar que a partir de esta fase el código de lote cambia según lo indica la carta de asignación para semiterminado.

**Tabla 16.** Verificación de Surtido de insumos de empaque primario.

FASE V. SURTIDO DE INSUMOS DE EMPAQUE PRIMARIO				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23001
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>07:30 h</b> Hora término: <b>08:26 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>15:10 h</b> Hora término: <b>15:58 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:45 h</b> Hora término: <b>12:12 h</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de ESCLUSA DE EMPAQUE PRIMARIO	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Registro de todas las actividades en las bitácoras correspondientes.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	21 de 64

**FASE V. SURTIDO DE INSUMOS DE EMPAQUE PRIMARIO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23001
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de ESCLUSA DE EMPAQUE PRIMARIO (durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes Especificación: > Temperatura: 18°C a 25 °C > Humedad relativa: 30 % a 65 % > Presión diferencial: > 5 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar que se cotejen los datos de las identificaciones de los insumos a surtir contra los indicados en la Orden de Acondicionamiento Primario, retirar los empaques de cartón de los insumos, sanitizarlos y colocarlos en la ESCLUSA EMPAQUE PRIMARIO	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Sanitización con alcohol al 70.0 %.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar se realice el surtido de insumos de empaque primario.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar que se identifiquen y entreguen los insumos al supervisor de producción en el área de ESCLUSA EMPAQUE PRIMARIO	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirma: <b>O. Producción</b>	Antefirma: <b>O. Producción</b>	Antefirma: <b>O. Producción</b>

**Tabla 17. Verificación material de envase primario lote: LS23001.**

Material de Envase	Cantidad por unidad	Cantidad por lote	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Granel de Caldo Soya Tripticaseína 30 mg / mL solución (Frasco 100 mL) <sup>1</sup>	50.10 mL	110.00 L	<b>110.00</b>	L	<b>LS23001</b>
Frasco vial 100 mL, moldeado, vidrio tipo I, incoloro, boca 20 mm	1 Pza	2,262 pzas	<b>2,262</b>	pzas	<b>ME- 026</b>
Tapón tipo liofilizado de bromobutilo color gris 20 mm, ultraclean	1 Pza	2,500 pzas	<b>2,500</b>	pzas	<b>ME- 020</b>
Sello aluminio 20 mm, centro desprendible color amarillo	1 Pza	2,261 pzas	<b>2,261</b>	pzas	<b>ME-040</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	22 de 64

**Tabla 18. Verificación material de envase primario lote: LS23002.**

Material de Envase	Cantidad por unidad	Cantidad por lote	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Granel de Caldo Soya Tripticaseína 30 mg / mL solución (Frasco 100 mL) <sup>1</sup>	50.10 mL	110.00 L	<b>110.00</b>	L	<b>LS23002</b>
Frasco vial 100 mL, moldeado, vidrio tipo I, incoloro, boca 20 mm	1 Pza	2,262 pzas	<b>880 1,382</b>	pzas	<b>ME- ME -005</b>
Tapón tipo liofilizado de bromobutilo color gris 20 mm, ultraclean	1 Pza	2,500 pzas	<b>2,500</b>	pzas	<b>ME -020</b>
Sello aluminio 20 mm, centro desprendible color amarillo	1 Pza	2,261 pzas	<b>2,261</b>	pzas	<b>ME- 040</b>

**Tabla 19. Verificación material de envase primario lote: LS23003.**

Material de Envase	Cantidad por unidad	Cantidad por lote	Cantidad surtida	Uds.	No. de lote
Granel de Caldo Soya Tripticaseína 30 mg / mL solución (Frasco 100 mL) <sup>1</sup>	50.10 mL	110.00 L	<b>110.00</b>	L	<b>LS23003</b>
Frasco vial 100 mL, moldeado, vidrio tipo I, incoloro, boca 20 mm	1 Pza	2,262 pzas	<b>2,262</b>	pzas	<b>ME- 005</b>
Tapón tipo liofilizado de bromobutilo color gris 20 mm, ultraclean	1 Pza	2,500 pzas	<b>2,500</b>	pzas	<b>ME -020</b>
Sello aluminio 20 mm, centro desprendible color amarillo	1 Pza	2,261 pzas	<b>2,261</b>	pzas	<b>ME -040</b>

<sup>1</sup> El volumen de dosificado es de 50.00 mL a 50.20 mL

**Fase VI: Lavado y despirogenización de frascos viales.**

La sexta fase de la simulación de llenado aséptico del formato de frasco de 100 mL, en el cuarto de lavado de frasco se verificó la operación de lavado y despirogenización de los frascos viales que se utilizaron durante el llenado del producto, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante esta fase:

**Tabla 20. Verificación de las actividades durante la fase de lavado y despirogenización de frascos viales.**

FASE VI. LAVADO Y DESPIROGENIZACIÓN DE FRASCOS VIALES				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase de lavado de frascos.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase. > Registrar duración total de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>15:58 h</b> Hora término: <b>02:00 h</b> Duración total de la fase: <b>10 h 02 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:35 h</b> Hora término: <b>21:50 h</b> Duración total de la fase: <b>09 h 15 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:49 h</b> Hora término: <b>20:25 h</b> Duración total de la fase: <b>08 h 36 min</b>
Ejecución de la fase de despirogenización de frascos.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase. > Registrar duración total de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>16:05 h</b> Hora término: <b>02:20 h</b> Duración total de la fase: <b>10 h 15 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:40 h</b> Hora término: <b>21:55 h</b> Duración total de la fase: <b>09 h 15 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:49 h</b> Hora término: <b>20:40 h</b> Duración total de la fase: <b>08 h 51 min</b>
Verificar la limpieza y despeje en el área de lavado de frasco.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	23 de 64

#### FASE VI. LAVADO Y DESPIROGENIZACIÓN DE FRASCOS VIALES

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar la identificación de equipos y áreas con los datos del producto y lote a producir.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad.	De acuerdo con el procedimiento Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar al inicio, mitad y final de la fase las condiciones ambientales de las áreas de lavado de frasco (IN-LF-134).	Especificación: > Temperatura: 18°C a 25°C. > Humedad relativa: 30% a 65%. > Presión diferencial: > 10 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar la toma de muestra del Agua para Fabricación de Inyectables del punto de uso WFI-01.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes. Cantidad de muestra: > Control fisicoquímico: 300.0 mL. > Control microbiológico: 350.0 mL.	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de muestra Análisis fisicoquímicos: <b>300.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b> Análisis microbiológicos <b>350.0 mL</b> Muestreo: <b>C. Fisicoquímico 1</b>
Verificar que el agua para la fabricación de inyectables del punto de uso AI-04 cuenta con los resultados de los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes El dictamen de los reportes debe ser APROBADO.	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-04</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-04</b>	<b>APROBADO</b> Lote de agua: <b>WFI-04</b>
Verificar que se lleve a cabo el monitoreo ambiental en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>
Ensamble del sistema de filtración estéril para la bomba de recirculación y aire comprimido utilizando los filtros adecuados.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Filtro para agua: > Filtro de acetato de celulosa Hidrofílico de 0.45 + 0.2 µm H9 (área de filtración de 0.2 m²). > Presión máxima de operación: 5 Bar Filtro para aire comprimido: Filtro de PTFE (POLITETRAFLUOROETILENO) Hidrofóbico de 0.2 µm T9 (área de filtración de 0.2 m²). Presión máxima de operación: 5 Bar El aire comprimido utilizado en la fase será tomado del punto de uso de: > AireC-07 Lavadora de frascos Registrar presión de operación.	<b>CUMPLE</b> Lote de filtros Filtro de acetato de celulosa (Agua): <b>2216010603</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Aire comprimido): <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-07 Lavadora de frascos</b> Presión de Operación Filtro de acetato de celulosa Inicio: <b>0.8 bar</b> Intermedio: <b>0.8 bar</b> Final: <b>0.8 bar</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) Inicio: <b>1.6 bar</b> Intermedio: <b>1.6 bar</b> Final: <b>1.6 bar</b>	<b>CUMPLE</b> Lote de filtros Filtro de acetato de celulosa (Agua): <b>2216010603</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Aire comprimido): <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-07 Lavadora de frascos</b> Presión de Operación Filtro de acetato de celulosa Inicio: <b>0.8bar</b> Intermedio: <b>0.8 bar</b> Final: <b>0.8 bar</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) Inicio: <b>1.6 bar</b> Intermedio: <b>1.6 bar</b> Final: <b>1.6 bar</b>	<b>CUMPLE</b> Lote de filtros Filtro de acetato de celulosa (Agua): <b>2216010603</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Aire comprimido): <b>2139007503</b> Punto de uso de Aire comprimido: <b>AireC-07 Lavadora de frascos</b> Presión de Operación Filtro de acetato de celulosa Inicio: <b>0.8 bar</b> Intermedio: <b>1.3 bar</b> Final: <b>1.2 bar</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) Inicio: <b>1.8 bar</b> Intermedio: <b>1.8 bar</b> Final: <b>1.6 bar</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	24 de 64

#### FASE VI. LAVADO Y DESPIROGENIZACIÓN DE FRASCOS VIALES

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar la programación del túnel de despirogenización de acuerdo a los parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Parámetros de Operación: > Tipo de frasco: vial de 100 mL. > Temperatura: 340°C > Velocidad del aire de despirogenización: 0.75 m/s > Velocidad del aire de enfriamiento: 0.75 m/s > Velocidad de la banda transportadora: 100 mm/min	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Purga de las líneas de la lavadora de frasco dejando recircular el agua antes de iniciar con la fase de lavado de frasco.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Tiempo de purga: 10 minutos.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Lavado de frascos a los parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Parámetros de Operación: > Tipo de frasco: vial de 100 mL. > Temperatura del tanque de agua de recirculación: 70°C ± 10°C > Velocidad del equipo: >1,265 fcos / h	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Inicio de la despirogenización de los frascos viales.	Los frascos deben de entrar con la boca hacia arriba en el alimentador del túnel de despirogenización.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Ensayos de integridad después del uso de filtros empleados en la fase.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Especificaciones: Filtro de acetato de celulosa (agua): > Punto de Burbuja: ≥ 46.0 psi. Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (aire comprimido): > Difusión: ≤ 4.0 mL/min a una presión de prueba de 10 psi.	<b>CUMPLE</b> ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro de acetato de celulosa (Hidrofílicos) <small>Agua</small> Punto de burbuja: <b>53.69 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9(Hidrofóbico) <small>Aire comprimido</small> Difusión: <b>1.5 mL / min</b>	<b>CUMPLE</b> ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro de acetato de celulosa (Hidrofílicos) <small>Agua</small> Punto de burbuja: <b>48.65 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9(Hidrofóbico) <small>Aire comprimido</small> Difusión: <b>2.7 mL / min</b>	<b>CUMPLE</b> ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro de acetato de celulosa (Hidrofílicos) <small>Agua</small> Punto de burbuja: <b>48.60 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9(Hidrofóbico) <small>Aire comprimido</small> Difusión: <b>2.1 mL / min</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirma: <b>O. Lavado</b> <b>O. Fabricación</b>	Antefirma: <b>O. Lavado</b> <b>O. Fabricación</b>	Antefirma: <b>O. Lavado</b> <b>O. Fabricación 1</b>

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	25 de 64

### Fase VII: Dosificado y taponado

La fase de dosificado y taponado se llevó a cabo en el cuarto de Llenado conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante la verificación del lote:

**Tabla 21. Verificación de dosificado y taponado.**

<b>FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO</b>				
<b>Verificación</b>	<b>Criterio de Aceptación</b>	<b>LS23001</b>	<b>LS23002</b>	<b>LS23003</b>
Ejecución de la fase DOSIFICADO Y TAPONADO.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase DOSIFICADO Y TAPONADO. Registrar: > Hora de inicio de Armado y ajuste > Hora de Inicio de Llenado > Hora de término de Llenado > Tiempo total de fase (con armado y ajuste) > Tiempo total de fase (sin armado y ajuste)	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio Armado y Ajuste: <b>15:53 h</b> Hora inicio de Llenado: <b>17:08 h</b> Hora término de Llenado: <b>02:49 h</b> Tiempo total de fase (con Armado y ajuste): <b>09 h 36 min</b> Tiempo total de fase (sin Armado y ajuste): <b>08 h 21 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio Armado y Ajuste: <b>12:16 h</b> Hora inicio de Llenado: <b>13:10 h</b> Hora término de Llenado: <b>21:48 h</b> Tiempo total de fase (con Armado y ajuste): <b>07 h 55 min</b> Tiempo total de fase (sin Armado y ajuste): <b>07 h 43 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-22</b> Hora inicio Armado y Ajuste: <b>11:30 h</b> Hora inicio de Llenado: <b>12:32 h</b> Hora término de Llenado: <b>20:38 h</b> Tiempo total de fase (con Armado y ajuste): <b>09 h 05 min</b> Tiempo total de fase (sin Armado y ajuste): <b>08 h 03 min</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de LLENADO.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificarla identificación de equipos y áreas con los datos del producto y lote a procesar.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Verificar que se registren todas las actividades en las bitácoras correspondientes.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utilice el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de LLENADO, durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes Especificación: > Temperatura: 18°C a 25 °C > Humedad relativa: 30 % a 65 % > Presión diferencial: ≥ 15 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	26 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Monitoreo por sedimentación y aire activo en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Identificación de placas: <b>ARMADO Y AJUSTE</b> <i>NOTA: Las placas de sedimentación deben ser expuestas un tiempo mínimo de 30 minutos y máximo de 4 horas.</i>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>O. Pardo</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>15:40 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>16:48 h</b> Tiempo total de exposición: <b>01 h 08 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>O. Pardo</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>12:10 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>13:10 h</b> Tiempo total de exposición: <b>01 h 00 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>O. Pardo</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>11:23 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>12:12 h</b> Tiempo total de exposición: <b>00 h 49 min</b>
Armado del sistema de llenado.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Registrar antefirma del personal que conforma la plantilla 1.	<b>CUMPLE</b> Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado</b> <b>O.Dosificado 1</b> <b>O.Dosificado 2</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado</b> <b>O.Dosificado 1</b> <b>O.Dosificado 2</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado</b> <b>O.Dosificado 1</b> <b>O.Dosificado 2</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico</b>
Verificar que se seleccione la receta según el vial a emplear.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Especificación: ➢ Tipo de frasco: Formato 6, vial de 100 mL.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Realizar el cálculo de ajuste del volumen de dosificación considerando los límites de especificación teóricos de volumen a dosificar y densidad del granel.	Especificación: ➢ Volumen mínimo de dosificación: 50.00 mL ➢ Volumen medio de dosificación: 50.10 mL ➢ Volumen máximo de dosificación: 50.20 mL Fórmula para la conversión de volumen a masa: <b><math>m = (\rho) (LE\alpha)</math></b> Donde: <b>m:</b> Limite de especificación inferior, central y superior ajustado por densidad (g). <b><math>\rho</math>:</b> Densidad del producto a granel (g/mL) <b>LE<math>\alpha</math>:</b> Especificación de volumen máximo, medio y mínimo (mL) Registrar límites de peso.	<b>CUMPLE</b> Densidad: <b>0.99 g/mL</b> Peso mínimo: <b>49.500 g</b> Peso central: <b>49.599 g</b> Peso máximo: <b>49.698 g</b>	<b>CUMPLE</b> Densidad: <b>1.00 g/mL</b> Peso mínimo: <b>50.00 g</b> Peso central: <b>50.10 g</b> Peso máximo: <b>50.20 g</b>	<b>CUMPLE</b> Densidad: <b>1.01 g/mL</b> Peso mínimo: <b>50.500 g</b> Peso central: <b>50.601 g</b> Peso máximo: <b>50.702 g</b>
Alimentación de frasco despirogenizado a la llenadora y de tapón de bromobutilo al vibrador circular de la llenadora.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	27 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar la toma de muestra de tapón y frasco vial despirogenizado por el área de Control de Calidad, para prueba de esterilidad.	De acuerdo con los procedimientos Correspondientes Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos ➢ 20 tapones Identificar como: <u>INICIO DE LLENADO</u>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>
Verificar la toma de muestra por parte del personal de Control de Calidad para realizar la prueba de promoción de crecimiento.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Cantidad de muestras: ➢ 8 frascos dosificados.	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>
Ejecución de la condición ARMADO Y AJUSTE.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la condición. Registrar duración total de la condición.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>15:53 h</b> Hora término: <b>17:08 h</b> Duración total de la condición: <b>01 h 15 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:16 h</b> Hora término: <b>13:10 h</b> Duración total de la condición: <b>00 h 54 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:30 h</b> Hora término: <b>12:32 h</b> Duración total de la condición: <b>01 h 02 min</b>
Retiro de juego de placas "Armado" y colocación de juego de placas "Inicio de llenado" (monitoreo por sedimentación).	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Registrar la hora de inicio y término de la exposición de las placas. Identificación de placas: <u>INICIO DE LLENADO</u>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>16:48 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>19:00 h</b> Tiempo total de exposición: <b>02 h 12 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>13:10 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>13:20 h</b> Tiempo total de exposición: <b>00 h 10 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>12:12 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>14:10 h</b> Tiempo total de exposición: <b>01 h 58 min</b>
<b>INICIO DE LLENADO</b> Charola 1 a 11				
Inicio del dosificado y semitaponado, hasta completar aproximadamente 429 frascos dosificados (11 charolas), realizar el control de proceso y colocar las charolas de los frascos dosificados en el liofilizador. <b>NOTA:</b> las charolas dosificadas deben ser identificadas con el número consecutivo de llenado y la condición a la que fueron sometidas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente ➢ Liofilizador Registrar: ➢ Velocidad de llenado.	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>
El comportamiento del personal involucrado en las actividades es el adecuado para un proceso aséptico.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	28 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar la toma de muestra de frasco vial dosificado por parte del área de Control de Calidad, para prueba de esterilidad.	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico</b>
Ejecución de la condición INICIO DE LLENADO.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la condición. Registrar duración total de la condición.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23</b> Hora inicio: <b>17:08 h</b> Hora término: <b>19:10 h</b> Duración total de la condición: <b>02 h 02 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-22</b> Hora inicio: <b>13:10 h</b> Hora término: <b>15:19 h</b> Duración total de la condición: <b>02 h 09 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:32 h</b> Hora término: <b>14:24 h</b> Duración total de la condición: <b>01 h 52 min</b>
Retiro de juego de placas "Inicio de llenado" y colocación de juego de placas "Condición I Falla mecánica" (monitoreo por sedimentación). <b>NOTA:</b> Estas placas permanecieron desde el inicio hasta el término de la condición.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente  Registrar la hora de inicio y término de la exposición de las placas. Identificación de placas: <u>FALLA MECÁNICA</u>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>19:00 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>22:16 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 16 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>13:20 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>17:06 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 46 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>14:10 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>17:00 h</b> Tiempo total de exposición: <b>02 h 50 min</b>
<b>CONDICIÓN I FALLA MECÁNICA</b> Charola 12 a 22				
Dosificado del 50 % del total de las piezas de la charola 12 (20 piezas aproximadamente) y cuando se cumplan dichas piezas realizar la simulación de ocurrencia de falla mecánica en el equipo de llenado.	Simulación de reparación de la falla, el tiempo de intervención por parte del personal de mantenimiento no debe ser mayor a 60 minutos. Registrar: ➢ Hora de inicio y término de intervención ➢ Duración de intervención ➢ Personal de mantenimiento ➢ Charola de inicio de condición ➢ Velocidad de llenado.	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>19:13 h</b> Hora término: <b>20:13 h</b> Duración de intervención: <b>60 min</b> Personal de mantenimiento: <b>M. Mantenimiento</b> Charola de inicio de condición: <b>12</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>15:25 h</b> Hora término: <b>16:25 h</b> Duración de intervención: <b>60 min.</b> Personal de mantenimiento: <b>M. Mantenimiento 1</b> Charola de inicio de condición: <b>12</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>14:26 h</b> Hora término: <b>15:26 h</b> Duración de intervención: <b>60 min.</b> Personal de mantenimiento: <b>M. Mantenimiento</b> Charola de inicio de condición: <b>12</b> Velocidad de llenado: <b>10 upm</b>
Monitoreo ambiental en condiciones dinámicas (monitoreo por aire activo).	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	29 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
<p>Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad.</p> <p><b>NOTA:</b> Muestras tomadas del 50% de piezas dosificadas inicialmente de la charola 12.</p>	<p>De acuerdo con los procedimientos Correspondientes.</p> <p>Cantidad de muestra:            &gt; 20 frascos dosificados</p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico 2</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico</b></p>
<p>Monitoreo de la vestimenta del personal de mantenimiento que ingreso al cuarto de llenado.</p>	<p>De acuerdo con el procedimiento Correspondiente</p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico 2</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico</b></p>
<p>Despeje de material y producto del equipo de llenado y la sanitización del mismo, y reiniciar el dosificado del 50% restante de la charola 12 (19 piezas aproximadamente).</p>	<p>De acuerdo con el procedimiento Correspondiente</p>	<p><b>CUMPLE</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p>
<p>Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad.</p> <p><b>NOTA:</b> Muestras tomadas de la 50% de piezas dosificadas al término de la charola 12.</p>	<p>De acuerdo con los procedimientos Correspondientes.</p> <p>Cantidad de muestra:            &gt; 20 frascos dosificados</p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico 2</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p><i>Esterilidad</i>            Cantidad de muestra:  <b>20 frascos dosificados</b>            Muestreo:  <b>C. Microbiológico</b></p>
<p>Llenado de la solución de cultivo hasta completar 858 frascos (22 charolas) 50% aproximadamente del total de las unidades del tamaño de lote.</p> <p><b>NOTA:</b> las charolas dosificadas deben ser identificadas con el número consecutivo de llenado y que fueron llenadas bajo la condición I falla mecánica 1.</p>	<p>De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.</p>	<p><b>CUMPLE</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p>
<p>Retiro de juego de placas "Condición I Falla mecánica" y colocación de juego de placas "Condición II Cambio de turno" (monitoreo por sedimentación).</p> <p><b>NOTA:</b> Estas placas permanecerán desde el inicio hasta el término de la condición II.</p>	<p>De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.</p> <p>Registrar la hora de inicio y término de la exposición de las placas.            Identificación de placas:  <b>CAMBIO DE TURNO</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico 2</b>            Hora inicio de exposición de placas:  <b>22:16 h</b>            Hora fin de exposición de placas:  <b>00:26 h</b>            Tiempo total de exposición:  <b>02 h 10 min</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico</b>            Hora inicio de exposición de placas:  <b>18:06 h</b>            Hora fin de exposición de placas:  <b>18:29 h</b>            Tiempo total de exposición:  <b>00 h 23 min</b></p>	<p><b>CUMPLE</b></p> <p>Monitoreó:  <b>C. Microbiológico</b>            Hora inicio de exposición de placas:  <b>17:00 h</b>            Hora fin de exposición de placas:  <b>17:29 h</b>            Tiempo total de exposición:  <b>00 h 29 min</b></p>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	30 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
<b>CONDICIÓN II CAMBIO DE TURNO</b> Charola 23 a 34				
Dosificado del 50 % del total de las piezas de la charola 23 (20 piezas aproximadamente) y cuando se cumplan dichas piezas realizar el cambio de turno del personal que participa en el proceso de llenado.	Registrar: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Hora inicio y término de cambio de turno.</li> <li>➢ Tiempo de espera entre cambio de turno.</li> <li>➢ Charola de inicio de condición.</li> <li>➢ Velocidad de dosificado.</li> </ul>	<b>CUMPLE</b> Hora inicio de cambio de turno: <b>22:24 h</b> Hora término de cambio de turno: <b>22:52 h</b> Tiempo de espera entre cambio de turno: <b>28 min.</b> Charola de inicio de condición: <b>23</b> Velocidad de dosificado: <b>16 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Hora inicio de cambio de turno: <b>18:09 h</b> Hora término de cambio de turno: <b>18:29 h</b> Tiempo de espera entre cambio de turno: <b>10 min.</b> Charola de inicio de condición: <b>23</b> Velocidad de dosificado: <b>16 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Hora inicio de cambio de turno: <b>17:05 h</b> Hora término de cambio de turno: <b>17:21 h</b> Tiempo de espera entre cambio de turno: <b>16 min.</b> Charola de inicio de condición: <b>23</b> Velocidad de dosificado: <b>16 upm</b>
Cambio completo de plantilla de personal.	Registrar antefirma del personal que conforma la plantilla 2.	<b>CUMPLE</b> Plantilla 2 Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado 3</b> <b>O.Dosificado 4</b> <b>O.Dosificado 5</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Plantilla 2 Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado 3</b> <b>O.Dosificado 4</b> <b>O.Dosificado 5</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Plantilla 2 Personal de Producción Antefirmas: <b>O.Dosificado 3</b> <b>O.Dosificado 4</b> <b>O.Dosificado 5</b> Personal de CMB Antefirma: <b>C. Microbiológico 1</b>
Monitoreo de vestimenta del personal de producción que integran la plantilla 1.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>
Monitoreo ambiental en condiciones dinámicas (monitoreo por aire activo).	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico</b>
Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad. <b>NOTA: Muestras tomadas del 50% de piezas dosificadas inicialmente de la charola 23.</b>	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico</b>
Dosificado del 50 % restante de la charola 23 (20 piezas aproximadamente) después de llevar a cabo el cambio de turno entre el personal de cada plantilla.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad. <b>NOTA: Muestras tomadas del 50% de piezas dosificadas al término de la charola 23.</b>	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 2</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	31 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Toma de muestra de tapón y frasco vial despirogenizado por el área de Control de Calidad, para prueba de esterilidad.	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos ➢ 20 tapones Identificar como: <u>CAMBIO DE TURNO</u>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos</b> <b>20 tapones</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 1</b>
Ejecución de la CONDICIÓN II CAMBIO DE TURNO.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la condición. Registrar duración total de la condición.	Fecha (s) de ejecución: <b>23-Ene-23 / 24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>22:21 h</b> Hora término: <b>00:26 h</b> Duración total de la condición: <b>02 h 05 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Jul-22</b> Hora inicio: <b>18:07 h</b> Hora término: <b>18:29 h</b> Duración total de la condición: <b>00 h 22 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>17:03 h</b> Hora término: <b>18:31 h</b> Duración total de la condición: <b>01 h 28 min</b>
Retiro de juego de placas "Condición II Cambio de turno" y colocación de juego de placas "Condición III Falla eléctrica" (monitoreo por sedimentación). <b>NOTA:</b> Estas placas permanecieron desde el inicio hasta el término de la condición III.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Registrar la hora de inicio y término de la exposición de las placas. Identificación de placas: <u>FALLA ELÉCTRICA</u>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 3</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>00:26 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>03:01 h</b> Tiempo total de exposición: <b>02 h 35 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>18:29 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>21:53 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 24 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 4</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>17:29 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>20:43 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 14 min</b>
<b>CONDICIÓN III FALLA ELÉCTRICA</b> Charola 35 a 45				
Dosificado del 50% del total de las piezas de la charola 35 (20 piezas aproximadamente) y cuando se cumplan dichas piezas realizar la simulación de ocurrencia de falla en el sistema de alimentación eléctrico.	Registrar: ➢ Hora inicio y término de interrupción de corriente eléctrica. ➢ Tiempo transcurrido para que encienda la planta de emergencia. ➢ Duración de tiempo de interrupción de corriente eléctrica. ➢ Charola de inicio de condición.	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>00:38 h</b> Hora término: <b>00:38 h</b> Tiempo transcurrido para que encienda la planta de emergencia: <b>15 seg.</b> Duración de tiempo de interrupción de corriente eléctrica: <b>15 seg</b> Charola de inicio de condición: <b>35</b>	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>20:06 h</b> Hora término: <b>20:06 h</b> Tiempo transcurrido para que encienda la planta de emergencia: <b>15 seg.</b> Duración de tiempo de interrupción de corriente eléctrica: <b>15 seg</b> Charola de inicio de condición: <b>35</b>	<b>CUMPLE</b> <b>INTERVENCIÓN</b> Hora inicio: <b>18:35 h</b> Hora término: <b>18:35 h</b> Tiempo transcurrido para que encienda la planta de emergencia: <b>15 seg.</b> Duración de tiempo de interrupción de corriente eléctrica: <b>15 seg</b> Charola de inicio de condición: <b>35</b>
Monitoreo ambiental en condiciones dinámicas (monitoreo por aire activo).	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>
Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad. <b>NOTA:</b> Muestras tomadas del 50% de piezas dosificadas inicialmente de la charola 35.	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: ➢ 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 1</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	32 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Dosificado del 50% restante de la charola 35 (19 piezas aproximadamente) después del restablecimiento del sistema eléctrico del área de llenado.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Toma de muestra por parte de Control de Calidad de frasco vial dosificado, para prueba de esterilidad. <i>NOTA: Muestras tomadas del 50% de piezas dosificadas al término de la charola 35.</i>	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: > 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>
Llenado de la solución de cultivo hasta completar 1,755 frascos (45 charolas), el total de la capacidad del liofilizador. <i>NOTA: las charolas dosificadas deben ser identificadas con el número consecutivo de llenado y que fueron llenadas bajo la condición III Falla eléctrica.</i>	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente. Registrar: Velocidad de llenado.	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>16 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>16 upm</b>	<b>CUMPLE</b> Velocidad de llenado: <b>16 upm</b>
Toma de muestra de tapón y frasco vial despirogenizado por el área de Control de Calidad, para prueba de esterilidad.	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: > 20 frascos > 20 tapones Identificar como: <u>FALLA ELÉCTRICA</u>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos 20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos 20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos 20 tapones</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>
Ejecución de la CONDICIÓN III FALLA ELÉCTRICA.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la condición. Registrar duración total de la condición.	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>00:26 h</b> Hora término: <b>02:49 h</b> Duración total de la condición: <b>02 h 23 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio: <b>20:04 h</b> Hora término: <b>21:48 h</b> Duración total de la condición: <b>01 h 44 min</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>18:31 h</b> Hora término: <b>20:38 h</b> Duración total de la condición: <b>02 h 07 min</b>
Toma de muestra de frasco vial dosificado por parte del área de Control de Calidad, para prueba de esterilidad. <i>NOTA: Muestras tomadas de los últimos frascos dosificados.</i>	De acuerdo con los procedimientos Correspondiente. Cantidad de muestra: 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 1</b>
Retiro de juego de placas "Condición III Falla eléctrica". <i>NOTA: Estas placas permanecieron desde el inicio hasta el término de la condición III.</i>	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente Registrar la hora de inicio y término de la exposición de las placas. Identificación de placas: <u>FALLA ELÉCTRICA</u>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>00:26 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>03:01 h</b> Tiempo total de exposición: <b>02 h 35 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>18:29 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>21:53 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 24 min</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b> Hora inicio de exposición de placas: <b>17:29 h</b> Hora fin de exposición de placas: <b>20:43 h</b> Tiempo total de exposición: <b>03 h 14 min</b>
Monitoreo de vestimenta del personal de producción.	De acuerdo con el procedimiento Correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 3</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 1</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	33 de 64

**FASE VII. DOSIFICADO Y TAPONADO**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar que se apague el Contador de Partículas (EQU-INY-036).	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Ensayos de integridad después del uso de filtros empleados en la fase de filtración.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Especificaciones: Filtro Acetato de Celulosa (medio de cultivo): ➢ Punto de Burbuja: ≥ 46.0 psi. Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (aire comprimido): ➢ Difusión: ≤ 4.0 mL/min. a una presión de operación de 10 psi	ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (filtro) Punto de burbuja: <b>50.04 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (prefiltro) Punto de burbuja: <b>51.54 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>2.1 mL / min</b>	ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (filtro) Punto de burbuja: <b>51.51 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (prefiltro) Punto de burbuja: <b>52.21 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>1.7 mL / min</b>	ENSAYOS DE INTEGRIDAD FINAL Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (filtro) Punto de burbuja: <b>50.80 psi</b> Filtro Acetato de Celulosa (Hidrofílico) Medio de cultivo (prefiltro) Punto de burbuja: <b>52.22 psi</b> Filtro de PTFE (politetrafluoroetileno) T9 (Hidrofóbico) Aire comprimido Difusión: <b>2.0 mL / min</b>
Merma generada durante la fase de dosificado y taponado.	La cantidad de merma total de Caldo Soya Trypticaseína se debe colocar en piezas.	Merma total: <b>238 pzas</b> 107 Producto dosificado 131 Producto a granel <i>NOTA: El volumen retenido durante la filtración se reporta en unidades de piezas para la merma total.</i>	Merma total: <b>238 pzas</b> 109 Producto dosificado 129 Producto a granel <i>NOTA: El volumen retenido durante la filtración se reporta en unidades de piezas para la merma total.</i>	Merma total: <b>234 pzas</b> 143 Producto dosificado 91 Producto a granel <i>NOTA: El volumen retenido durante la filtración se reporta en unidades de piezas para la merma total.</i>
Rendimiento de la fase de dosificado y taponado.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	Rendimiento de la fase: <b>89.13 %</b> <b>1,751 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>89.13 %</b> <b>1,751 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>89.32 %</b> <b>1,755 fcos</b>
Tiempo total de duración de la fase de dosificado y taponado. <i>NOTA: En el tiempo total de la fase se considera el tiempo de dosificado sin considerar el Armado y ajuste.</i>		Tiempo total de la fase: <b>08 h 21 min</b>	Tiempo total de la fase: <b>07 h 01 min</b>	Tiempo total de la fase: <b>08 h 03 min</b>

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	34 de 64

### Fase VIII: Liofilización

La fase de liofilización se llevó a cabo en el cuarto de Llenado conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante la verificación:

**Tabla 22. Verificación de liofilización**

FASE VIII. LIOFILIZACIÓN				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>17:12 h</b> Hora término: <b>06:17 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23 / 26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>13:34 h</b> Hora término: <b>00:14 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>12:45 h</b> Hora término: <b>22:23 h</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de LLENADO	De acuerdo con los procedimientos correspondientes.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Colocación del producto dosificado dentro de la cámara del liofilizador al término de la carga, colocar los sensores de temperatura del producto.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. ➤ Cargar de arriba hacia abajo la cámara de liofilización	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	35 de 64

**FASE VIII. LIOFILIZACIÓN**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Verificar la evacuación parcial de la cámara.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente Registrar la fecha y hora del inicio y término de la evacuación parcial del liofilizador. Registrar temperatura de placas.	<b>CUMPLE</b> Fecha inicio de evacuación parcial: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio de evacuación parcial: <b>03:00 h</b> Fecha término de evacuación <b>24-Ene-23</b> Hora término de evacuación: <b>03:30 h</b> Duración de evacuación parcial: <b>30 min</b> Temperatura de la placa 1: <b>20.84°C</b> Temperatura de la placa 2: <b>23.38°C</b> Temperatura de la placa 3: <b>23.38°C</b> Temperatura de la placa 4: <b>21.46°C</b> Temperatura de la placa 5: <b>22.00°C</b>	<b>CUMPLE</b> Fecha inicio de evacuación parcial: <b>25-Ene-23</b> Hora inicio de evacuación parcial: <b>22:30 h</b> Fecha término de evacuación <b>25-Ene-23</b> Hora término de evacuación: <b>23:00 h</b> Duración de evacuación parcial: <b>30 min</b> Temperatura de la placa 1: <b>19.98°C</b> Temperatura de la placa 2: <b>19.98°C</b> Temperatura de la placa 3: <b>20.02°C</b> Temperatura de la placa 4: <b>20.07°C</b> Temperatura de la placa 5: <b>20.07°C</b>	<b>CUMPLE</b> Fecha inicio de evacuación parcial: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio de evacuación parcial: <b>20:42 h</b> Fecha término de evacuación <b>27-Ene-23</b> Hora término de evacuación: <b>21:12 h</b> Duración de evacuación parcial: <b>30 min</b> Temperatura de la placa 1: <b>20.15°C</b> Temperatura de la placa 2: <b>20.05°C</b> Temperatura de la placa 3: <b>20.05°C</b> Temperatura de la placa 4: <b>20.19°C</b> Temperatura de la placa 5: <b>19.98°C</b>
Verificar que al término del ciclo de liofilización se proceda con la descarga del producto, posterior a la descarga se pasa el producto a la fase de engargolado.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Registrar la hora de inicio y término del ciclo de liofilización.	<b>CUMPLE</b> Fecha de descarga: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio de descarga: <b>05:12 h</b> Hora término de descarga: <b>06:17 h</b>	<b>CUMPLE</b> Fecha de descarga: <b>25-Ene-23 / 26-Ene-23</b> Hora inicio de descarga: <b>23:02 h</b> Hora término de descarga: <b>00:14 h</b>	<b>CUMPLE</b> Fecha de descarga: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio de descarga: <b>21:32 h</b> Hora término de descarga: <b>22:23 h</b>
Verificar la toma de muestra por parte del personal de control microbiológico para realizar la prueba de esterilidad.	De acuerdo con el procedimiento "Plan de muestreo para la validación del proceso de simulación de llenado aséptico para el frasco de 30.0 mL". Cantidad de muestras: ➢ 20 frascos (Liofilizador)	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 4</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 4</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>C. Microbiológico 4</b>
Registrar las mermas generadas en la fase.	La cantidad de merma total de producto se debe colocar en piezas.	Merma: <b>114 pzas</b>	Merma: <b>24 pzas</b>	Merma: <b>20 pzas</b>
Rendimiento de la fase.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	Rendimiento de la fase: <b>93.49 %</b> <b>1,617 pzas</b>	Rendimiento de la fase: <b>98.63 %</b> <b>1,707 pzas</b>	Rendimiento de la fase: <b>98.86 %</b> <b>1,715 pzas</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirmas: <b>O. Lavado 1</b> <b>O. Preparación</b> <b>O. Dosificado</b> <b>O. Fabricación</b>	Antefirmas: <b>O. Preparación 1</b> <b>O. Lavado 1</b> <b>O. Dosificado 4</b> <b>O. Dosificado</b> <b>O. Fabricación</b>	Antefirmas: <b>Preparación 1</b> <b>O. Lavado 1</b> <b>O. Dosificado 4</b> <b>O. Fabricación 1</b>

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	36 de 64

### Fase IX: Engargolado y limpieza.

La fase de engargolado y limpieza se llevó a cabo en el cuarto de engargolado conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante la verificación:

**Tabla 23. Verificación de engargolado y limpieza**

FASE IX. ENGARGOLADO Y LIMPIEZA				
Verificación	Criterio de Aceptación	1L22001-LA	1L22002-LA	1L22003-LA
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:24 h</b> Hora término: <b>06:30 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>25-Ene-23 / 26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>23:06 h</b> Hora término: <b>00:16 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>27-Ene-23</b> Hora inicio: <b>21:38 h</b> Hora término: <b>22:29 h</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de ENGARGOLADO	De acuerdo con los procedimientos correspondientes.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a fabricar.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Registro de todas las actividades en las bitácoras correspondientes.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de ENGARGOLADO durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: >10 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Monitoreo ambiental en condiciones dinámicas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 4</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 4</b>	<b>CUMPLE</b> Monitoreó: <b>C. Microbiológico 3</b>
Alimentación de la tolva de la engargoladora con sello de aluminio flip off de 20 mm color amarillo, y realizar el ajuste de la engargoladora a los parámetros de operación establecidos.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Parámetro de Operación: ➤ Velocidad: 70 piezas / min. ➤ Registrar color del sello.	<b>CUMPLE</b> Color del sello: <b>Amarillo</b> Velocidad: <b>70 pzas / min</b>	<b>CUMPLE</b> Color del sello: <b>Amarillo</b> Velocidad: <b>70 pzas / min</b>	<b>CUMPLE</b> Color del sello: <b>Amarillo</b> Velocidad: <b>70 pzas / min</b>
Inicio de la fase de engargolado y la realización de la prueba de hermeticidad al inicio, intermedio y final.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Especificación: ➤ En todos los envases debe penetrar el agua con azul de metileno.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	37 de 64

#### FASE IX. ENGARGOLADO Y LIMPIEZA

Verificación	Criterio de Aceptación	1L22001-LA	1L22002-LA	1L22003-LA
Iniciar el proceso de limpieza de los frascos ya engargolados.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Los frascos limpios se colocaron en charolas identificadas.	Identificar charolas con los siguientes datos: ➤ Número de charola de dosificada ➤ Condición en la que fueron dosificadas. ➤ Número de lote ➤ Cantidad de frascos	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Toma de muestra de frasco vial dosificado por parte del área de Aseguramiento de Calidad, para prueba de esterilidad.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Cantidad de muestra: ➤ 20 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I. Calidad 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I. Calidad 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Esterilidad</i> Cantidad de muestra: <b>20 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I. Calidad</b>
Rendimiento de la fase.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	Rendimiento de la fase: <b>100.0 %</b> <b>1,567 pzas</b>	Rendimiento de la fase: <b>100.0 %</b> <b>1,657 pzas</b>	Rendimiento de la fase: <b>99.83 %</b> <b>1,662 pzas</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirmas: <b>O. Engargolado</b>	Antefirmas: <b>O. Engargolado</b>	Antefirmas: <b>O. Engargolado</b>

#### **Fase X: Revisión de frascos**

La fase de Revisión de frascos se llevó a cabo en el cuarto de acondicionamiento conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación; la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante la verificación:

**Tabla 24. Verificación de revisión de frascos lote.**

FASE X. REVISIÓN DE FRASCOS				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Ejecución de la fase.	Registrar fechas de ejecución, hora inicio y término de la fase.	Fecha (s) de ejecución: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:42 h</b> Hora término: <b>07:30 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:15 h</b> Hora término: <b>06:15 h</b>	Fecha (s) de ejecución: <b>28-Ene-23</b> Hora inicio: <b>05:25 h</b> Hora término: <b>06:30h</b>
Limpieza y despeje en el cuarto de ACONDICIONAMIENTO	De acuerdo con los procedimientos correspondientes	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Identificación del cuarto, equipos e instrumentos con los datos del producto y lote a revisar.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
El personal utiliza el Equipo de Protección Personal requerido antes de ingresar a las áreas.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Aprobación del Inspector de Aseguramiento de Calidad para iniciar la actividad correspondiente.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	38 de 64

**FASE X. REVISIÓN DE FRASCOS**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Lectura de condiciones ambientales del cuarto de ACONDICIONAMIENTO, durante el inicio, intermedio y final de la fase.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes Especificación: ➤ Temperatura: 18°C a 25 °C ➤ Humedad relativa: 30 % a 65 % ➤ Presión diferencial: > 5 Pa	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Iniciar con la revisión de cada uno de los frascos con ayuda de las cámaras de contraste, separar e identificar con los datos de la charola de donde proviene cada frasco que presente defectos. <b>NOTA:</b> Rotar o invertir los frascos, de tal manera que el medio de cultivo entre en contacto con toda la superficie interna del sistema contenedor – cierre.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Segregar e identificar con los datos de la charola que provienen las unidades que presentaron defectos o algún tipo de partícula.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente. Defectos: ➤ Frasco con apariencia turbia. ➤ No engargolado ➤ Flip off desprendido ➤ Frasco quebrado o fisurado Registrar el número de piezas defectivas.	Total de frascos con defectivos: <b>0 fcos</b>	Total de frascos con defectivos: <b>0 fcos</b>	Total de frascos con defectivos: <b>0 fcos</b>
Toma de muestra de frasco vial dosificado por Inspector de Aseguramiento de Calidad, para prueba de promoción de crecimiento.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes Cantidad de muestra: ➤ 8 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>C. Microbiológico 3</b>
Rendimiento de la fase.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente	Rendimiento de la fase: <b>92.41%</b> <b>1,440 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>95.35%</b> <b>1,572 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>71.30%</b> <b>1,177 fcos</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y/o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad de revisado.	Antefirmas: O. Acondicionamiento 1 O. Acondicionamiento 2 O. Acondicionamiento 3	Antefirmas: O. Acondicionamiento 4 O. Acondicionamiento 5 O. Acondicionamiento 6	Antefirmas: O. Acondicionamiento 3 O. Acondicionamiento 2 O. Acondicionamiento 1



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	39 de 64

**FASE X. REVISIÓN DE FRASCOS**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Entrega de los frascos dosificados en charolas plásticas empleadas para su transporte e incubación externa.	Colocar los dataloggers para el monitoreo de condiciones durante el traslado. Registrar fecha y hora de entrega de los frascos dosificados al proveedor del servicio de incubación.	Fecha de entrega: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio: <b>11:30 h</b> Entregó: <b>S. Producción1</b>	Fecha de entrega: <b>26-Ene-23</b> Hora inicio: <b>07:15 h</b> Entregó: <b>S. Producción1</b>	Fecha de entrega: <b>28-Ene-23</b> Hora inicio: <b>08:37 h</b> Entregó: <b>S. Producción2</b>
Introducción al cuarto de incubación del total de las unidades del lote a las condiciones previamente establecidas.	Especificación: ➤ Temperatura de incubación: 20.0°C a 25.0 °C ➤ Tiempo de incubación: 7 días. La colocación debe ser por bloques según las intervenciones reportadas en el proceso de llenado. Registrar la cantidad total de frascos entregados.	<b>CUMPLE</b> Cantidad de frascos entregados: <b>1, 440 frascos</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de frascos entregados: <b>1,572 fcos</b>	<b>CUMPLE</b> Cantidad de frascos entregados: <b>1,177 fcos</b>

**Fase XI: Revisión de frascos incubación.**

El periodo de incubación correspondiente a la primera incubación del proceso de simulación de llenado aséptico para formato de frasco de 100.0 mL, se llevó a cabo en cuartos calificados, en dicha fase, se verificó el ingreso de las charolas con frasco al cuarto de incubación con la temperatura y periodo establecido en la FEUM, la siguiente tabla muestra los resultados obtenidos durante esta fase de la verificación:

**Tabla 25. Verificación revisión de frascos incubación.**

FASE XI. REVISIÓN DE FRASCOS INCUBACIÓN				
Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
INCUBACIÓN ( 20 °C - 25 °C )				
Introducir al cuarto de incubación las charolas con los frascos y cerrarla, verificando el funcionamiento del sistema interno de monitoreo del cuarto climático.	Registro de acuerdo a las buenas prácticas de documentación. ➤ Registrar temperatura de introducción de charolas.	Fecha inicio de primera incubación: <b>24-Ene-23</b> Hora inicio de primera incubación: <b>13:33 h</b> Fecha término de primera incubación: <b>31-Ene-23</b> Hora término de primera incubación: <b>13:32 h</b> Temperatura de introducción: <b>22.6 °C</b>	Fecha inicio de primera incubación: <b>26-Ene-23</b> Hora inicio de primera incubación: <b>11:12 h</b> Fecha término de primera incubación: <b>02-Feb-23</b> Hora término de primera incubación: <b>11:15 h</b> Temperatura de introducción: <b>21.9 °C</b>	Fecha inicio de primera incubación: <b>28-Ene-23</b> Hora inicio de primera incubación: <b>10:20 h</b> Fecha término de primera incubación: <b>04-Feb-23</b> Hora término de primera incubación: <b>10:31 h</b> Temperatura de introducción: <b>22.0 °C</b>



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	40 de 64

**FASE XI. REVISIÓN DE FRASCOS INCUBACIÓN**

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Incubación a las condiciones previamente establecidas.	Especificación primera incubación: ➤ Periodo de incubación: 7 días ➤ Temperatura: 20.0°C a 25.0 °C	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-1</b>	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-1</b>	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-1</b>
Iniciar con la revisión de cada uno de los frascos, separar e identificar con los datos de la charola de donde proviene cada frasco que presente contaminación, para trazabilidad dentro del proceso.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes Verificar: ➤ Presencia de turbidez Registrar la cantidad de frasco revisado y entregado.	Fecha de revisión: <b>31-Ene-23</b> Hora inicio de revisión: <b>13:55 h</b> Hora término de revisión: <b>15:30 h</b> Cantidad revisada: <b>1,440 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,431 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>	Fecha de revisión: <b>02-Feb-23</b> Hora inicio de revisión: <b>11:31 h</b> Hora término de revisión: <b>14:00 h</b> Cantidad revisada: <b>1,572 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,563 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>	Fecha de revisión: <b>04-Feb-23</b> Hora inicio de revisión: <b>10:50 h</b> Hora término de revisión: <b>13:11 h</b> Cantidad revisada: <b>1,177 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,078 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>
Toma de muestra de frasco vial dosificado por parte del área de aseguramiento de calidad, para prueba de promoción de crecimiento.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Cantidad de muestra: ➤ 8 frascos dosificados	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I.Calidad</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I.Calidad 1</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreo: <b>I.Calidad 1</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y/o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento</b>	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento1</b>	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento 1</b>
<b>INCUBACIÓN (30 °C - 35 °C)</b>				
Introducir a la cámara de incubación las charolas con los frascos y cerrarla, verificando el funcionamiento del sistema interno de monitoreo de la cámara.	Registro de acuerdo a las buenas prácticas de documentación. ➤ Registrar temperatura de introducción de charolas.	Fecha inicio de segunda incubación: <b>31-Ene-23</b> Hora inicio de segunda incubación: <b>16:03 h</b> Fecha término de segunda incubación: <b>07-Feb-23</b> Hora término de segunda incubación: <b>16: 08 h</b> Temperatura de introducción: <b>31.4 °C</b>	Fecha inicio de segunda incubación: <b>02-Feb-23</b> Hora inicio de segunda incubación: <b>14:38 h</b> Fecha término de segunda incubación: <b>09-Feb-23</b> Hora término de segunda incubación: <b>14:39 h</b> Temperatura de introducción: <b>32.4 °C</b>	Fecha inicio de segunda incubación: <b>04-Feb-23</b> Hora inicio de segunda incubación: <b>13:53 h</b> Fecha término de segunda incubación: <b>11-Feb-22</b> Hora término de segunda incubación: <b>13:53 h</b> Temperatura de introducción: <b>31.5 °C</b>
Incubación a las condiciones previamente establecidas.	Especificación segunda incubación: ➤ Periodo de incubación: 7 días ➤ Temperatura: 30.0°C a 35.0 °C	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-2</b>	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-2</b>	<b>CUMPLE</b> Código del cuarto de incubación: <b>CAMARA INCUBACIÓN-2</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	41 de 64

#### FASE XI. REVISIÓN DE FRASCOS INCUBACIÓN

Verificación	Criterio de Aceptación	LS23001	LS23002	LS23003
Iniciar con la revisión de cada uno de los frascos, separar e identificar con los datos de la charola de donde proviene cada frasco que presente defectos, para trazabilidad dentro del proceso.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Verificar: ➤ Presencia de turbidez Registrar la cantidad de frasco revisado y entregado.	Fecha de revisión: <b>07-Feb-23</b> Hora inicio de revisión: <b>16:19 h</b> Hora término de revisión: <b>17:30 h</b> Cantidad revisada: <b>1,431 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,420 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>	Fecha de revisión: <b>09-Feb-23</b> Hora inicio de revisión: <b>14:55 h</b> Hora término de revisión: <b>16:40 h</b> Cantidad revisada: <b>1,563 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,554 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>	Fecha de revisión: <b>11-Feb-22</b> Hora inicio de revisión: <b>14:00 h</b> Hora término de revisión: <b>15:30 h</b> Cantidad revisada: <b>1,078 fcos</b> Cantidad entregada: <b>1,070 fcos</b> Frascos contaminados o con turbidez: <b>0 fcos</b>
Toma de muestra de frasco vial dosificado por parte del área de aseguramiento de calidad, para prueba de promoción de crecimiento.	De acuerdo con los procedimientos correspondientes. Cantidad de muestra: ➤ 8 frascos dosificados.	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>I.Calidad</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>I.Calidad 2</b>	<b>CUMPLE</b> <i>Promoción de Crecimiento</i> Cantidad de muestra: <b>8 frascos dosificados</b> Muestreó: <b>I.Calidad 2</b>
Rendimiento de la fase.	De acuerdo con el procedimiento correspondiente.	Rendimiento de la fase: <b>999.72 %</b> <b>1,420 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>99.87 %</b> <b>1,871 fcos</b>	Rendimiento de la fase: <b>92.27 %</b> <b>1,070 fcos</b>
El personal que realizó la actividad debe estar capacitado y/o calificado.	Registrar antefirma del personal que realiza la actividad.	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento</b>	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento</b>	Antefirmas: <b>O. Acondicionamiento</b>

## 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante la verificación de los pre-requisitos para la simulación de llenado aséptico son satisfactorios, ya que las áreas, sistemas críticos y equipos utilizados durante el proceso se encontraron calificados, los instrumentos de medición empleados cuentan con calibración vigente y el personal calificado.

Previo a la ejecución del proceso, las materias primas y materiales de envase primario fueron inspeccionados, aprobados y liberados por la Unidad de Calidad, así como sus proveedores fueron calificados de acuerdo a los requerimientos establecidos por el sistema de calidad.

Se realizó la prueba de promoción de crecimiento al medio de cultivo para verificar que este permita el crecimiento de microorganismos. Los resultados fueron satisfactorios utilizando 3 microorganismos aerobios (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Pseudomonas aeruginosa*), un microorganismo anaerobio (*Escherichia coli*) y 2 hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus brasiliensis*), los cuales son una selección de microorganismos representativos que aseguran la viabilidad del medio.

Como se puede observar en las tablas 9 a 33, el proceso se llevó a cabo de una manera consistente en cuanto a las fases verificadas, las cuales se analizan a continuación:

- Surtido de Materias Primas.

Para los lotes verificados, se realizó monitoreo ambiental por parte del departamento de Microbiología, posteriormente las cantidades de materias primas fueron surtidas de acuerdo a la Orden de Producción por el personal de Almacén, la balanza utilizada se encontró con etiqueta de calibración vigente al momento de la verificación, por lo tanto, esta fase cumple con los requerimientos establecidos para el proceso.



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	42 de 64

- Lavado y esterilización de materiales.

Para los lotes verificados, el agua WFI utilizada para el lavado fue aprobada por Control de Calidad previo al inicio de actividades, los materiales requeridos para los procesos de filtración y llenado fueron lavados conforme a los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes; para todos los filtros empleados en la etapa de producción y acondicionamiento primario se realizaron ensayos de integridad con el Sartochek (equipo para pruebas de integridad en filtros), antes del uso de estos y previo a su esterilización obteniendo resultados aprobatorios. Posterior al lavado y preparación de los materiales y tapón estos se esterilizaron de acuerdo al patrón de carga calificado.

- Preparación de granel.

Para los lotes verificados, las cantidades de materias primas procesadas fueron las especificadas en la orden de producción, la preparación del granel se llevó a cabo de acuerdo a los lineamientos y especificaciones que indica la instrucción de producción siguiendo los parámetros de control como: adición del Caldo Soya Trypticaseína, aforo, velocidad y tiempo de agitación; así como, el muestreo para determinar los atributos de calidad de: apariencia de la solución, pH, densidad y límites microbianos.

El granel fue liberado tras cumplir las pruebas de pH, aspecto y densidad. Por la naturaleza de la prueba los resultados de límites microbianos fueron reportados posteriormente a la verificación. La fase de producción del granel cumple con las especificaciones del proceso de forma satisfactoria.

- Filtración de granel.

Para los lotes verificados, se realizó el monitoreo ambiental y de partículas totales en condiciones dinámicas, activando el contador de partículas desde el armado de la llenadora hasta el fin de dosificado. Se documentó el número de lote del fabricante para los filtros empleados para el granel (hidrofílico) y el aire comprimido (hidrofóbico), se realizó el ensamble del sistema de filtración para continuar con la esterilización del granel. Se hizo uso de aire comprimido como mecanismo de presión forzada para hacer pasar la solución del recipiente de fabricación al reservorio de dosificado a una presión no mayor de 1.5 bar en promedio. Se realizó la toma de muestras al inicio y termino de la fase demostrando que el filtro no modifica el comportamiento o propiedades del medio de cultivo, cumpliendo con las pruebas de promoción de crecimiento. Por lo anteriormente mencionado, el desempeño del proceso de filtración cumple satisfactoriamente con las especificaciones.

- Surtido de Insumos de empaque primario.

Para los lotes verificados, las cantidades de materiales de empaque primario fueron surtidos de acuerdo a la Orden de Acondicionamiento Primario por el personal de Almacén, y sanitizados a su ingreso a la esclusa de Empaque Primario, con lo anterior mencionado la fase de surtido de insumos cumple con los requerimientos establecidos para el proceso.

- Lavado y despirogenización de frascos.

Para los lotes verificados, las cantidades de frascos recibidos por producción fue la establecida en la orden de acondicionamiento primario, el agua utilizada para el lavado de frascos fue aprobada por Control de Calidad antes de su uso en la lavadora, los filtros para agua y aire comprimido fueron trazables a su número de lote y Certificado de Calidad correspondientes cumpliendo con su ensayo de integridad realizado antes y después del uso de estos; el Túnel de despirogenización fue programado de acuerdo con la calificación del equipo para el formato para frasco de 100 mL y trabajó a 340°C 100 mm/min; sus condiciones fueron establecidas para su funcionamiento en línea con la Lavadora y la llenadora, finalmente, de forma paralela se llevó a cabo el monitoreo microbiológico correspondiente. Por lo anterior, la fase de lavado y despirogenización de frascos cumple de forma satisfactoria los criterios de aceptación.



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	43 de 64

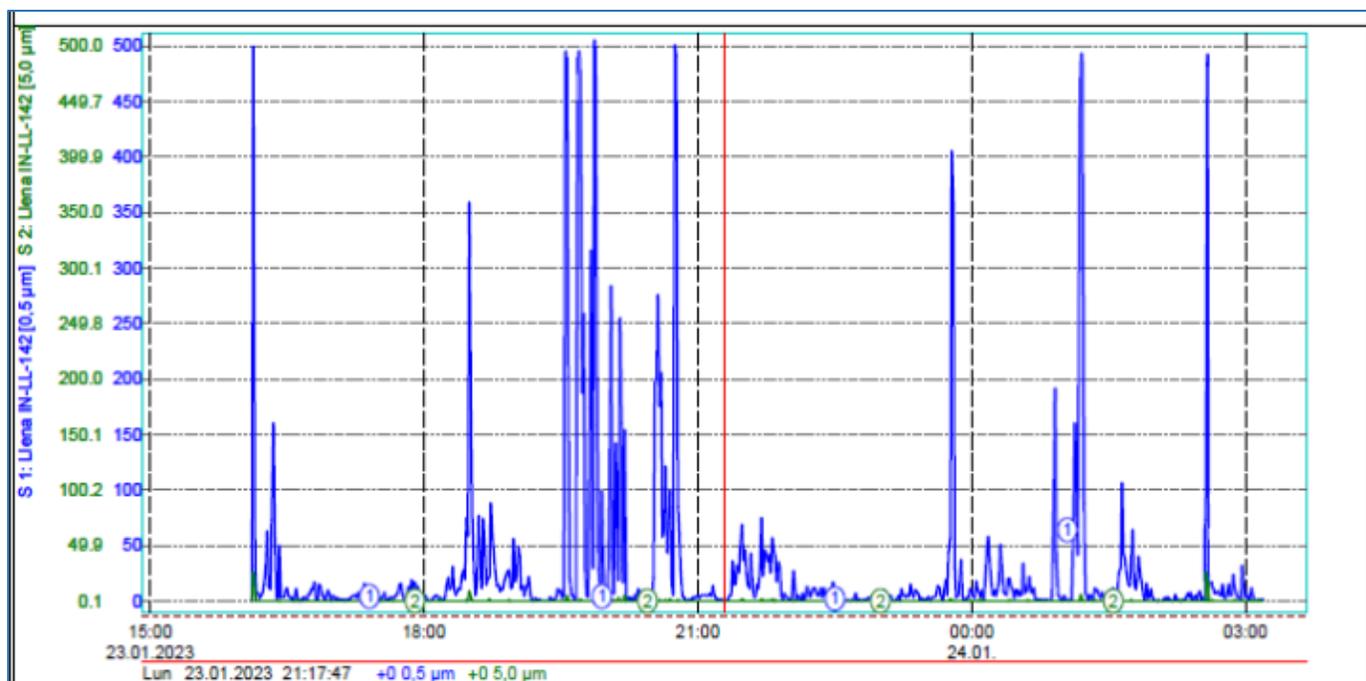
- Dosificado y taponado.

Para los lotes verificados en la fase de dosificado y taponado, se realizó el armado y ajuste de la Llenadora de viales, conforme a los procedimientos normalizados de operación establecidos, aquí se llevó a cabo el monitoreo ambiental por sedimentación y aire activo, así como, la lectura continua del contador de partículas totales hasta el fin de llenado, verificando que las condiciones en las que se desempeñaron las actividades cumplieran con la NOM-059/ Apéndice A (Normativo) de acuerdo a la tabla 26.

**Tabla 26. Número máximo permitido de partículas totales/m<sup>3</sup>.**

Clasificación	Fase	Lote	Condiciones dinámicas	
			0.5 µm Especificación: ≤ 3,520 partículas	5 µm Especificación: ≤ 20 partículas
Clase A (ISO-Class 5)	Dosificado y taponado	LS23001	<b>127</b>	<b>0</b>
		LS23002	<b>179</b>	<b>0</b>
		LS23003	<b>143</b>	<b>0</b>

Como se observa en las gráficas, el registro máximo para partículas de 0.5 µm fue cercano a 500 Part/m<sup>3</sup>, lo cual cumple con las especificaciones establecidas en la norma, mientras que para partículas de 5 µm el registro fue despreciable.



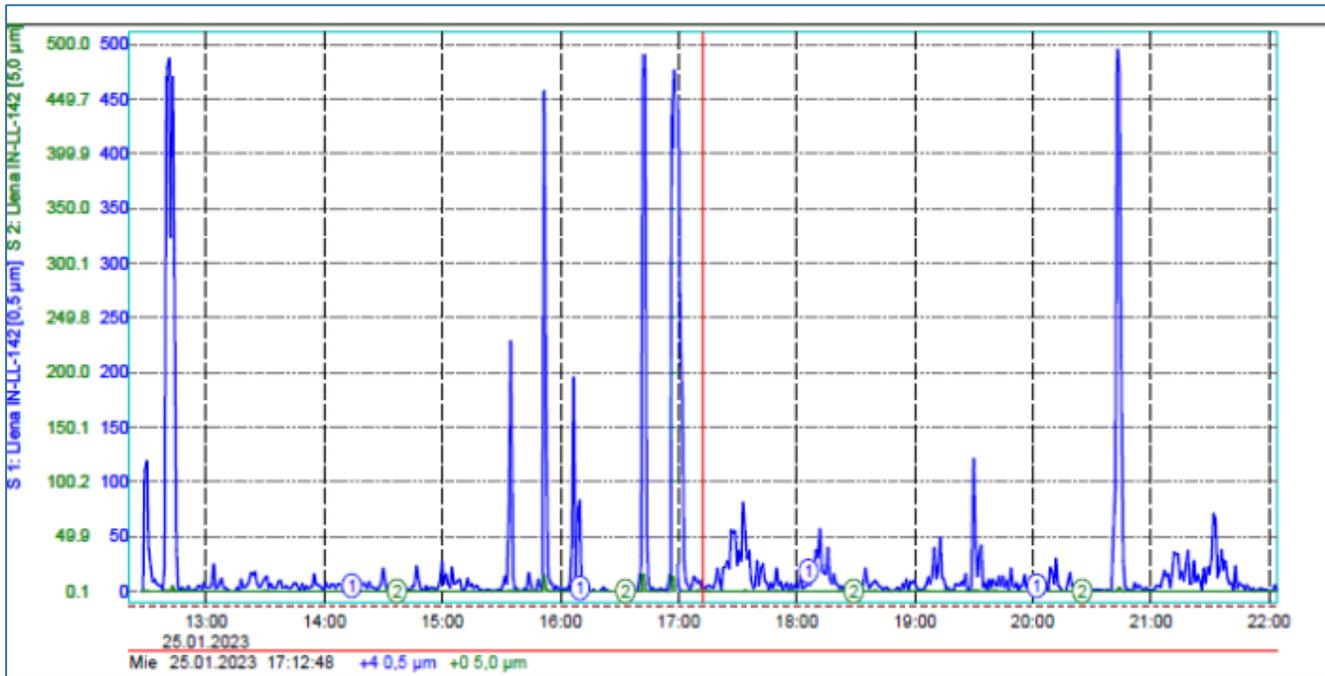
Gráfica 1. Contador de partículas del lote LS23001.



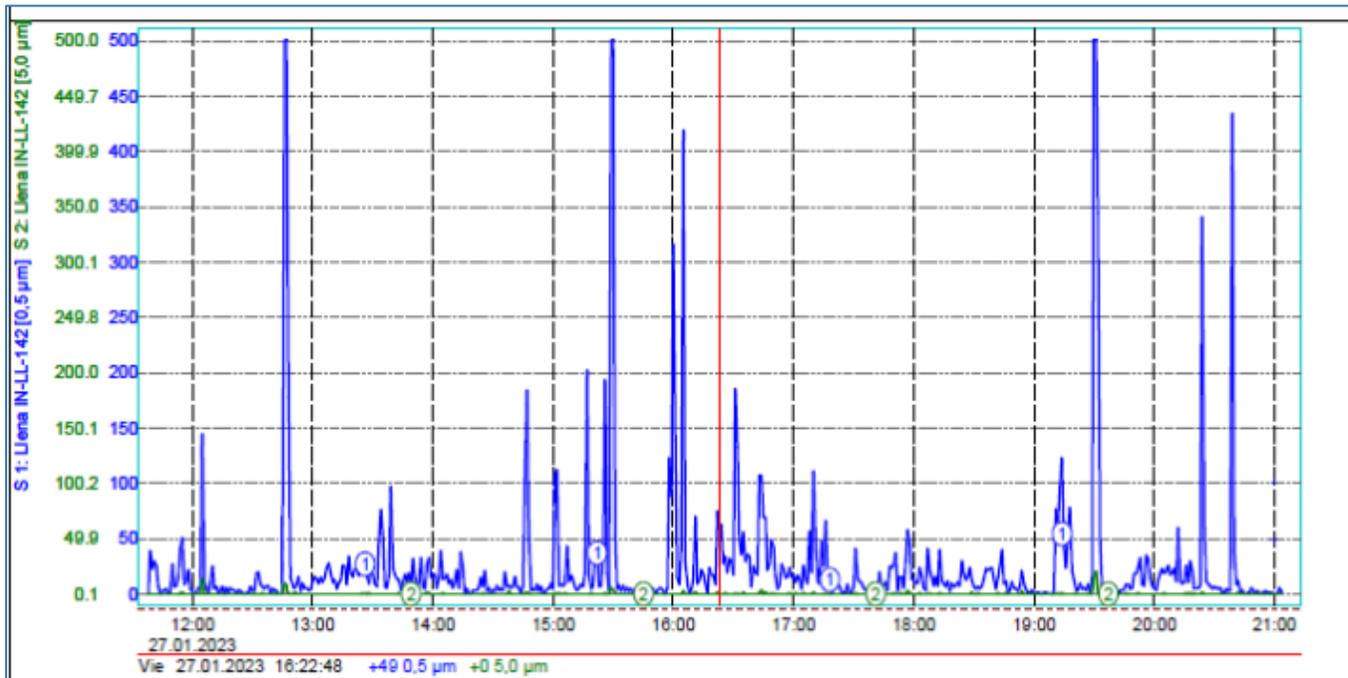
# REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

## VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	44 de 64



Gráfica 2. Contador de partículas del lote LS23002.



Gráfica 3. Contador de partículas del lote LS23003.



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

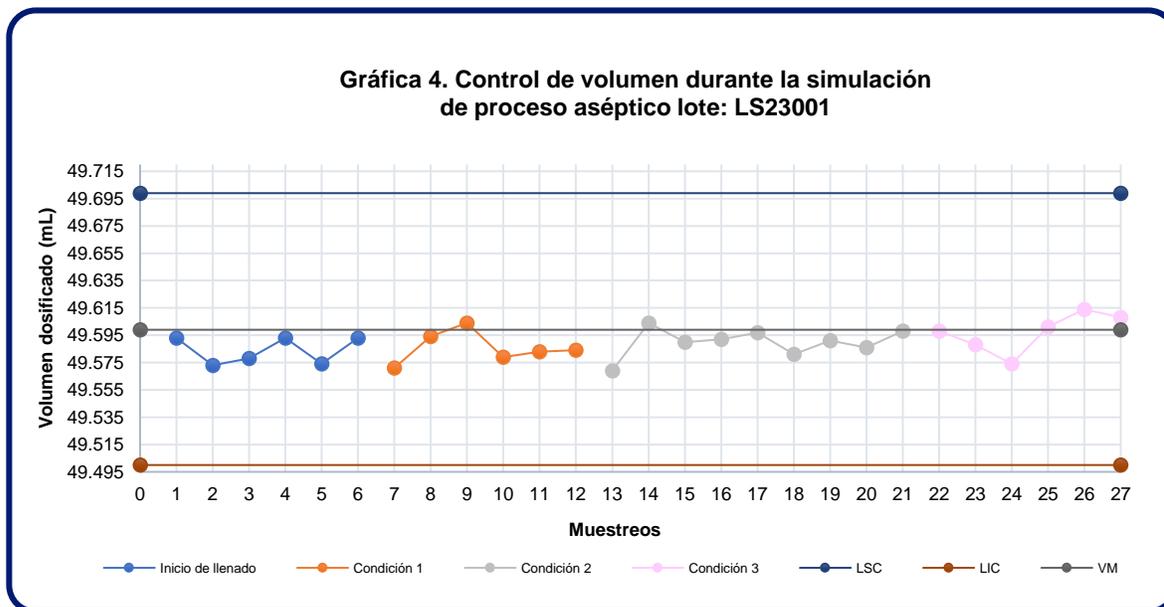
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	45 de 64

Para la fase de dosificado de viales se distinguen cuatro fracciones de tiempo, Inicio de llenado para simular un proceso normal; así como, tener una línea base de comparación y tres intervenciones programadas para retar la capacidad del proceso ante alguna falla o “Peor Caso” que podría presentarse (Condición 1 “Falla Mecánica”, Condición 2 “Cambio de turno”, Condición 3 “Falla eléctrica”).

Durante el inicio de dosificado de los lotes, se procedió a dosificar los viales con el medio de cultivo estéril y semitaponarlos, de manera simultánea se verificó el ingreso de charolas al liofilizador para su posterior simulación. Durante la dosificación de los viales de la charola 12 se simuló una falla mecánica de la llenadora (Condición 1) parando las actividades dentro del área aséptica, se llevaron a cabo la simulación de acciones correctivas en el equipo retando la integridad microbiológica del medio de cultivo de los viales en proceso de semitaponado y el conjunto de dosificación, se realizó el monitoreo ambiental incluyendo un monitoreo de vestimenta al personal de mantenimiento, para detectar el efecto de la misma. Tras la intervención se continuó con la dosificación y semitaponado de los viales con medio de cultivo hasta la siguiente condición que se presentó durante el llenado de la charola 23, donde se presentó el cambio de turno (Condición 2) al personal de la plantilla 1 dentro del cuarto de llenado, se les realizó un monitoreo de vestimenta con placas flexibles, así como, el monitoreo ambiental evaluando el impacto de ingreso y egreso de 4 personas en un periodo de tiempo, una vez hecha la rotación del equipo de trabajo se reanudó el proceso hasta agotar el medio de cultivo. A continuación, en la charola 35 se simuló una falla en el suministro eléctrico (Condición 3) en el cual, la planta de emergencia tardó 15 segundos en encender; se repitió la metodología de monitoreo ambiental y se estableció un tiempo de restablecimiento de espera de 5 minutos sin actividad posterior al corte de suministro eléctrico para asegurar que las condiciones se reestablecieran conforme al procedimiento Plan de contingencias.

Para simular el control de proceso, se verifico el volumen dosificado de medio de cultivo (Gráfica 4,5 y 6), para lo cual se tomaron tres viales cada 100 unidades dosificadas registrando el peso asegurando que no supere los límites de control establecidos.

Para los lotes, se observó que los datos se encuentran dentro de especificación no se presentaron diferencias significativas en los volúmenes dosificados tomando en cuenta número de condiciones simuladas para el llenado.



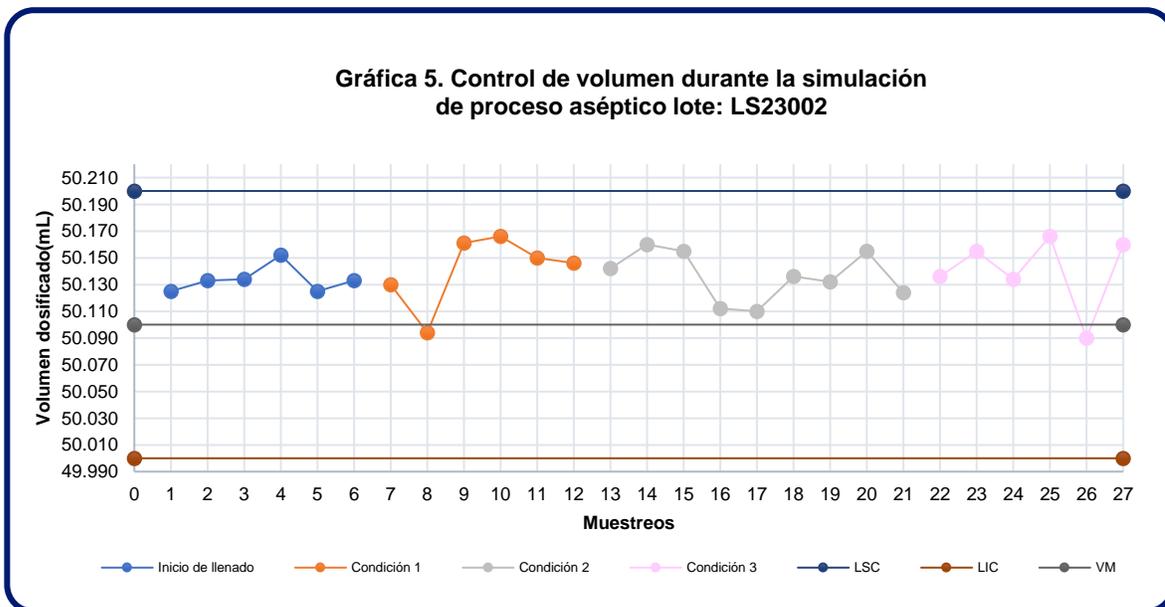
Gráfica 4. Control de volumen lote LS23001.



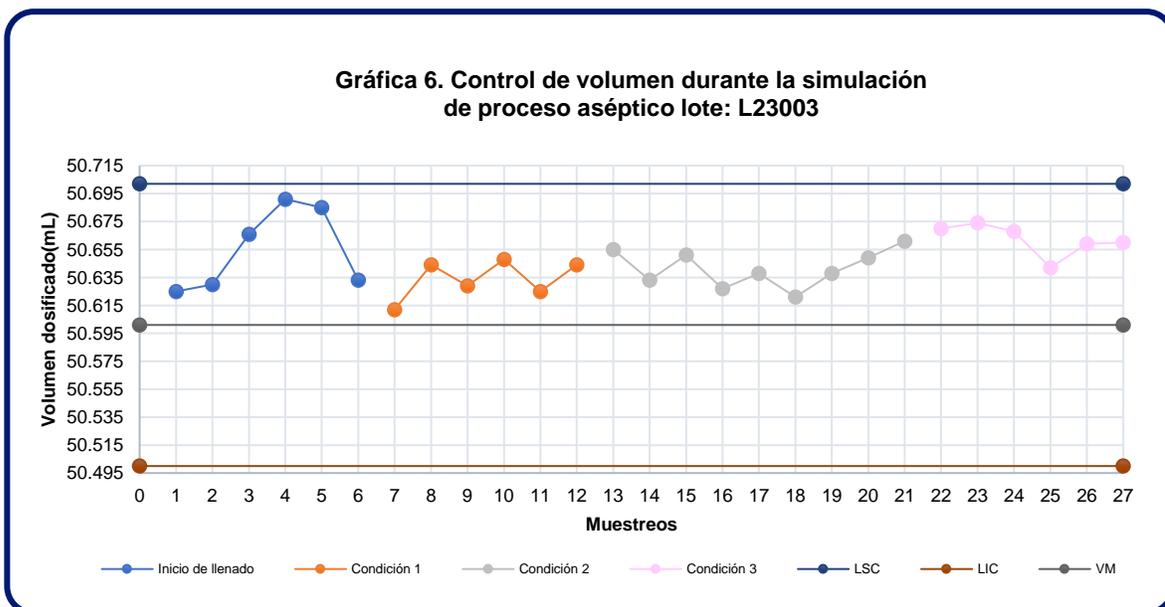
**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	46 de 64



Gráfica 5. Control de volumen lote LS23002.



Gráfica 6. Control de volumen lote LS23003.

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	47 de 64

- Liofilización.

Para los lotes verificados, se introdujeron las charolas con los viales semitaponados dentro de las cámaras de los liofilizadores con la finalidad de simular el proceso de liofilización, conforme al procedimiento de producción, las charolas permanecieron al menos 30 minutos dentro de las cámaras, al ser divididas en dos secciones, se verificó el uso del equipo Liofilizador, al término de este tiempo se aplicó vacío y se taponaron los viales para continuar a la siguiente fase. La fase de liofilización cumple con el tiempo de permanencia, parámetros de operación y las especificaciones establecidas para la simulación del llenado aséptico.

- Engargolado y limpieza.

Para los lotes verificados, se recibieron los sellos conforme a la orden de producción, se colocaron en la engargoladora operada conforme al procedimiento normalizado de operación correspondiente, se engargolaron los frascos descargados del liofilizador, como se observa en la tabla 31, las pruebas de hermeticidad realizadas cumplieron de acuerdo a la especificación. La fase de engargolado cumple con las especificaciones establecidas de forma satisfactoria.

**Tabla 27. Resultados de prueba de hermeticidad.**

Hermeticidad			
Especificación: Ninguna muestra exhibe o presenta indicios de color azul o diferente al producto original.			
Muestra	LS23001	LS23002	LS23003
Inicio	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Intermedio	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>
Final	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>	<b>CUMPLE</b>

- Revisado.

Tras el engargolado de los frascos se realizó la inspección de los frascos dosificados rotando a estos, así el contenido interaccione con toda la superficie interna del sistema cierre contenedor (frasco / tapón), para el 100% de las unidades producidas conforme al procedimiento normalizado de operación establecido, en la cual se segregaron frascos que se identificaron como unidades con potencial de riesgo de contaminarse, para posteriormente incubarlos en su totalidad.

- Revisión de frascos incubación

Se realizó la incubación de las unidades resultantes de los lotes verificados, a las temperaturas especificadas en la FEUM 13ª Edición, se programó la temperatura de incubación a 22.5°C para cubrir el intervalo de 20°C a 25°C, transcurrido un periodo de 7 días (168 h), se revisaron al 100% los viales (Tabla 31 y 33) en búsqueda de unidades contaminadas (turbidez). El primer periodo de incubación no presentó ninguna unidad contaminada, se cumple de forma satisfactoria con las especificaciones establecidas para la simulación del llenado aséptico.

Posterior a la primera revisión, las charolas se cambiaron a otro cuarto con las condiciones de temperatura a 32.5°C para cubrir el intervalo de 30 a 35°C requerido para el segundo periodo de incubación, con una duración de 7 días. Tras el segundo periodo de incubación se revisaron al 100% los viales (Tabla 32 y 34) en búsqueda de unidades contaminadas (turbidez). El segundo periodo de incubación no presentó ninguna unidad contaminada cumpliendo de forma satisfactoria con las especificaciones establecidas para la simulación del llenado aséptico.



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	48 de 64

**Tabla 28. Resultado de revisión a los siete días de incubación lote LS23001.**

Lote			Temperatura			Período de incubación			Fecha de revisión		
LS23001			20°C a 25°C			24-Ene-23 al 31-Ene-23			31-ene-23		
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Charola	Unidades con turbidez	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez
	01	0		12	0		23	0		35	0
	02	0		13	0		24	0		36	0
	03	0		14	0		25	0		37	0
	04	0		15	0		26	0		38	0
	05	0		16	0		27	0		39	0
	06	0		17	0		28	0		40	0
	07	0		18	0		29	0		41	0
	08	0		19	0		30	0		42	0
	09	0		20	0		31	0		43	0
	10	0		21	0		32	0		44	0
	11	0		22	0		33	0		45	0
				34	0						

**Tabla 29. Resultado de revisión a los catorce días de incubación lote LS23001.**

Lote			Temperatura			Período de incubación			Fecha de revisión		
LS23001			30°C a 35°C			31-Ene-23 al 07-Feb-23			07-Feb-23		
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Charola	Unidades con turbidez	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez
	01	0		12	0		23	0		35	0
	02	0		13	0		24	0		36	0
	03	0		14	0		25	0		37	0
	04	0		15	0		26	0		38	0
	05	0		16	0		27	0		39	0
	06	0		17	0		28	0		40	0
	07	0		18	0		29	0		41	0
	08	0		19	0		30	0		42	0
	09	0		20	0		31	0		43	0
	10	0		21	0		32	0		44	0
	11	0		22	0		33	0		45	0
				34	0						



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	49 de 64

**Tabla 30. Resultado de revisión a los siete días de incubación lote LS23002.**

Lote		Temperatura		Periodo de incubación		Fecha de revisión					
LS23002		20°C a 25°C		26-Ene-23 al 02-Feb-23		02-Feb-23					
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez		
	01	0		12	0			23	0	35	0
	02	0		13	0			24	0	36	0
	03	0		14	0			25	0	37	0
	04	0		15	0			26	0	38	0
	05	0		16	0			27	0	39	0
	06	0		17	0			28	0	40	0
	07	0		18	0			29	0	41	0
	08	0		19	0			30	0	42	0
	09	0		20	0			31	0	43	0
	10	0		21	0			32	0	44	0
	11	0		22	0			33	0	45	0
				34	0						

**Tabla 31. Resultado de revisión a los catorce días de incubación lote LS23002.**

Lote		Temperatura		Periodo de incubación		Fecha de revisión					
LS23002		30°C a 35°C		02-Feb-23 al 09-Feb-23		09-Feb-23					
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez		
	01	0		12	0			23	0	35	0
	02	0		13	0			24	0	36	0
	03	0		14	0			25	0	37	0
	04	0		15	0			26	0	38	0
	05	0		16	0			27	0	39	0
	06	0		17	0			28	0	40	0
	07	0		18	0			29	0	41	0
	08	0		19	0			30	0	42	0
	09	0		20	0			31	0	43	0
	10	0		21	0			32	0	44	0
	11	0		22	0			33	0	45	0
				34	0						



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	50 de 64

**Tabla 32. Resultado de revisión a los siete días de incubación lote LS23003.**

Lote		Temperatura		Periodo de incubación		Fecha de revisión					
LS23003		20°C a 25°C		28-Ene-23 al 04-Feb-23		04-Feb-23					
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez		
	01	0		12	0			23	0	35	0
	02	0		13	0			24	0	36	0
	03	0		14	0			25	0	37	0
	04	0		15	0			26	0	38	0
	05	0		16	0			27	0	39	0
	06	0		17	0			28	0	40	0
	07	0		18	0			29	0	41	0
	08	0		19	0			30	0	42	0
	09	0		20	0			31	0	43	0
	10	0		21	0			32	0	44	0
	11	0		22	0			33	0	45	0
				34	0						

**Tabla 33. Resultado de revisión a los catorce días de incubación lote LS23003.**

Lote		Temperatura		Periodo de incubación		Fecha de revisión					
LS23003		20°C a 25°C		28-Ene-23 al 04-Feb-23		04-Feb-23					
Inicio de llenado	Charola	Unidades con turbidez	Condición 1 Falla Mecánica	Charola	Unidades con turbidez	Condición 2 Cambio de Turno	Condición 3 Falla Eléctrica	Charola	Unidades con turbidez		
	01	0		12	0			23	0	35	0
	02	0		13	0			24	0	36	0
	03	0		14	0			25	0	37	0
	04	0		15	0			26	0	38	0
	05	0		16	0			27	0	39	0
	06	0		17	0			28	0	40	0
	07	0		18	0			29	0	41	0
	08	0		19	0			30	0	42	0
	09	0		20	0			31	0	43	0
	10	0		21	0			32	0	44	0
	11	0		22	0			33	0	45	0
								34	0		

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	51 de 64

## 6. RESULTADOS ANALÍTICOS

### Surtido de insumos para fabricación

En la tabla 34 se resumen los resultados del monitoreo ambiental del área de Pesado y Muestreo realizado para los lotes de verificación, de acuerdo a lo establecido en el procedimiento correspondiente durante el surtido de los materiales y materias primas en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 34. Resultados de monitoreo ambiental en la fase de surtido de insumos.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen
					OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL	
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>1</sup> < 1 UFC / placa de 90 mm <sup>2</sup> < 50 UFC / placa de 90 mm	Pesado de Materia Prima	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Base balanza (Flujo laminar)	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
			Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Carro	0	0	0	0	0	0	
2. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>1</sup> < 1 UFC / m <sup>3</sup> <sup>2</sup> < 100 UFC / m <sup>3</sup>		Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Base balanza (Flujo laminar)	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
			Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Carro							
3. Superficies (UFC/placa de 55 mm)	<sup>1</sup> < 1 UFC / placa de 55 mm <sup>2</sup> < 25 UFC / placa de 55 mm	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Balanza	0	0	0	0	0	0	CUMPLE	
			2. Carro	0	0	0	0	0	0		
			3. Piso	0	0	0	0	0	0		
			4. Pared	0	0	0	0	0	0		

### Lavado y esterilización de materiales

En la tabla 35 se resumen los resultados del monitoreo ambiental durante la fase de lavado y esterilización de equipo de filtración, llenado y accesorios realizado para los lotes de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 35. Resultados de monitoreo ambiental en la fase de lavado y esterilización de materiales.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen
					OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL	
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>2</sup> < 50 UFC / placa de 90 mm	Lavado / Preparación de materiales	Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	1. Tarja	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
				2. Estante	0	0	0	0	0	0	
2. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>2</sup> < 100 UFC / m <sup>3</sup>			1. Tarja	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
				2. Estante							

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	52 de 64

### Preparación de granel

En la tabla 36 se resumen los resultados del monitoreo ambiental durante la fase de producción de granel realizado para los lotes de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 36. Resultados de monitoreo ambiental en la fase de preparación de granel.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen	
					OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL		
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>1</sup> < 1 UFC / placa de 90 mm <sup>2</sup> < 50 UFC / placa de 90 mm	Producción	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Base preparación (Flujo laminar)	0	0	0	0	0	0	CUMPLE	
			Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Mesa	0	0	0	0	0	0		
				3. Tarja	0	0	0	0	0	0		
2. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>1</sup> < 1 UFC / m <sup>3</sup> <sup>2</sup> < 100 UFC / m <sup>3</sup>		Producción	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Base preparación (Flujo laminar)	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
				Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Carro							
					3. Tarja							

En la tabla 37 se presentan los resultados de los análisis fisicoquímicos realizados a las muestras del granel del medio de cultivo, los cuales como se puede observar cumplen con la especificación establecida para cada parámetro analizado.

**Tabla 37. Resultados fisicoquímicos y microbiológicos de muestra a granel.**

Determinación	Especificación	Punto de muestreo	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
1. Apariencia de la solución	Solución de color ámbar claro, traslúcida.	1. Central	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2. pH	Entre 7.1 y 7.5	1. Central	7.2	7.4	7.2	CUMPLE
3. Densidad relativa	Informativo	1. Central	0.99 g / mL	1.00 g / mL	1.01 g / mL	CUMPLE
4. Biocarga A. Organismos Mesofílicos Aerobios B. Hongos y Levaduras	A. Menos de 1000 UFC / mL. B. Menos de 100 UFC / mL.	1. Central	A. 2 UFC / mL B. Menos de 100 UFC / mL	A. 1 UFC / mL B. Menos de 100 UFC / mL	A. 9 UFC / mL B. Menos de 100 UFC / mL	CUMPLE

En la tabla 38 se presentan los resultados de los análisis microbiológicos realizados a las muestras del granel del medio de cultivo, los cuales como se puede observar cumplen con la especificación establecida para cada parámetro analizado.

**Tabla 38. Resultados microbiológicos de muestra a granel.**

Determinación	Especificación	Medios de cultivo	Punto de muestreo	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
1. Cuenta microbiana A. OMA B. HL	A. 1000 UFC / mL B. 100 UFC / mL	Agar soya tripticaseína (AST)	1. Tanque de fabricación	A. 200 B. 0	A. 82 B. 0	A. 900 B. 0	CUMPLE
			2. Tanque de presurización (Fin de filtración)	A. 20 B. 0	A. 1 B. 0	A. 1 B. 0	CUMPLE

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	53 de 64

### Filtración del granel

En la tabla 39 se resumen los resultados del monitoreo microbiológico ambiental durante la fase filtración del granel en el armado del sistema de filtración y dosificado realizado para los lotes de verificación, en los cuales se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 39.** Resultados del monitoreo ambiental durante la fase de filtración del granel (armado).

Determinación	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen
					OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL	
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>1</sup> < 1 UFC / placa de 90 mm <sup>2</sup> < 5 UFC / placa de 90 mm	Llenado	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Clase 5)	1. Llenadora de viales A. Entrada B. Tapón C. Salida	A. 0 B. 0 C. 0	CUMPLE					
				2. Mesa 1	0	0	0	0	0	0	
		Descarga de materiales	Clase B <sup>2</sup>	3. Carro 2	0	0	0	0	0	0	
3. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>1</sup> < 1 UFC / m <sup>3</sup> <sup>2</sup> < 10 UFC / m <sup>3</sup>	Llenado	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Clase 5)	1. Llenadora de viales A. Entrada B. Tapón C. Salida	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
				2. Mesa 1							
		Descarga de materiales	Clase B <sup>2</sup>	3. Carro 2	0	0	0	0	0	0	

En las tablas 40 y 41 se muestran los resultados de la prueba de promoción de crecimiento de las muestras tomadas al inicio y fin de la fase filtración del granel para el lote de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de acuerdo a lo establecido, demostrando que el medio de cultivo fue viable para la ejecución del proceso.

**Tabla 40.** Resultados de promoción de crecimiento durante el inicio de la fase de filtración del granel.

Determinación	Especificación	Microorganismo	- El medio de cultivo inhibe el crecimiento de microorganismos. + El medio de cultivo indica el crecimiento de microorganismos.		LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
			Medio prueba (B)	Medio control (A)				
1. Promoción de crecimiento	Líquidos: El medio de prueba cumple si el crecimiento es comparable con el medio de control.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC: 9027 Pa-Sk <sub>3</sub> -P3-SC14-ST28	+	+	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	CUMPLE
		<i>S. aureus</i> ATCC: 6538 Sa-Sk <sub>3</sub> -P3-SC14-ST28	+	+				
		<i>E. Coli</i> ATCC: 8739 Ec-Sk <sub>3</sub> -P3-SC14-ST28	+	+				
		<i>B. subtilis</i> ATCC: 6633 Bs-Sk <sub>3</sub> -P3-SC14-ST28	+	+				
		<i>C. albicans</i> ATCC: 10231 Ca-Sk <sub>3</sub> -P3-SC14-ST28	+	+				
		<i>A. brasiliensis</i> ATCC: 16404 Ab-Sk <sub>3</sub> -P3-SC13-ST18	+	+				

 <b>REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO</b>		
<b>VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL</b>		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	54 de 64

**Tabla 41. Resultados de promoción de crecimiento durante el término de la fase de filtración del granel**

Determinación	Especificación	Microorganismo	- El medio de cultivo inhibe el crecimiento de microorganismos. + El medio de cultivo indica el crecimiento de microorganismos.		LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
			Medio prueba (B)	Medio control (A)				
1. Promoción de crecimiento	Líquidos: El medio de prueba cumple si el crecimiento es comparable con el medio de control.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC: 9027	+	+	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	CUMPLE
		<i>S. aureus</i> ATCC: 6538	+	+				
		<i>E. Coli</i> ATCC: 8739	+	+				
		<i>B. subtilis</i> ATCC: 6633	+	+				
		<i>C. albicans</i> ATCC: 10231	+	+				
		<i>A. brasiliensis</i> ATCC: 16404	+	+				

### Lavado y despirogenización de frascos

En la tabla 42 se resumen los resultados del monitoreo ambiental durante la fase de lavado y despirogenización de frascos, llenado y accesorios realizado para el lote de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 42. Monitoreo ambiental durante la fase de lavado y despirogenización de frascos.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	Tiempo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen
						OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL	
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>2</sup> < 50 UFC / placa de 90 mm	Lavado de frascos	Clase C <sup>2</sup> (ISO-Clase 7)	1. Lavadora de viales	1	0	0	0	0	0	0	CUMPLE
					2	0	0	0	0	0		
					3	0	0	0	0	0		
3. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>2</sup> < 100 UFC / m <sup>3</sup>	Lavado de frascos			N.A.	0	0	0	0	0	0	CUMPLE



**REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO**

**VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL**

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	55 de 64

**Dosificado y taponado**

En la tabla 43 se resumen los resultados del monitoreo microbiológico ambiental por sedimentación y aire activo durante la fase de dosificado y taponado para el lote de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con las especificaciones de partículas viables de acuerdo a lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 43. Monitoreo ambiental durante la fase de dosificado y taponado.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	Intervención	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen			
						OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL				
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	<sup>1</sup> < 1 UFC / placa de 90 mm <sup>2</sup> < 5 UFC / placa de 90 mm	Llenado	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	Llenadora de viales A.Entrada B.Tapón C.Salida	Inicio	A. 0 B. 0 C. 0	CUMPLE								
					Condición 1	A. 0 B. 0 C. 0									
					Condición 2	A. 0 B. 0 C. 0									
					Condición 3	A. 0 B. 0 C. 0									
					Mesa 1	Inicio	0	0	0	0	0		0	0	0
					Condición 1	0	0	0	0	0	0		0		
					Condición 2	0	0	0	0	0	0		0		
					Condición 3	0	0	0	0	0	0		0		
					Carro 2	Inicio	0	0	0	0	0		0	0	0
					Condición 1	0	0	0	0	0	0		0	0	
					Condición 2	0	0	0	0	0	0		0	0	
					Condición 3	0	0	0	0	0	0		0	0	
2. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	<sup>1</sup> < 1 UFC / m <sup>3</sup> <sup>2</sup> < 10 UFC / m <sup>3</sup>	Llenado	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	Mesa 1	Inicio	0	0	0	0	0	0	CUMPLE			
					Condición 1	0	0	0	0	0	0				
					Condición 2	0	0	0	0	0	0				
					Condición 3	0	0	0	0	0	0				
		Descarga de materiales	Clase B <sup>2</sup>	Carro 2	Inicio	0	0	0	0	0	0				
					Condición 1	0	0	0	0	0	0				
					Condición 2	0	0	0	0	0	0				
					Condición 3	0	0	0	0	0	0				

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	56 de 64

### Monitoreo al personal

En la siguiente tabla 44, 45, 46, 47, 48, 49 y 50 se resumen los resultados del monitoreo de vestimenta realizado al personal al término de la operación de llenado de frasco con medio de cultivo, realizado para los lotes de verificación, en el cual se observa que los resultados obtenidos, cumplen con la especificación de partículas viables establecida. Esto se atribuye al comportamiento adecuado del personal que integró ambas plantillas dentro del área aséptica.

**Tabla 44. Monitoreo al personal después del armado.**

Intervención	Especificación	Punto de muestreo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen
			O. Dosificado		O. Dosificado		O. Dosificado		
			OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL	
Armado	< 1 UFC / placa de 55 mm	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	CUMPLE

**Tabla 45. Monitoreo al personal de la plantilla 1 lote LS23001.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa		Dictamen
			Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado</b> Líder de línea de llenado	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	CUMPLE
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 1</b> Operador auxiliar 1	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	CUMPLE
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 2</b> Operador auxiliar 2	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	CUMPLE
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>C. Microbiológico</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	CUMPLE
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>M. Mantenimiento</b> Personal de mantenimiento	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	CUMPLE



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	57 de 64

**Tabla 46. Monitoreo al personal de la plantilla 2 lote LS23001.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		Dictamen
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado 3</b> Líder de línea de llenado	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 4</b> Operador auxiliar 1	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 5</b> Operador auxiliar 2	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>C. Microbiológico 1</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>

**Tabla 47. Monitoreo al personal de la plantilla 1 lote LS23002.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		Dictamen
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado</b> Líder de línea de llenado	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 1</b> Operador auxiliar 1	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 2</b> Operador auxiliar 2	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>M. Microbiológico 2</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	58 de 64

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		Dictamen
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado</b> Lider de línea de llenado	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 1</b> Operador auxiliar 1	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>O. Dosificado 2</b> Operador auxiliar 2	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	
<b>M. Mantenimiento</b> Personal de mantenimiento	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>

**Tabla 48. Monitoreo al personal de la plantilla 2 lote LS23002.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		Dictamen
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado 3</b> Lider de línea de llenado	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 4</b> Operador auxiliar 1	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 5</b> Operador auxiliar 2	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	59 de 64

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa		Dictamen	
			Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm			
			OMA	HL		
<b>M. Mantenimiento</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 3	A. Huellas mano derecha	A. 0	A. 0	<b>CUMPLE</b>	
		B. Huellas mano izquierda	B. 0	B. 0		
		C. Overol	C. 0	C. 0		
		D. Brazo	D. 0	D. 0		
		E. Boca	E. 0	E. 0		

**Tabla 49. Monitoreo al personal de la plantilla 1 lote LS23003.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa		Dictamen	
			Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm			
			OMA	HL		
<b>O. Dosificado</b> Líder de línea de llenado	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>	
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0		
<b>O. Dosificado 1</b> Operador auxiliar 1	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>	
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0		
<b>O. Dosificado 2</b> Operador auxiliar 2	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>	
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0		
<b>M. Microbiológica 3</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda	A. 0 B. 0	A. 0 B. 0	<b>CUMPLE</b>	
	Condición 2	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0		
<b>M. Mantenimiento</b> Personal de mantenimiento	Condición 1	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>	

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	60 de 64



**Tabla 50. Monitoreo al personal de la plantilla 2 lote LS23003.**

Nombre del personal	Intervención	Punto de muestreo	UFC / placa Especificaciones: < 1 UFC / placa de 55 mm		Dictamen
			OMA	HL	
<b>O. Dosificado 3</b> Líder de línea de llenado	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 4</b> Operador auxiliar 1	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>O. Dosificado 5</b> Operador auxiliar 2	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>
<b>M. Mantenimiento</b> Químico analista de Control Microbiológico	Condición 3	A. Huellas mano derecha B. Huellas mano izquierda C. Overol D. Brazo E. Boca	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	A. 0 B. 0 C. 0 D. 0 E. 0	<b>CUMPLE</b>

En las tablas 51 y 52 se muestran los resultados obtenidos después de realizar las distintas pruebas de esterilidad durante el llenado aséptico, de inicio y fin para cada condición, de igual forma se realizó la prueba de esterilidad tras el periodo de incubación, también se realizaron pruebas de esterilidad a el tapón de bromobutilo, durante el inicio y fin de llenado. Los resultados nos indican que no hubo crecimiento y se mantuvo estéril a lo largo del proceso, cumpliendo con las especificaciones requeridas para la prueba de esterilidad.

**Tabla 51. Resultados de esterilidad para muestras de medio de cultivo durante la fase de dosificado y taponado lote.**

Determinación	Especificación	Tiempo de muestreo	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
4. Esterilidad	Cumple con los requisitos.	1. Inicio de llenado <i>Muestras tomadas de los frascos dosificados al inicio del llenado</i>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE</b>
		2. Condición 1 (Inicio) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al inicio de la charola 12</i>				
		3. Condición 1 (Final) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al final de la charola 12</i>				
		4. Condición 2 (Inicio) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al inicio de la charola 23</i>				
		5. Condición 2 (Final) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al final de la charola 23</i>				
		6. Condición 3 (Inicio) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al inicio de la charola 35</i>				
		7. Condición 3 (Final) <i>Muestras tomadas del 50% de frascos dosificados al final de la charola 35</i>				
		8. Condición 3 (Final) <i>Muestras tomadas de los frascos dosificados al final del llenado</i>				

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	61 de 64

**Tabla 52. Resultados de esterilidad para muestras de frasco y tapón vacío durante la fase de dosificado y taponado.**

Determinación	Especificación	Tiempo de muestreo	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
1. Esterilidad	Cumple con los requisitos.	1. Inicio de llenado <i>Muestras tomadas de frasco y tapones al inicio del llenado</i>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE</b>
		2. Condición 2 <i>Muestra tomadas frascos y tapones durante la condición 2</i>				
		3. Condición 3 <i>Muestras tomadas de los frascos y tapones al final del llenado</i>				

### Liofilización

En la tabla 53 se exponen los resultados de las pruebas de esterilidad a las muestras tomadas al término de la fase de liofilización en las verificaciones, los cuales cumplen con la especificación establecida.

**Tabla 53. Resultados de esterilidad para muestras durante la fase de liofilización.**

Determinación	Especificación	Punto de muestreo	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
1. Esterilidad	Cumple con los requisitos.	1. Liofilizador	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE CON LOS REQUISITOS</b>	<b>CUMPLE</b>

### Engargolado y limpieza

En la tabla 54 se muestran los resultados del monitoreo microbiológico ambiental por sedimentación y aire activo durante la fase engargolado y limpieza para la verificación, los cuales cumplen con las especificaciones de partículas viables para los monitoreos de sedimentación de acuerdo con lo establecido por su clasificación de área en la normatividad vigente.

**Tabla 54. Resultados de monitoreo ambiental en la fase de engargolado y limpieza.**

Monitoreo	Especificación	Cuarto	Clasificación	Punto de muestreo	Tiempo	LS23001		LS23002		LS23003		Dictamen	
						OMA	HL	OMA	HL	OMA	HL		
1. Sedimentación (UFC/placa de 90 mm)	$^2 < 50$ UFC / placa de 90 mm	Engargolado	Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Engargoladora (Flujo laminar)	1	0	0	0	0	0	0	<b>CUMPLE</b>	
			Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Mesa 1	1	0	0	0	0	0	0		
				3. Carro 2	1	0	0	0	0	0	0		0
2. Aire activo (UFC/m <sup>3</sup> )	$^2 < 100$ UFC / m <sup>3</sup>		Clase A <sup>1</sup> (ISO-Class 5)	1. Engargoladora (Flujo laminar)	N.A.	0	0	0	0	0	0	0	<b>CUMPLE</b>
			Clase C <sup>2</sup> (ISO-Class 7)	2. Mesa 1									
				3. Carro 2									

En la tabla 55 se exponen los resultados de las pruebas de esterilidad a las muestras tomadas al término de la fase de engargolado y limpieza para la verificación, los cuales cumplen con la especificación establecida.

**Tabla 55. Resultados de esterilidad para muestras durante la fase de engargolado y limpieza.**

Determinación	Especificación	LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
1. Esterilidad	Cumple con los requisitos.	<b>CUMPLE</b>			

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	62 de 64

### Revisión de frascos

En la tabla 56 se muestran los resultados de la prueba de promoción de crecimiento de las muestras tomadas durante la fase de Revisión de frascos, en las cual se observa que los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones de acuerdo a lo establecido.

**Tabla 56. Resultados de promoción de crecimiento después de revisión de frasco.**

Determinación	Especificación	Microorganismo	- El medio de cultivo inhibe el crecimiento de microorganismos. + El medio de cultivo indica el crecimiento de microorganismos.		LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
			Medio prueba (B)	Medio control (A)				
1. Promoción de crecimiento	Líquidos: El medio de prueba cumple si el crecimiento es comparable con el medio de control.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC: 9027	+	+	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	CUMPLE
		<i>S. aureus</i> ATCC: 6538	+	+				
		<i>E. Coli</i> ATCC: 8739	+	+				
		<i>B. subtilis</i> ATCC: 6633	+	+				
		<i>C. albicans</i> ATCC: 10231	+	+				
		<i>A. brasiliensis</i> ATCC: 16404	+	+				

### Revisión de frascos incubación

En la tabla 57 y 58 se muestran los resultados de la prueba de promoción de crecimiento de las muestras tomadas a los siete y catorce días de incubación durante la verificación, en las cual se observa que los resultados obtenidos cumplen con las especificaciones de acuerdo a lo establecido.

**Tabla 57. Resultados de promoción de crecimiento después de los siete días de incubación.**

Determinación	Especificación	Microorganismo	- El medio de cultivo inhibe el crecimiento de microorganismos. + El medio de cultivo indica el crecimiento de microorganismos.		LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
			Medio prueba (B)	Medio control (A)				
1. Promoción de crecimiento	Líquidos: El medio de prueba cumple si el crecimiento es comparable con el medio de control.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC: 9027	+	+	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	CUMPLE
		<i>S. aureus</i> ATCC: 6538	+	+				
		<i>E. Coli</i> ATCC: 8739	+	+				
		<i>B. subtilis</i> ATCC: 6633	+	+				
		<i>C. albicans</i> ATCC: 10231	+	+				
		<i>A. brasiliensis</i> ATCC: 16404	+	+				

REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO		
VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL		
CÓDIGO:	VERSIÓN:	SUSTITUYE A:
NA	01	N/A
VIGENTE A PARTIR DE:	PRÓXIMA REVISIÓN:	PÁGINA:
N/A	N/A	63 de 64



**Tabla 58. Resultados de promoción de crecimiento después de los catorce días de incubación.**

Determinación	Especificación	Microorganismo	- El medio de cultivo inhibe el crecimiento de microorganismos. + El medio de cultivo indica el crecimiento de microorganismos.		LS23001	LS23002	LS23003	Dictamen
			Medio prueba (B)	Medio control (A)				
1. Promoción de crecimiento	Líquidos: El medio de prueba cumple si el crecimiento es comparable con el medio de control.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC: 9027	+	+	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	El crecimiento es comparable con el medio de control.	CUMPLE
		<i>S. aureus</i> ATCC: 6538	+	+				
		<i>E. Coli</i> ATCC: 8739	+	+				
		<i>B. subtilis</i> ATCC: 6633	+	+				
		<i>C. albicans</i> ATCC: 10231	+	+				
		<i>A. brasiliensis</i> ATCC: 16404	+	+				

### Monitoreos ambientales antes y después de realizar actividades

Se realizó el monitoreo ambiental en sucio y en limpio dentro de las áreas donde se llevó a cabo la simulación del llenado aséptico, los resultados se encuentran dentro de especificación y cumplen de acuerdo con el apéndice A.

### 7. NO CONFORMIDADES

Durante la verificación de los 3 lotes para la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL, solución (frasco vial de 100.0 mL), no se generó ninguna no conformidad que pudiera afectar potencialmente a la validación.

### 8. CONTROL DE CAMBIOS

Durante la verificación de los 3 lotes para la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL, solución (frasco vial de 100.0 mL), no se generó ningún control de cambios que en su caso pudiera afectar potencialmente a la validación.

### 9. CONCLUSIONES

- Se demostró que las áreas de producción y acondicionamiento, equipos y sistemas críticos se encuentran calificados, instrumentación calibrada y un sistema de documentación vigente que siguen los lineamientos establecidos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que permiten la fabricación de productos estériles.
- Se evidenció la trazabilidad de los insumos empleados desde su recepción y hasta su resultado final como producto semiterminado.
- Se verificó que el medio de cultivo empleado fuera idóneo y mantuviera sus propiedades para la promoción de crecimiento de Microorganismos Mesófilos Aerobios, así como, hongos y levaduras a lo largo del proceso.
- Se comprobó que el proceso aséptico ejecutado es capaz de mantener la esterilidad después de someterse a las condiciones de: falla mecánica, cambio de turno e interrupción eléctrica; al obtener cero unidades contaminadas tras un periodo de incubación farmacopeico de 14 días.
- Se demostró durante la verificación, que el número permitido de personas en el área aséptica en condiciones dinámicas que no representan un riesgo de contaminación dando un máximo de 5 de personas dentro del área aséptica.
- Las fases y sus tiempos ejecutados son representativos a la fabricación de rutina y al flujo de proceso establecido, así como, la obtención de resultados dentro de los criterios de aceptación, permiten garantizar las operaciones para la elaboración de productos inyectables durante los próximos 6 meses.



## REPORTE DE VALIDACIÓN DE PROCESO

### VALIDACIÓN DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO SIMULADO PARA PRODUCTOS LIOFILIZADOS EN FRASCO VIAL

<b>CÓDIGO:</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>SUSTITUYE A:</b>
NA	01	N/A
<b>VIGENTE A PARTIR DE:</b>	<b>PRÓXIMA REVISIÓN:</b>	<b>PÁGINA:</b>
N/A	N/A	64 de 64

#### 10. DICTAMEN DEL PROCESO

Con base en los puntos enunciados en las conclusiones del presente reporte y a los requerimientos que establece la Norma Oficial Mexicana: NOM-059-SSA1-2015 "Buenas prácticas de fabricación de medicamentos" y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13ª Edición, para la validación del proceso de simulación de llenado aséptico 30 mg/mL (frasco vial de 100.0 mL) se dictamina como:

# VALIDADO

#### 11. REFERENCIAS

- Norma Oficial Mexicana: NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM, 13ª Edición, 2021.
- R. Berry, I., A. Nash, R., Pharmaceutical Process Validation, Second. Edition, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1993.
- J. Agalloco, James P. Carleton, Validation of Pharmaceutical Process, 4th Ed., Informa Health Care, 2007.
- Norma Nacional Americana "Procedimiento de muestreo y tabla de inspección por atributos" ANSI / ASQZ1.4-2008.
- Norma Nacional Americana "Procedimiento de muestreo y tabla de inspección por variables" ANSI / ASQZ1.9-2008.

#### 12. HISTORIAL DE CAMBIOS

Rev.	Fecha	Revisó	Resumen del cambio
NA	NA	NA	NA

#### 13. ANEXOS

Número	Código	Nombre
NA	NA	NA