



METODO DE FABRICACION

Pag 1 de 13

Edición fecha:
30.03.99

BUPIVACAINA 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Sustituye/edición

Tamaño del lote
20.00 L

Nº de lote

Fecha de emisión

Caducidad

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

LABORATORIOS INIBSA, SA
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

FORMULA

Firmas/Fechas

CODIGO	DENOMINACIÓN	Nº Control	Cantidad
100192-00	BUPIVACAINA HCL MONOHIDRATO		52.80 g *
100206-00	CLORURO SODICO (inyectables)		160.00 g
300061-00	Agua para inyección c.s.p.		20.00 L
* equivalente a 50 g de Bupivacaina clorhidrato anhidra			

Firma

Fecha



METODO DE FABRICACION

Pag 2 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

BUPIVACAINA 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

PRELIMINARES

FIRMAS/FECHAS

1. Comprobar que la zona de fabricación está limpia y libre de materiales que no sean necesarios para la actual fabricación.

Firma

Fecha

2. Se debe usar el equipo y la maquinaria que se relacionan en esta guía. Cualquier cambio en el equipo a utilizar debe estar autorizado por el Jefe de Producción y justificado en este documento con una explicación del motivo del cambio.

3. Toda la maquinaria que interviene en este proceso debe poseer una etiqueta indicando el producto que se está fabricando, al igual que la Sala Blanca correspondiente de llenado. Dicha etiqueta, situada en el exterior, debe llevar el nombre del producto y el número del lote.

4. Comprobar que las ampollas recibidas son las adecuadas, con el número de lote y fecha de caducidad que se indica en este documento y anotarlo junto al número de control.

LOTE
FECHA DE CADUCIDAD
Nº AMPOLLAS
Nº CONTROL

Observaciones

Firma

Fecha



METODO DE FABRICACION

Pag 3 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

ESTERILIZACIÓN DE LAS AMPOLLAS

FIRMAS/FECHAS

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

Firma

Fecha

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

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

Se adjuntará a este documento la gráfica de esterilización.

Anotar:

Hora inicio ciclo:

Hora final ciclo:

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 4 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

PREPARACION DE LA SOLUCION

FIRMAS/FECHAS

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

Firma

Fecha

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

Firma

Hora inicio preparación:

Fecha

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

Materia Prima	Tara	Conforme
160 g de cloruro sódico (inyectables)		
52.8 g de Bupivacaína		

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

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha



METODO DE FABRICACION

Pag 5 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Sustituye/edición

Tamaño del lote
20.00 L

Nº de lote

Fecha de emisión

Caducidad

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

PREPARACION DE LA SOLUCION

FIRMAS/FECHAS

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

El pH debe estar comprendido entre 5.4 y 5.6

Ajustar si es necesario con hidróxido sódico 2 N.

Anotar las cantidades requeridas:

Volumen de hidróxido sódico añadido: mL

Lote

pH

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 6 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaina 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

FILTRACION DE LA SOLUCION

FIRMAS/FECHAS

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

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

Anotar hora de inicio y final de la filtración.

Hora de inicio filtración:

Hora final filtración:

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha

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

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

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 7 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

LLENADO

FIRMAS/FECHAS

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

Firma

Fecha

2. Ajustar la máquina con los siguientes parámetros:

Dosis: 9.95 - 10.15 g

Altura: 96 - 98 mm

Firma

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

Fecha

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

Anotar el valor de la media:

HORA					
Dosis					
Altura					

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

Firma

Fecha

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

Anotar cualquier incidencia.

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

Firma

Fecha



METODO DE FABRICACION

Pag 8 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

LLENADO

FIRMAS/FECHAS

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

Firma

Fecha

Firma

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

Fecha

8. Calcular el rendimiento:

Firma

Ampollas entregadas:

unidades

Ampollas llenas:

unidades

Merma %:

%

Fecha

Observaciones

Firma

Fecha



METODO DE FABRICACION

Pag 9 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

ESTERILIZADO

FIRMAS/FECHAS

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

Firma

Fecha

Anotar la hora de inicio y final del ciclo:

Hora inicio ciclo:

Hora final ciclo:

Adjuntar el registro del proceso de esterilizado.

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

3. Tomar una muestra de 45 ampollas para el Control Microbiológico de los puntos fríos del autoclave, según SOP nº 00-090CB e identificarla. Tomar una muestra de 25 ampollas para el Control Químico e identificarla.

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 10 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

CONTROL OPTICO

FIRMAS/FECHAS

1. Revisar las ampollas llenas de forma automática con máquina de control óptico BREVETTI ATM-18, según SOP nº 00-114IN.

Firma

Fecha

Adjuntar el registro de la máquina de control óptico.

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

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha

4 Calcular el rendimiento:

Ampollas llenas: unidades
Ampollas aptas: unidades
Merma %: %

Firma

Fecha

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

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 11 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Nº de lote

Fecha de emisión

Caducidad

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

RENDIMIENTO TOTAL

FIRMAS/FECHAS

A) Ampollas teóricas: 2.000 unidades

B) Ampollas reales: unidades

C) Merma %: %

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

Firma

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

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 12 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

Redactado por:

Verificado por:

Aprobado por:

ETIQUETADO

FIRMAS/FECHAS

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

Manufacturer: Laboratorios INIBSA

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

Volume: 10 mL

Lot number:

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

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

- **ONLY FOR CLINICAL INVESTIGATION** -

Firma

Fecha

2. Envasar las ampollas en cajas de 20 unidades.

3. Etiquetar las cajas de la forma siguiente:

Manufacturer: Laboratorios INIBSA

Content: 20 ampoules of 10 mL of test substance X

Analytical data: Content: Pass Test

Sterility: Pass Test

Pyrogen: Pass Test

Firma

Fecha

4. Enviar al Project Manager la siguiente información:

a) Información sobre el lote

b) Identificación de la sustancia (identidad de X)

c) Certificado de análisis (no codificado)

Firma

Fecha

Observaciones



METODO DE FABRICACION

Pag 13 de 13

Edición fecha:
30.03.99

Sustituye/edición

Nº de lote

Caducidad

Bupivacaína 0.25 %

Ampollas de 10 mL

Método nº

Tamaño del lote
20.00 L

Fecha de emisión

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

PRODUCCION
Santiago Martin
Fecha:

DESARROLLADO POR:
Mercé Pujol
Fecha

CONTROL DE CALIDAD
Emiliano Rodríguez
Fecha:

GESTION DE CALIDAD
Marta Francitorra
Fecha:

DIRECTOR TÉCNICO
Ramón Roca
Fecha:

DIRECTOR DE PROYECTO
Alvaro Galiano
Fecha: