



**UNIVERSIDAD DE CHILE  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

# **VALIDACIÓN DE PROCESO LOTE SOBRE LOTE DE MISMO PRODUCTO EN MÁQUINAS ENVASADORAS CON PROCESO SOPLADO, LLENADO Y SELLADO.**

Unidad de Práctica Prolongada para optar al título de Químico Farmacéutico

**FELIPE MARCELO ANDRADE SCHNETTLER**

PROFESOR SUPERVISOR  
Prof. Q.F. María Teresa Andonaegui A.  
Depto. Ciencia y Tecnología Farmacéutica  
Universidad de Chile

MONITOR DE PRÁCTICA  
Q.F. Sebastián Romero del Villar  
Sub Gerente de Producción  
Laboratorio Fresenius Kabi Chile

**SANTIAGO DE CHILE  
2014**

## ÍNDICE

1. Abreviaturas.....	4
2. Resumen.....	5
3. Introducción.....	7
4. Reseña de laboratorio.....	19
5. Objetivos.....	20
6. Metodología de trabajo.....	21
7. Desarrollo.....	23
8. Resultados y discusión.....	30
9. Conclusiones.....	41
10. Referencias.....	43

## TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

1. Tabla Nº 1: Actividades y responsabilidades en un cambio de lote.....	25
2. Tabla Nº 2: Nivel mínimo de producto detectado por sensor.....	26
3. Tabla Nº 3: Unidades por lote según máquina envasadora.....	26
4. Tabla Nº 4: Actividades a capacitar para proceso lote sobre lote. ....	27
5. Tabla Nº 5: Unidades por cada etapa de producción.....	28
6. Tabla Nº 6: Resumen Análisis de Riesgo.....	30
7. Tabla Nº 7: Cambio de actividades en cambio de lote.....	31
8. Tabla Nº 8: Resultados de Lote 1 de Validación – Bottelpack 360-094.....	34
9. Tabla Nº 9: Resultados de Lote 2 de Validación – Bottelpack 360-094.....	34
10. Tabla Nº 10: Resultados de Lote 3 de Validación – Bottelpack 360-094.....	35
11. Tabla Nº 11: Resultados de Lote 1 de Validación – Weiler 640-034.....	36
12. Tabla Nº 12: Resultados de Lote 2 de Validación – Weiler 640-034.....	36
13. Tabla Nº 13: Resultados de Lote 3 de Validación – Weiler 640-034.....	37
14. Tabla Nº 14: Resultados de Lote 1 de Validación – Weiler 603-041.....	38
15. Tabla Nº 15: Resultados de Lote 2 de Validación – Weiler 603-041.....	38
16. Tabla Nº 16: Resultados de Lote 3 de Validación – Weiler 603-041.....	39
17. Tabla Nº 17: Resultados ensayo endotoxinas y esterilidad, de lotes posteriores a la validación lote sobre lote.....	40

## FIGURAS

1. Figura N°1: Líneas de transferencia Reactor-Balance-Máquina.....	10
2. Figura N°2: Proceso de preparación de producto a envasar.....	11
3. Figura N°3: Proceso de envasado y término de lote.....	12
4. Figura N°4: Disminución de actividades aplicando herramienta SMED.....	16
5. Figura N°5: Etapas de formado, llenado y sellado.....	17
6. Figura N°6: Actividades realizadas durante un cambio de lote.....	25
7. Figura N°7: Ejemplo de mezcla de productos en filtración desde reactor a balance. .....	25
8. Figura N°8: Cambio de lote optimizado para no detener máquinas de envase.....	31

## 1. ABREVIATURAS

API: Ingrediente Farmacéutico Activo

FDA: *Food and Drug Administration*

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura

ISP: Instituto de Salud Pública

PMV: Plan Maestro de Validación

POS: Procedimientos de Operación Estándar

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEBD: Polietileno de baja densidad

RSD: *Relative Standard Deviation* (Desviación estándar relativa)

SCADA: *Supervisory Control And Data Acquisition* (Supervisión, Control y Adquisición de Datos)

SMED: *Single Minute Exchange of Die* (cambio en una fracción de minuto)

STD: *Standar Desviation* (Desviación estándar)

## **2. RESUMEN**

Este informe da cuenta de la validación concurrente del proceso lote sobre lote, en máquinas envasadoras con sistema Blow Fill & Seal (BFS). El trabajo fue desarrollado en planta de producción de Laboratorio Fresenius Kabi. Las áreas involucradas en este trabajo son Producción, Control de Calidad y Aseguramiento de Calidad.

El proceso lote sobre lote tiene como objetivo no detener las máquinas envasadoras durante los cambios de lote, aumentando la eficiencia y eliminando los desperdicios que implica. El objetivo de esta actividad es validar el proceso lote sobre lote en las 3 máquinas envasadoras, y se pretende demostrar que el producto envasado en proceso lote sobre lote no sufre modificaciones fisicoquímicas ni riesgo microbiológico, cumpliendo con las especificaciones de calidad establecidas.

La validación del proceso se realizó en 3 máquinas por separado, identificadas como BottelPack 360-094, Weiler 640-034 y Weiler 603-041. En todas ellas, la validación se llevó a cabo en 3 lotes consecutivos acorde al protocolo de validación, en los que se esperaban resultados conforme a las especificaciones y objetivos establecidos. Previamente se realizó un análisis de riesgo donde participaron todas las áreas involucradas con el proceso, y se realizaron las acciones preventivas acordadas.

Previo a la validación se capacitaron a todos los operadores involucrados en los tres turnos de producción, con el fin de asegurar la calidad del producto y el cumplimiento de GMP; se realizaron reuniones informativas e instancias de consultas para minimizar la posibilidad de algún error y así asegurar el correcto cumplimiento de esta validación.

Con las actividades realizadas se demostró que el producto no sufre alteraciones fisicoquímicas, que no existe riesgo microbiológico y por ende se da por validado el proceso lote sobre lote en máquinas BFS.

### **3. INTRODUCCIÓN**

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se pueden definir como el conjunto de normas mínimas establecidas para los procesos de producción y control de los medicamentos con el fin de garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de estos productos, dentro de los límites internacionalmente aceptados y vigentes para cada uno de ellos [1]

La Validación de proceso, parte de las BPM, es la evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad. [2]

Cada etapa crítica del proceso de fabricación debe estar validada. Otras etapas del proceso deben encontrarse bajo control para maximizar la probabilidad que el producto terminado sistemática y predeciblemente cumpla todas las especificaciones de calidad y diseño. [2]

De esta manera la validación es una parte esencial para lograr el cumplimiento de las BPM, logrando así una garantía en la obtención de productos de calidad.

La documentación asociada con la validación, incluye [2]:

- Procedimientos operativos estándar (POS)
- Especificaciones
- Plan Maestro de Validación (PMV)
- Protocolos e informes de calificación
- Protocolos e informes de validación



La documentación necesaria para una validación incluye:

El plan maestro de validación (PMV) es un documento que establece el plan de validación global del laboratorio, resume la filosofía y el enfoque general a ser usado para establecer un desempeño adecuado. Éste provee la información del programa de trabajo de validación, define los detalles y cronogramas para ser ejecutado, incluyendo una declaración de responsabilidades de aquéllos que implementan el plan. [2]

El protocolo de validación es el documento que describe las actividades a ser desarrolladas en la validación, de los parámetros que deben medirse y sus límites de especificación, además de los criterios de aceptación para la aprobación en cada uno de los test a realizar.

En el Protocolo de Validación se detallan [3]:

- Objetivos del estudio de validación
- Campo de aplicación y alcance
- Codificación de documentos
- Denominación del producto
- Tipo de validación realizada
- Tamaño de lote
- Descripción del proceso
- Identificación de puntos críticos
- Formula patrón
- Descripción del estudio: plan de muestreo, análisis estadístico y criterios de aceptación

- Detalles del equipo a ser utilizado (incluyendo calibraciones, mediciones y registro).
- Listado materias primas utilizadas
- Metodología analítica empleada
- Los atributos o características a ser monitoreadas, junto con los métodos de trabajo utilizados
- Boletines de análisis: materias primas, graneles y producto terminado
- Documentación de desviaciones
- Responsabilidades del personal

El informe de validación es un documento en el cual se reúnen y sintetizan los registros y resultados obtenidos. Puede contener además, propuestas para el mejoramiento de los procesos y/o equipamiento. [2]

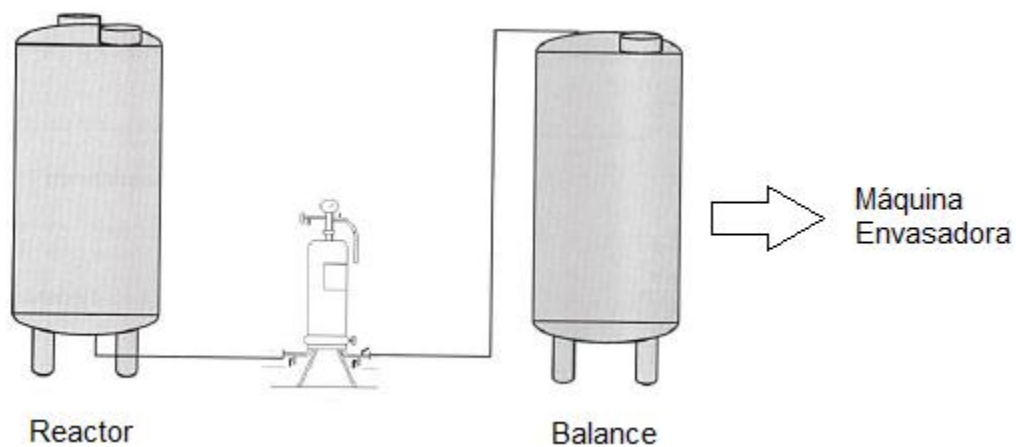
Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados en el protocolo de validación, los cuales se deben cumplir. Si se presentan desviaciones y/o resultados fuera de los límites establecidos, éstos deben ser debidamente justificados.

La validación realizada es del tipo concurrente, la cual se lleva a cabo durante la producción de rutina de productos destinados a ser comercializados. [2]

El Análisis de Riesgo es la Herramienta enfocada a identificar los riesgos que son relevantes para las BPM en las diferentes etapas del proceso y la evaluación de sus efectos en la calidad del producto.

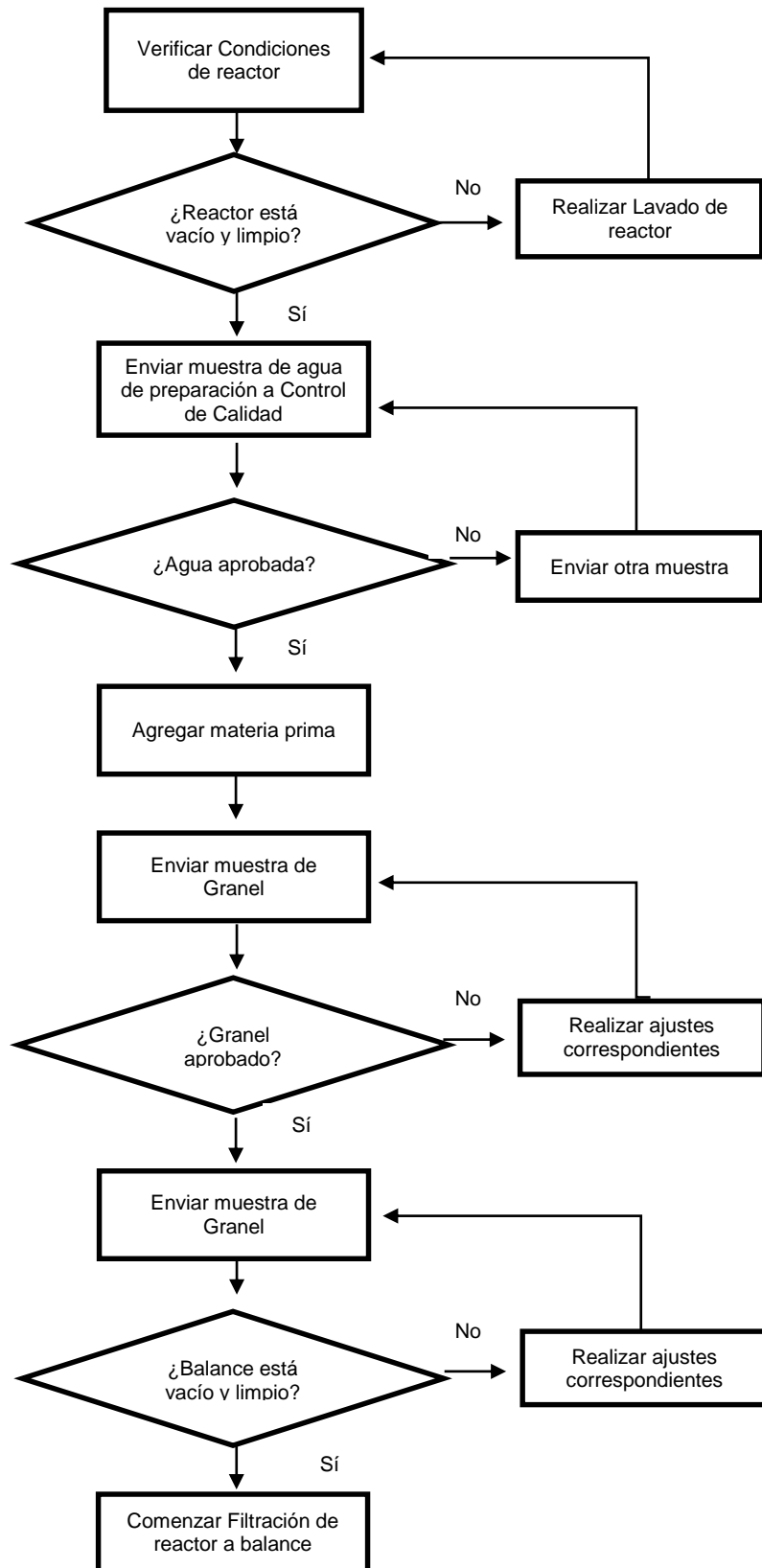
Control de Procesos es el área encargada de realizar controles durante la fabricación de productos, con el propósito de monitorear y si es necesario, realizar ajustes en el proceso productivo para que así, el producto cumpla con las especificaciones correspondientes.

En el proceso de manufactura por lote, este último es finalizado cuando ya no hay producto en el balance, la máquina envasadora se detiene, y se realizan todas las actividades respectivas para iniciar el siguiente lote. Desde el reactor se filtra el producto hacia el balance, como indica la Figura N°1.

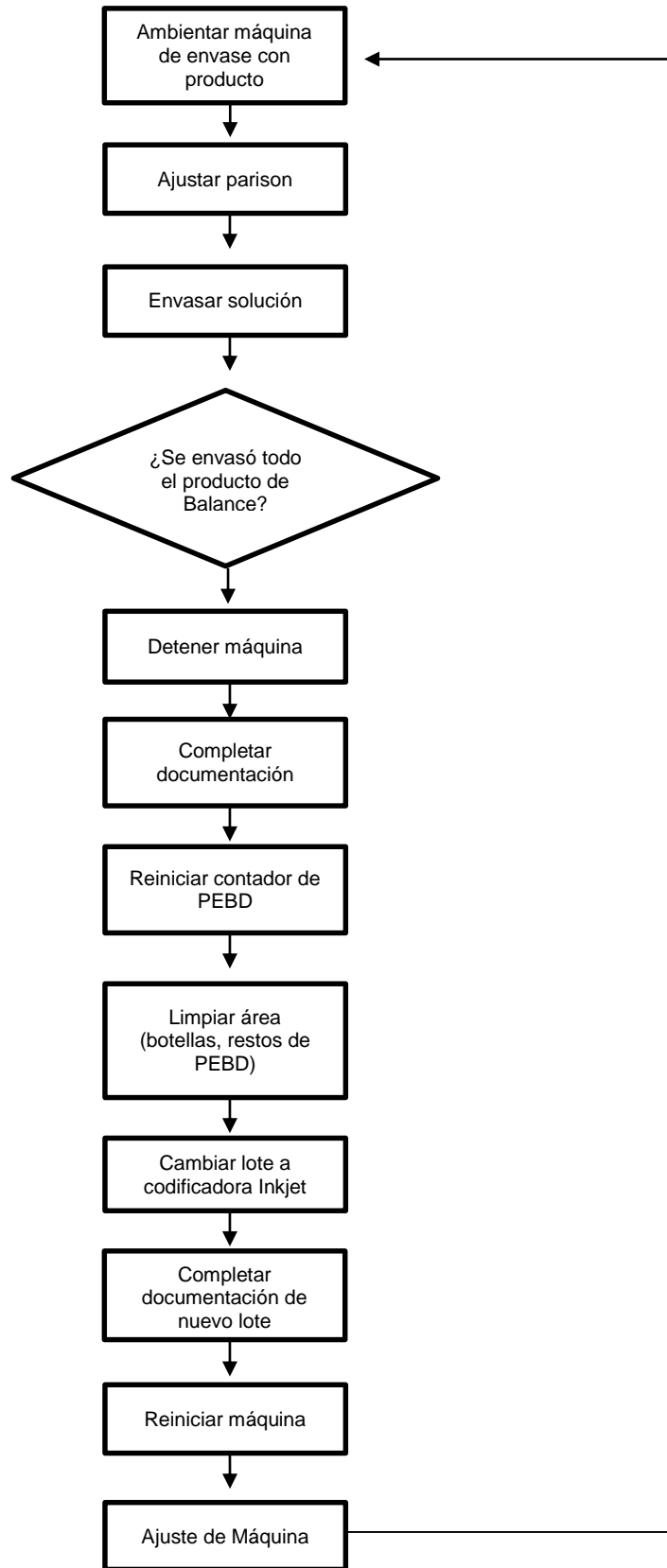


**Figura N°1: Líneas de transferencia Reactor-Balance-Máquina**

El proceso de preparación de un producto para estas máquinas se describe en la Figura N°2. El proceso de envasado y término de lote se describe en la Figura N°3.



**Figura N°2: Proceso de preparación de producto a envasar**



**Figura N°3: Proceso de envasado y término de lote.**

El proceso actual de manufactura por lote presenta las siguientes desventajas:

- Detención completa de la máquina envasadora.
- Aumento de tiempos muertos de producción.
- Aumento de unidades defectivas al reiniciar máquina envasadora en etapa de regulación.
- Aumento de consumo de materias primas, en este caso PEBD en etapa de regulación.
- Pérdidas de producto por ambientación de máquina envasadora.

El párison o preforma, es la manga de PEBD extruida a la que se le da forma de botella cuando es moldeada. Para formar el párison, la resina de PEBD se hace correr por un extrusor a 175°C. Cuando la máquina se detiene, el sistema de extrusión se enfría, y se debe regular la forma del párison mediante ajustes de RPM del extrusor y posición del párison en las boquillas. A medida que se regula la preforma, se debe ir eliminando PEBD hasta que adapte la consistencia adecuada para la fabricación de botellas.

Uno de los objetivos de la industria manufacturera, es aumentar la eficiencia de sus procesos, disminuir las unidades defectivas, eliminar los tiempos muertos y todas las actividades o materiales que no aporten valor al sistema, manteniendo altos estándares de calidad y cumplimiento de GMP en todas las etapas de sus procesos.

El proceso de envasado “lote sobre lote”, proceso conocido en el medio como “manufactura continua”, apunta justamente hacia esta dirección, pues tiene como objetivo evitar la detención de las máquinas durante los cambios de lote sin afectar la calidad del producto y disminuyendo el sobre consumo de recursos utilizados, por ejemplo el polietileno perdido durante la regulación de las máquinas cuando se vuelven a poner en marcha.

La industria farmacéutica ha ido evolucionando hacia una más limpia, más eficiente y más flexible acorde a las necesidades del mercado. Hoy en día no hay restricciones respecto a la manufactura continua, pero sí una inexperiencia. [4]

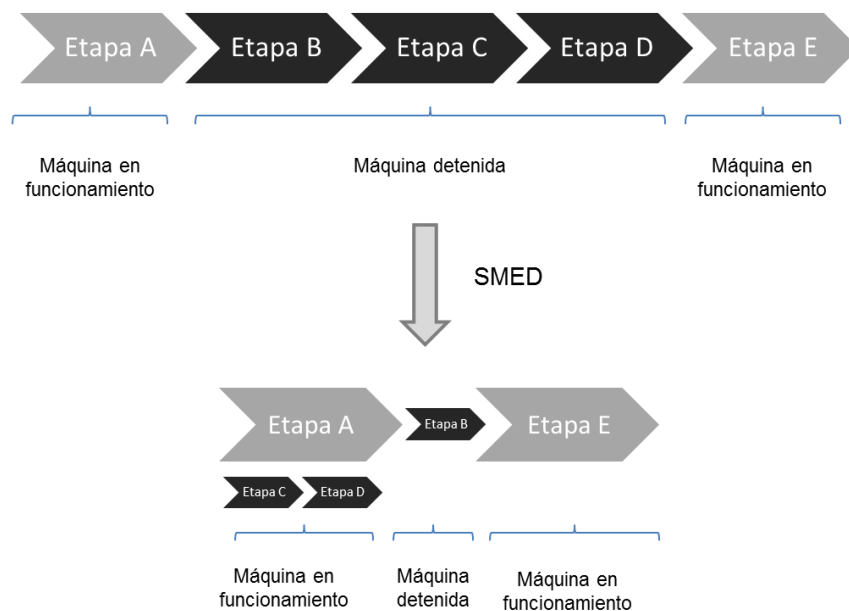
Así, la definición de lote según la FDA es: *“Lot: means a batch, or a specific identified portion of a batch, having uniform character and quality within specified limits; or, in the case of a drug product produced by continuous process, it is a specific identified amount produced in a unit of time or quantity in a manner that assures its having uniform character and quality within specified limits”* [4]. En esta definición se establece que en el caso de manufactura continua, un lote es una cantidad específica, producida en una unidad de tiempo o en cantidad definida, pero en la que se asegura su uniformidad y calidad dentro de las especificaciones establecidas. En base a esta definición, para la implementación de este proceso en Fresenius Kabi se decide que los lotes serán determinados por una cantidad definida de unidades.

Como se aprecia en la Figura N°4, una vez detenida la máquina envasadora, realiza distintas actividades antes de dar paso al siguiente lote. Estas etapas involucran un tiempo determinado.

Para la implementación de manufactura continua, se debe reestructurar el proceso con el fin de que la documentación, preparación de equipos como codificadora y contador de polietileno estén en condiciones adecuadas para el siguiente lote. Para esto se introducirá **el concepto SMED**, que es el acrónimo de *Single-Minute Exchange of Die*: cambio de herramienta en un solo dígito de minutos [5], e introduce la idea de que en general cualquier cambio de máquina o inicialización de proceso debería durar el menor tiempo posible. En SMED se distinguen dos tipos de ajustes:

- **Ajustes / tiempos internos:** Corresponde a operaciones que se realizan a máquina parada.
- **Ajustes / tiempos externos:** Corresponde a operaciones que se realizan (o pueden realizarse) con la máquina en marcha, o sea durante el periodo de producción.



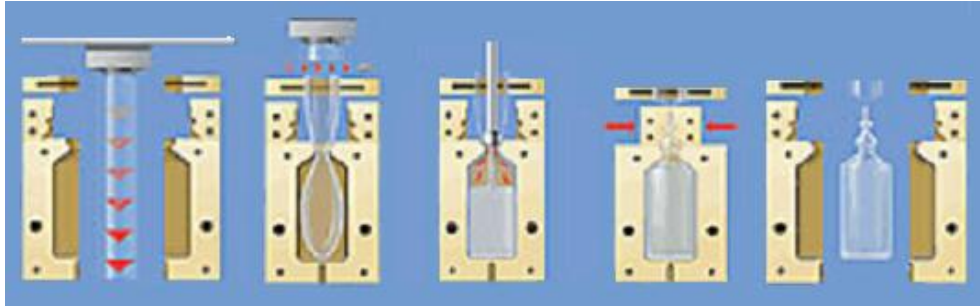


**Figura N°4: Disminución de actividades aplicando herramienta SMED.**

El producto se envasa mediante máquinas de tecnología BFS, en botella de PEBD de distintos formatos según la máquina envasadora. La inyección de cloruro de sodio se usa en la prevención y tratamiento de deficiencias de iones sodio y cloruro. La solución de Cloruro de Sodio al 0,9% inyectable es empleada como diluyente en la administración de muchas drogas compatibles.

La tecnología BFS es una tecnología de soplado, llenado y sellado utilizada principalmente para el envasado de soluciones farmacéuticas como: soluciones inyectables, antibióticos, gotas para los ojos, soluciones para infusiones, diálisis, irrigaciones y hemofiltración.

El moldeo se realiza directamente del polietileno de baja densidad extruido, en moldes de soplado enfriados por agua, efectuándose el llenado estéril inmediato del producto; luego se sella herméticamente el envase en un solo paso y bajo condiciones asépticas en la misma máquina [6].



**Figura N°5: Etapas de formado, llenado y sellado.**

La materia prima para la elaboración de botellas mediante tecnología BFS es Polietileno de Baja Densidad (PEBD), el cual es un polímero altamente ramificado con baja cristalinidad y densidad [7]. El polietileno puede ser tratado bajo autoclave.

El autoclave está diseñado para esterilizar por medio de calor húmedo, para lo que utiliza como servicios para su funcionamiento agua blanda, aire comprimido, vapor industrial, y energía eléctrica. El equipo hace circular vapor en contacto no directo con el agua de recirculación, la cual es calentada e ingresada a la cámara en forma de aspersion, mediante una serie de válvulas accionadas automáticamente.

En la industria manufacturera, principalmente la farmacéutica y alimenticia, el control microbiológico es esencial en cada una de las etapas en las que el producto esté en contacto con posibles puntos de contaminación. Para evaluar la contaminación microbiológica se realizan distintos ensayos, entre ellos el ensayo de endotoxinas y esterilidad. La técnica más conocida para el primero es Gel-Clot, el cual detecta o cuantifica endotoxina basado en la formación de un coágulo con

reactivo LAL en presencia de endotoxinas. El segundo se emplea para verificar la ausencia de contaminación por microorganismos en productos esterilizados o preparados asépticamente. Durante el desarrollo del ensayo, el área de trabajo no debe estar expuesta a la luz ultravioleta directa ni sometida a otros agentes esterilizantes. Para el ensayo, se utilizan 2 medios de cultivo: Caldo soya tripticase y caldo fluido de tioglicolato.

## **RESEÑA DE LABORATORIO**

Fresenius Kabi Chile es una industria farmacéutica compuesta por 3 entidades legales: Droguería Fresenius Kabi Chile Ltda., dedicada a la importación, distribución y comercialización de los productos farmacéuticos e insumos médicos importados y fabricados en las diversas plantas de Fresenius Kabi en el mundo; Laboratorio Sanderson S.A. orientado fundamentalmente a la producción, comercialización y distribución de productos farmacéuticos, específicamente soluciones parenterales de pequeño volumen y productos parenterales de gran volumen incluidos productos psicotrópicos y estupefacientes; y Recetario Magistral Endovenoso S.A, central de mezclas dedicada a la preparación, distribución y comercialización de medicamentos parenterales de pequeño y gran volumen, productos de Nutrición Clínica tanto enteral como parenteral, medicamentos oncológicos, expansores plasmáticos y concentrados de hemodiálisis, entre otros, así como equipos médicos y sus respectivos dispositivos e insumos para su administración al paciente. Todos ellos orientados al tratamiento de pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios del sector público y privado, abarcando el mercado nacional e internacional.

La planta de producción (Laboratorio Sanderson S.A) cumple con los estándares de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) entregada por Instituto de Salud Pública de Chile, y asimismo, cuenta con un sistema de Gestión de Calidad ISO 9001:2008, certificada por TÜV Sud y está enfocada en producir medicamentos de calidad que permitan aumentar la satisfacción de sus clientes.

Laboratorio Fresenius Kabi cuenta con dos unidades de producción, denominadas planta de producción vidrio y planta de producción plástico.

#### **4. OBJETIVOS**

##### Objetivo general.

- Diseñar protocolo y validar el proceso lote sobre lote de mismo producto en máquinas envasadoras Blow/Fill/Seal (BFS).

##### Objetivos específicos.

- Llevar a cabo protocolo de validación.
- Realizar análisis de riesgo, utilizando formato GMP.
- Llevar a cabo las actividades establecidas en el análisis de riesgo.
- Capacitar a todo el personal involucrado en el proceso acorde a las nuevas acciones a implementar.
- Determinar la homogeneidad y variabilidad de la concentración del producto final cuando se envasan continuamente 3 diferentes lotes de un mismo producto.
- Verificar control microbiológico a las muestras tomadas durante el proceso lote sobre lote y de los siguientes lotes una vez terminado las pruebas de validación.
- Realizar Informe de Validación de proceso en base a los resultados obtenidos.

## **METODOLOGIA DE TRABAJO**

- Seleccionar información bibliográfica sobre GMP y procesos de validación.
- Elaborar análisis de riesgo con formato GMP para el estudio de las causas y probables eventos no deseados que afecten la calidad del producto.
- Organizar, gestionar, y llevar a cabo las actividades establecidas en el análisis de riesgo.
- Elaborar el protocolo de validación de proceso acorde al Plan Maestro de Validación de laboratorio Fresenius Kabi Chile, estableciendo los parámetros críticos a monitorear, actividades a realizar, y los criterios de aceptación.
- Capacitar a todos los operadores involucrados en el proceso, explicándoles los riesgos, beneficios y ventajas de las nuevas actividades.
- Capacitar a todo personal involucrado en las actividades a realizar en un cambio de lote durante el proceso lote sobre lote.
- Llevar a cabo las actividades establecidas en el protocolo de validación proceso “Lote sobre Lote de igual producto en máquinas de envase – Planta Plástico”, en el cual se establecerán las unidades teóricas
- Revisar resultados fisicoquímicos de los productos envasados para demostrar que concentración de producto no varía.
- Analizar las muestras microbiológicas obtenidas en el proceso para asegurar esterilidad del proceso.
- Informar las desviaciones y/o no conformidades que se presentaron durante el proceso.

- Realizar control de Cambio respectivo.
- Cambiar los procedimientos operativos estándar y toda la documentación vinculada al proceso nuevo.
- Elaborar el informe de validación con los datos y resultados obtenidos durante la validación.
- Entregar el informe de validación al comité encargado de validaciones para ser revisado y aprobado.

## **DESARROLLO**

El proceso de validación se llevará a cabo en las máquinas Bottelpack 360-094, Weiler 603-041 y Weiler 640-034, en los formatos 500mL, 1000mL y 250mL respectivamente. Se envasarán 3 lotes consecutivos de Cloruro de sodio 0,9% utilizando el proceso lote sobre lote. Para llevar a cabo la validación del proceso se realizan las siguientes actividades:

- Establecer condiciones previas a la validación.
- Elaborar análisis de riesgo GMP.
- Optimización de las actividades durante un cambio de lote.
- Determinación de volumen remanente para filtración de siguiente lote desde reactor a balance.
- Capacitación de todas las medidas determinadas en las actividades anteriores.
- Análisis fisicoquímico y microbiológico de las unidades muestreadas durante la validación.

### **4.1. Condiciones previas a la validación**

Las condiciones previas de importancia para la validación:

- Máquinas envasadoras se encuentran calificadas por el área de validaciones.
- Reactores y Balances (Depósito que alimenta máquina envasadora) se encuentran validados para no ser lavados durante 130 horas, es decir, una semana de producción.
- Proveedores de materias primas se encuentran calificados.



## **Elaboración análisis de riesgo – Formato GMP**

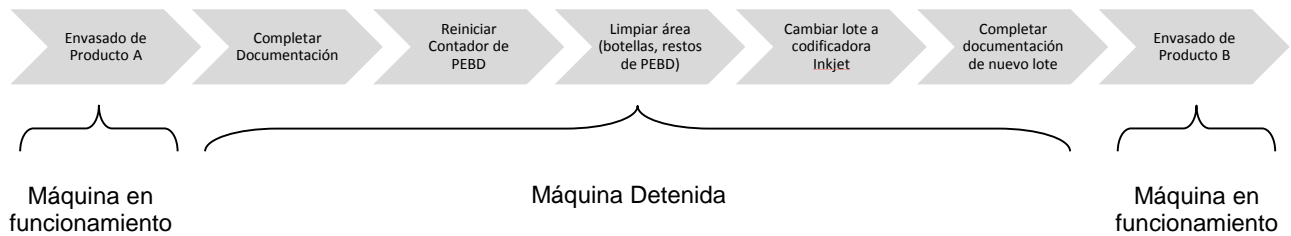
Se desarrolla análisis de riesgo con el fin de tomar las medidas preventivas y evitar cualquier instancia que signifique un riesgo a la calidad del producto y las buenas prácticas de manufactura. Se establecen las posibles fallas, su relevancia a nivel GMP, las medidas y actividades para disminuir el riesgo, y los responsables de cada actividad.

El análisis de riesgo se realiza con la participación de un equipo multidisciplinario. Se elaboró con representantes del área de Producción Planta Plástico, Validaciones, Control de Calidad y Control de Procesos.

### **4.2. Optimización de las actividades durante un cambio de lote**

Acorde a la Figura N°3: “Proceso de envasado y término de lote” (página 13), una vez finalizado el envase del producto la máquina envasadora es detenida y se procede a realizar todas aquellas actividades para dar inicio al siguiente lote. Mediante la herramienta de gestión de producción SMED, se propone realizar una optimización del proceso de cambio de lote, enfocándose principalmente en reclasificar las actividades de ajustes internos en externos, es decir, que las actividades a realizar no sean una causa de detención de la máquina, y se puedan llevar a cabo mientras la máquina sigue en funcionamiento.

En el proceso vigente, todas las actividades se realizan cuando la máquina está detenida, como se aprecia en la figura N°6:



**Figura N°6: Actividades realizadas durante un cambio de lote.**

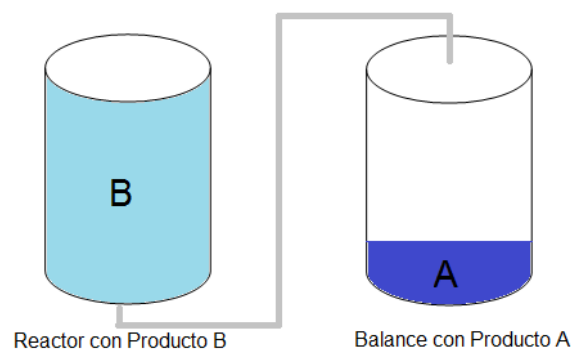
ACTIVIDAD	RESPONSABLE
Completar documentación	Operador de máquina y Control de Proceso
Reiniciar Contador de PEBD	Operador de máquina
Limpieza de área	Operador de máquina
Cambiar lote a codificadora Inkjet	Operador de máquina
Completar documentación lote nuevo	Operador de máquina y Control de Proceso

**Tabla N° 1: Actividades y responsabilidades en un cambio de lote.**

#### **4.3. Determinación de volumen remanente para filtración de siguiente lote desde reactor a balance.**

En el proceso lote sobre lote, las máquinas reciben producto constantemente desde el balance. Esto es posible, debido a que el reactor alimenta al balance de producto cuando este aún tiene.

Para esta validación, se establece el nivel de producto en balance, al cual se comienza a filtrar desde reactor.



**Figura N°7: Ejemplo de mezcla de productos en filtración desde reactor a balance.**

El sistema de reactores y balances están controlados por un sistema SCADA, con el cual se supervisa y controla los procesos que involucran estos estanques. Cada uno posee un sensor de nivel, con el cual mediante el software SCADA se puede monitorear qué volumen de producto tiene el estanque.

El nivel mínimo de producto que es capaz de sensar se resume en la siguiente tabla.

Máquina	Balance (Litros)
Bottelpack 360-094	3.200
Weiler 640-034	1.300
Weiler 604-041	1.300

**Tabla Nº 2: Nivel mínimo de producto detectado por sensor.**

Para términos de esta validación, la filtración desde reactor a balance se realizará cuando el software SCADA indique el nivel mínimo de producto. Por ejemplo, cuando el sensor en máquina Bottelpack 360-094 indique 3.200 litros, se comenzará filtración desde reactor y se volverá a llenar el balance de producto.

#### **4.4. Lotes teóricos por máquina**

Para términos de esta validación, los lotes estarán compuestos por la siguiente cantidad de unidades:

Máquina	Total unidades por lote
Bottelpack 360-094	60.000
Weiler 640-034	18.000
Weiler 604-041	10.000

**Tabla Nº 3: Unidades por lote según máquina envasadora.**

Se espera que el último lote de la validación para cada máquina tenga menos unidades envasadas, esto debido al sobre volumen de producto por cada unidad producida.

#### 4.5. Capacitación de todas las medidas determinadas

En tabla N° 4 se define personal que requiere ser capacitado, y en qué actividad se le capacitará.

Personal a Capacitar	Actividad a capacitar
Preparadores	<ul style="list-style-type: none"><li>• Correcta filtración desde reactor a balance.</li><li>• Preparación de producto en reactor</li></ul>
Operador BFS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nuevo proceso de cambio de lote</li></ul>
Control de Proceso	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nuevo proceso de cambio de lote</li></ul>
Supervisores	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nuevo proceso de cambio de lote</li></ul>

Tabla N° 4: Actividades a capacitar para proceso lote sobre lote.

#### 4.6. Análisis fisicoquímico y microbiológico de las unidades muestreadas durante la validación.

Para términos de análisis fisicoquímico, se medirá concentración de cloruro y pH a cada una de las muestras obtenidas en el proceso. Además, se realizarán ensayos de endotoxinas (LAL) y de esterilidad.

##### 4.6.1. Método de valoración y pH

La valoración será realizada por analistas de Control de Calidad mediante método directo. El titulante será Nitrato de Plata 0,2N y el indicador diclorofluoresceína. El análisis de pH se realizará utilizando equipo METTLER TOLEDO SevenMulti®.

##### **Criterio de aceptación:**

- Valoración principio activo: 0,86% - 0,94%
- El coeficiente de variación entre todos los resultados de valoración del lote, no es mayor a 2%.
- pH: 4,5 – 7,0

#### **4.6.2. Ensayos Microbiológicos**

Se realizarán los siguientes ensayos microbiológicos:

- Ensayo de Endotoxinas Bacterianas – LAL
- Ensayo de esterilidad

**Criterio de aceptación:**

- Ensayo de Endotoxinas < 5 UE/mL
- Ensayo de esterilidad < 1 UFC

#### **4.6.3. Toma de Muestras**

##### **4.6.3.1. Para valoración y pH**

Se tomarán 360 botellas durante 3 etapas de producción: Inicio, medio y final del lote. Las etapas están definidas por la cantidad de unidades producidas en un tiempo determinado. En tabla N°6 se resume las unidades que determinan cada etapa según el lote teórico. Para las muestras de inicio, se tomarán las 120 primeras unidades de lote. En la mitad del lote envasado, se tomarán otras 120 botellas. Para muestras de la etapa final, se toman las últimas 120 unidades obtenidas en el lote.

Máquina	Inicio	Medio	Final
Bottelpack 360-094	0	30.000	60.000
Weiler 640-034	0	18.000	36.000
Weiler 604-041	0	4.500	10.000

**Tabla N° 5: Unidades por cada etapa de producción.**

Con 12 botellas, se realizará un pool de muestreo, al cual se le realizará valoración de cloruro y medición de pH, por ende, se tendrán 10 valores para cada medición en cada una de las etapas, dando un total de 30 resultados de análisis por lote.

#### **4.6.3.2. Para Ensayo Microbiológico**

Se tomarán 5 muestras de cada etapa de producción, luego del proceso de autoclave para ensayo de endotoxinas y esterilidad.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 5.1. Análisis de Riesgo

A continuación se adjunta tabla N°6 con resumen de actividades acordadas en análisis de riesgo GMP.

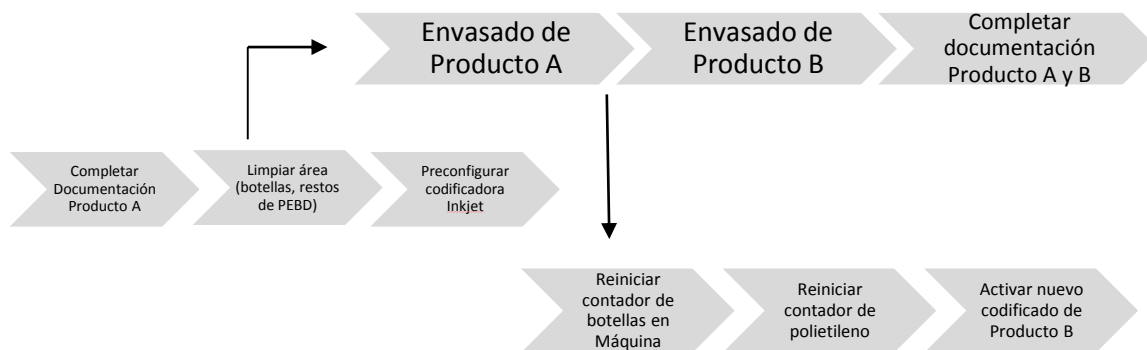
N°	Etapa del proceso	Posible Falla	Medidas / Actividades
1	Preparación	Riesgo Contaminación Microbiológica	Se realizará validación en la cual se determinará si existe crecimiento microbiano cuando no se lava el reactor durante 130 horas continuas.
2	Preparación	Preparación con producto aún en reactor.	Se capacitará personal de preparación, acorde a POS PP-PE-011.
3	Filtración entre reactor y balance.	Filtración de reactor a balance antes de alcanzar el valor mínimo validado.	En POS quedará explícitamente establecido que se debe realizar filtración desde reactor a balance luego de alcanzar el valor mínimo. Se realizará capacitación a todo el personal involucrado en el proceso de filtración.
4	Filtración entre reactor, balance y máquina envasadora.	Contaminación de reactor, líneas de recorrido, balance y máquina envasadora.	Se realizará validación en la cual se determinará si existe crecimiento microbiano cuando no se lava el reactor durante 130 horas continuas.
5	Cambio de serie	Codificadora no se regula correctamente.	Operario de máquina envasadora debe realizar cambio de codificado en presencia de personal control de procesos, quienes deben cerciorarse de que el codificado sea el correcto. Se realizará capacitación según POS de máquina correspondiente: PP-PE-034 para máquina Rommelag; PP-PE-002 para máquina BFS 41; PP-PE-003.
6	Cambio de serie	Cambio de serie no se realiza.	Operador de máquina y Supervisor de turno deben estar atentos a las unidades envasadas. Se capacitará a operadores de máquina y Supervisores para que tengan la responsabilidad y capacidad de cumplir con esta actividad.
7	Acopio de botellas en carro	Mix up entre productos de series consecutivas.	Se instruirá a personal de Control de Procesos quienes deberán inspeccionar que no ocurra mix up durante el cambio de serie. Se capacitará a los operarios para que tengan presente todas las medidas con el fin de evitar contaminación cruzada. Se actualizará POS CA-PG-017.

**Tabla N° 6: Resumen Análisis de Riesgo.**

- Se realizó cada una de las capacitaciones establecidas en el análisis de riesgo. El equipo de trabajo se comprometió a llevar a cabo las actividades acordadas y ahora descritas en los procedimientos.
- El riesgo de contaminación microbiológica en las líneas de envase y reactores ya había sido evaluado por el área de validaciones, quienes realizaron la siguiente prueba de validación: “Determinación del tiempo de vigencia de la limpieza de reactores de la planta plástico y de los filtros ubicados entre reactor y balance”. La prueba sigue vigente y por ende es aplicable al proceso lote sobre lote.

## 5.2. Optimización de actividades durante cambio de lote

Se optimizaron actividades realizadas durante cambio de lote. Ajustes internos se reestructuraron a ajustes externos. La Figura N°7 representa el proceso nuevo para esta actividad:



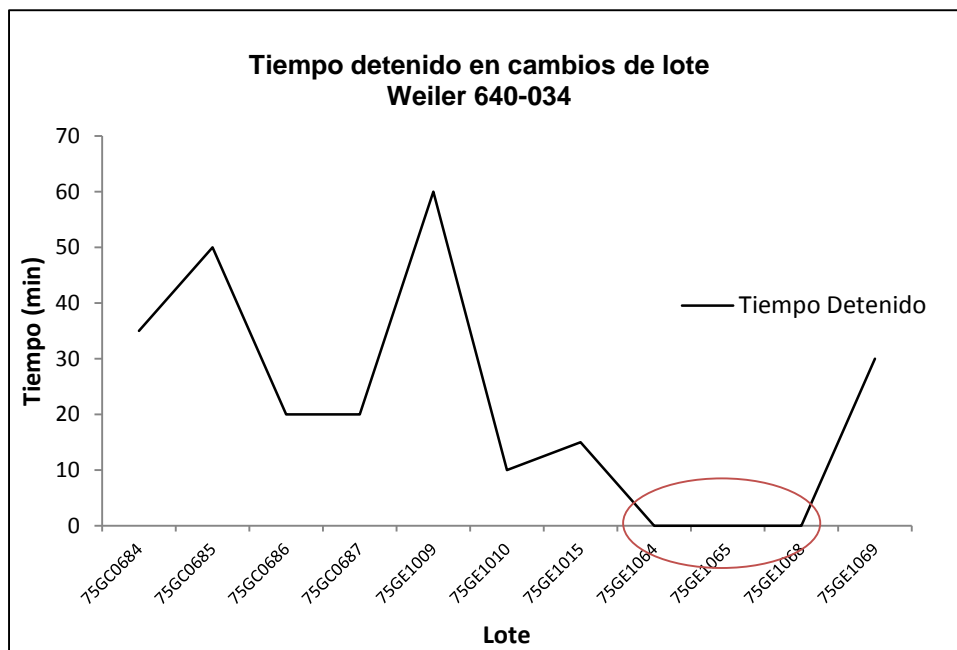
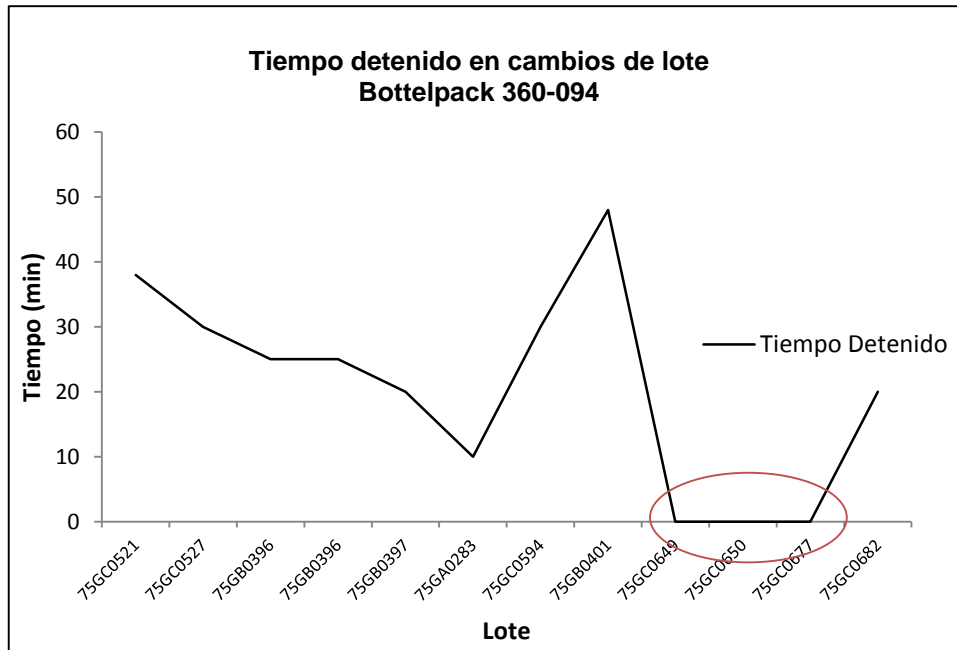
**Figura N°8: Cambio de lote optimizado para no detener máquinas de envase**

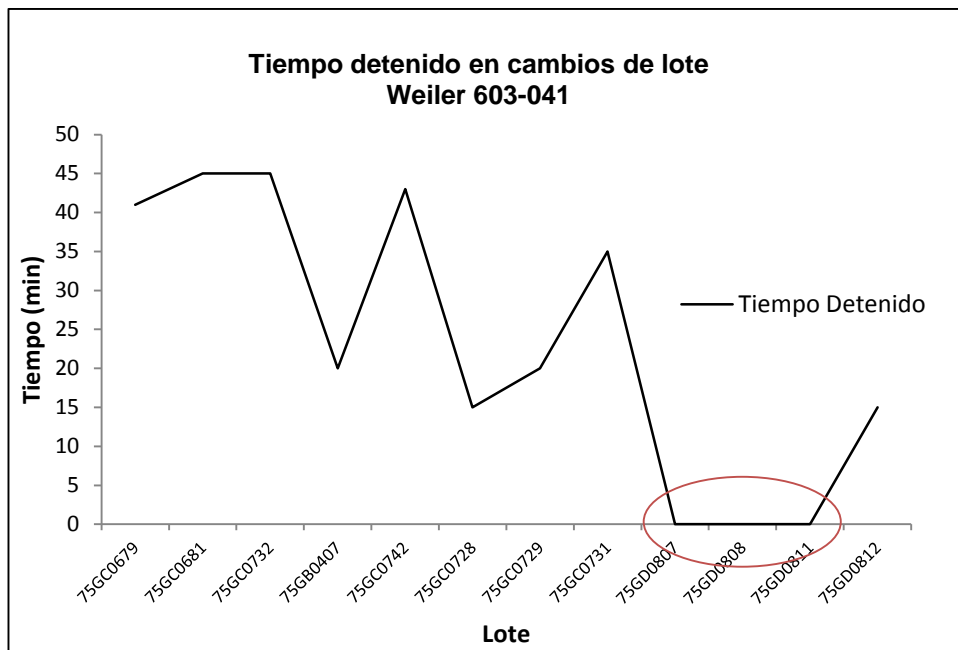
Actividad	Mejora
Completar documentación Producto A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Actividad se puede comenzar a realizar previo al cambio de lote.</li> </ul>
Limpieza de área	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se realiza completamente antes de cambio de lote.</li> <li>Se verifica por control de procesos.</li> </ul>
Preconfiguración codificadora Inkjet y reinicio contador de polietileno	<ul style="list-style-type: none"> <li>Codificadora se puede preconfigurar con codificado para lote siguiente. Luego basta apretar botón "OK" y configuración cambia.</li> <li>Contador de polietileno se reinicia con 1 solo botón.</li> </ul>
Completar documentación de Producto A y B	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de Procesos completará documentación de Producto A, actividad que antes realizaba operador de máquina. De esta manera en la línea de producción no hay 2 planillas de producción.</li> </ul>

**Tabla N° 7: Cambio de actividades en cambio de lote.**



El resultado de estas actividades permitió disminuir los tiempos de detención a 0 minutos durante un cambio de lote. Los resultados se evidencian en los siguientes gráficos:





Los lotes utilizados en las pruebas están señalados por el círculo rojo, los demás son lotes de producción normal. El grafico evidencia de que durante la validación de manufactura continua lote sobre lote (lotes en rojo), las máquinas no se detienen (tiempo detenido = 0) cumpliendo el objetivo del proceso. Los demás lotes envasados con proceso normal evidencian que entre cambios de lotes, las máquinas se detienen por incluso hasta 45 minutos antes de reiniciar el envasado de un lote nuevo.

Además de disminuir tiempos muertos por no detener la máquina, también se disminuyen sobrecostos de producción al evitar regulación de máquina y el desperdicio de materias primas que implica.

### 5.3. Resultado análisis fisicoquímico y microbiológico

#### 5.3.1. Resultados Bottelpack 360-094

Tabla N° 8: Resultados de Lote 1 de Validación – Bottelpack 360-094

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,921	0,86-0,94	0,34%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,919	0,86-0,94	0,34%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,920	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,920	0,86-0,94	0,29%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,3	5,7	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,0	5,8	5,7	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,7	5,9	5,8	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,0	5,9	5,6	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Tabla N° 9: Resultados de Lote 2 de Validación – Bottelpack 360-094

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,920	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,920	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,913	0,86-0,94	0,53%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,918	0,86-0,94	0,47%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,6	5,8	5,7	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,6	5,6	5,6	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,4	5,6	5,5	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,4	5,8	5,6	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

**Tabla N° 10: Resultados de Lote 3 de Validación – Bottelpack 360-094**

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,912	0,86-0,94	0,46%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,913	0,86-0,94	0,53%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,910	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,912	0,86-0,94	0,42%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,4	5,6	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,6	5,7	5,6	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,6	5,9	5,7	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,4	5,9	5,6	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Los resultados para los lotes de Bottelpack 360-094 cumplen los criterios de aceptación establecidos. Coeficiente de variación de concentración es ≤ 2%, valor de pH cumple con especificación 4,5 – 7,0; Ensayo de endotoxinas <0,5 UE/mL y ensayo esterilidad <1 UFC. Lo modifiqué porque estaba fuera de la línea de los párrafos anteriores

### 5.3.2. Resultados Weiler 640-034

Tabla N° 11: Resultados de Lote 1 de Validación – Weiler 640-034

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,910	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,911	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,919	0,86-0,94	0,34%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,913	0,86-0,94	0,52%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,4	5,6	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,5	5,6	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,4	5,7	5,5	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,4	5,7	5,5	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Tabla N° 12: Resultados de Lote 2 de Validación – Weiler 640-034

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,910	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,901	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,904	0,86-0,94	0,57%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,905	0,86-0,94	0,56%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,5	6,0	5,8	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,4	5,8	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,3	5,7	5,5	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,3	6,0	5,6	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

**Tabla N° 13: Resultados de Lote 3 de Validación – Weiler 640-034**

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,900	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,900	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,902	0,86-0,94	0,47%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,901	0,86-0,94	0,28%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,3	5,6	5,4	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,4	5,5	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,5	5,7	5,6	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,3	5,7	0,1	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Los resultados para los lotes de Weiler 640-034 cumplen los criterios de aceptación establecidos. Coeficiente de variación de concentración es ≤ 2%, valor de pH cumple con especificación 4,5 – 7,0; Ensayo de endotoxinas <0,5 UE/mL y ensayo esterilidad <1 UFC. Lo mismo del párrafo anterior

### 5.3.3. Resultados Weiler 603-041

Tabla N° 14: Resultados de Lote 1 de Validación – Weiler 603-041

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,903	0,86-0,94	0,53%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,910	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,901	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,905	0,86-0,94	0,56%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,5	5,5	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,3	5,6	5,4	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,4	5,9	5,7	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,3	5,9	5,5	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Tabla N° 15: Resultados de Lote 2 de Validación – Weiler 603-041

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,898	0,86-0,94	0,47%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,910	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,911	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,906	0,86-0,94	0,74%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,4	5,5	5,4	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,5	5,5	5,5	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,5	5,9	5,6	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,4	5,9	5,5	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

**Tabla N° 16: Resultados de Lote 3 de Validación – Weiler 603-041**

VALORACIÓN	Promedio de Valoración NaCl (%)	Especificación	Coefficiente de Variación	Coefficiente Variación Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	0,901	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Muestras de Medio	0,901	0,86-0,94	0,35%	≤ 2%	Sí
Muestras de Final	0,900	0,86-0,94	0,00%	≤ 2%	Sí
Lote Completo	0,901	0,86-0,94	0,28%	≤ 2%	Sí

pH	Menor valor	Mayor valor	Promedio	Resultado Requerido	Cumple (Sí / No)
Muestras de Inicio	5,5	6,2	5,7	4,5-7,0	Sí
Muestras de Medio	5,5	5,9	5,6	4,5-7,0	Sí
Muestras de Final	5,5	5,8	5,6	4,5-7,0	Sí
Lote Completo	5,5	6,2	5,7	4,5-7,0	Sí

Endotoxinas y Rec. Microbiológico	Nivel Endotoxinas	Ensayo Esterilidad	Especificación Nivel Endotoxinas	Especificación Esterilidad	Cumple (Sí / No)
Lote Completo	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

Los resultados para los lotes de Weiler 603-041 cumplen los criterios de aceptación establecidos. Coeficiente de variación de concentración es  $\leq 2\%$ , valor de pH cumple con especificación 4,5 – 7,0; ensayo de endotoxinas  $<0,5$  UE/mL y ensayo esterilidad  $<1$  UFC.

Los 10 siguientes lotes envasados luego del proceso lote sobre lote también cumplen con el control microbiológico para las 3 máquinas envasadoras: Ensayo de endotoxinas  $<0,5$  UE/mL y ensayo esterilidad  $<1$  UFC. Estos lotes no fueron producidos por proceso lote sobre lote, sino que mediante el vigente hasta la fecha.



**Tabla N° 17: Resultados ensayo endotoxinas y esterilidad, de lotes posteriores a la validación lote sobre lote.**

<b>Bottelpack 360-094</b>	<b>Nivel Endotoxinas</b>	<b>Ensayo Esterilidad</b>	<b>Especificación Nivel Endotoxinas</b>	<b>Especificación Esterilidad</b>	<b>Cumple (Sí / No)</b>
Lote 4	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 5	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 6	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 7	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 8	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 9	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 10	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 11	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 12	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 13	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
<b>Weiler 640-034</b>	<b>Nivel Endotoxinas</b>	<b>Ensayo Esterilidad</b>	<b>Especificación Nivel Endotoxinas</b>	<b>Especificación Esterilidad</b>	<b>Cumple (Sí / No)</b>
Lote 4	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 5	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 6	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 7	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 8	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 9	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 10	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 11	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 12	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 13	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
<b>Weiler 603-041</b>	<b>Nivel Endotoxinas</b>	<b>Ensayo Esterilidad</b>	<b>Especificación Nivel Endotoxinas</b>	<b>Especificación Esterilidad</b>	<b>Cumple (Sí / No)</b>
Lote 4	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 5	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 6	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 7	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 8	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 9	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 10	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 11	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 12	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí
Lote 13	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	< 0,5 UE/mL	< 1UFC	Sí

## **6. CONCLUSIONES**

- Mediante los resultados obtenidos, se cumple con los objetivos establecidos. El proceso de manufactura lote sobre lote se encuentra validado para las 3 máquinas envasadoras con tecnología BFS.
- La industria farmacéutica debe adaptarse a un mercado más eficiente y flexible, evitando tiempos muertos y cualquier otro factor que aumente los costos de producción. El proceso de lote sobre lote cumple las condiciones mencionadas, pues aumenta la eficiencia de la máquina envasadora al no detenerse entre cambios de lote, y disminuye los desperdicios implicados en la puesta en marcha de la máquina.
- La capacitación es clave para la implementación de mejoras en procesos manuales. Se capacitaron a las personas involucradas en el proceso y cumplieron con las tareas asignadas.
- Con el análisis de riesgo GMP se identificaron oportunidades de no conformidades que podrían afectar el proceso y la calidad del producto, por ejemplo, riesgo de contaminación microbiológica, contaminación cruzada, entre otros. Se llevaron a cabo actividades preventivas, principalmente capacitaciones a operadores y cargos medios. De esta manera, se alinearon todas las áreas y personas involucradas en la validación de lote sobre lote y todas las actividades que implica.
- La variabilidad y heterogeneidad del producto final fueron determinados. Los valores de concentración cumplen con los límites establecidos para todos los lotes.

- Se realizó control microbiológico a los lotes envasados con proceso lote sobre lote y a los diez siguientes lotes. Se cumplieron los requisitos para ensayo de esterilidad (<1 UFC) y de endotoxinas (< 0,5 UE/mL).
- Utilizando herramientas de gestión productiva como SMED, se logró reorganizar el proceso de cambio de lote, planificando actividades que ahora se realizan con la máquina en funcionamiento, cuando antes se llevaban a cabo mientras estaba detenida. La estandarización y disciplina es clave para lograr cambios que apunten hacia la mejora: se debe capacitar, informar y reforzar constantemente para que los cambios sean adaptados y sean parte de la rutina.
- El químico farmacéutico no sólo es el profesional experto en fármacos, sino que también es un profesional capaz de liderar proyectos, equipos de trabajo y realizar labores de gestión, pues su formación no solo está enfocada hacia el aspecto técnico y teórico de las ciencias en general, sino que también está orientada hacia la gestión y administración.

## **7. REFERENCIAS**

1. ISP. Norma Técnica 127. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la industria de productos farmacéuticos. Gestión de la Calidad en la Industria Farmacéutica: Filosofía y aspectos esenciales. Abril 2013
2. ISP. Norma Técnica 127. Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la industria de productos farmacéuticos. Anexo1 Validación. Abril 2013.
3. CA-PG-018, Control en Proceso Planta Producción Plástico. Departamento de Aseguramiento de Calidad. Sanderson S.A, 2013
4. Sharmista Chatterjee, Ph.D, FDA Perspective on Continuous Manufacturing [en línea], IFPAC Annual Meeting, Baltimore, Enero 2012. [Consulta: Mayo 2013]
5. Shingeo Shingo, A Revolution in Manufacturing: The SMED System, Estados Unidos, Productivity, 1985.
6. Rommelag®  
<[http://www.rommelag.com/es/03\\_bfs\\_process/0301\\_bfs\\_process.html](http://www.rommelag.com/es/03_bfs_process/0301_bfs_process.html)> [en línea]. [Consulta: Mayo 2013]
7. Mikell P. Groover, Fundamentos de Manufactura Moderna, 1era edición, México, Pearson Practice Hall, 1997.
8. ICH 7, “Guidance for Industry, - Q7A Good manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceuticals Ingredients”, 2001.
9. Christine M.V. Moore, “Continuous Manufacturing – FDA Perspective on Submissions and Implementation [en línea], PQRI Workshop on Sample Sizes for Decision - Making in New Manufacturing Paradigms, Bethesda, September 2011. [Consulta: Junio 2013]
10. Moheb M. Nasr, Implementation of Quality by Design (QbD) – Current Perspectives on Opportunities and Challenges Topic Introduction and ICH Update, Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology, July 2011.

11. Iain Moore, "Applying GMP to Continuous Processes: Challenging the Batch Mentality" [en línea], ISPE Seminar "Continuous process & process intensification for APIs, BPCs and excipients", Bélgica, Marzo 2009. [Consulta: Mayo 2013]
12. D.S. N° 3/2010: Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano

## ANEXO A: Tabla de registro – Historial de tiempos de detención durante cambio de lote.

### Máquina BottelPack 360-094

Lote	Tiempo Detenido [min]	Observación
1	38	S/O
2	30	S/O
3	25	S/O
4	25	S/O
5	20	S/O
6	10	S/O
7	30	S/O
8	48	S/O
9	0	Lote de Prueba de Validación
10	0	Lote de Prueba de Validación
11	0	Lote de Prueba de Validación
12	20	S/O

### Máquina Weiler 640-034

Lote	Tiempo Detenido [min]	Observación
1	35	S/O
2	50	S/O
3	20	S/O
4	20	S/O
5	60	S/O
6	10	S/O
7	15	S/O
8	0	Lote de Prueba de Validación
9	0	Lote de Prueba de Validación
10	0	Lote de Prueba de Validación
11	30	S/O

## Máquina Weiler 603-041

Lote	Tiempo Detenido [min]	Observación
1	41	S/O
2	45	S/O
3	45	S/O
4	20	S/O
5	43	S/O
6	15	S/O
7	20	S/O
8	35	S/O
9	0	Lote de Prueba de Validación
10	0	Lote de Prueba de Validación
11	0	Lote de Prueba de Validación
12	15	S/O

## ANEXO B: Tabla de registro – Resultados Físico químicos

Máquina	Lote de Validación	Lote	Etapas	Ciclo	Valoración NaCl (%)	pH
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	1	0,92	5,4
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	2	0,92	5,5
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	3	0,92	5,6
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	4	0,92	5,7
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	5	0,93	5,5
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	6	0,92	5,4
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	7	0,92	5,3
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	8	0,92	5,4
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	9	0,92	5,6
BP 360 094	1	75GC0650	Inicio	10	0,92	5,3
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	1	0,92	5
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	2	0,92	5,5
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	3	0,92	5,6
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	4	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	5	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	6	0,92	5,7
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	7	0,91	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	8	0,92	5,7
BP 360 094	1	75GC0650	Medio	9	0,92	5,8

BP 360 094	1	75GC0650	Medio	10	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	1	0,92	5,7
BP 360 094	1	75GC0650	Final	2	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	3	0,92	5,9
BP 360 094	1	75GC0650	Final	4	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	5	0,92	5,7
BP 360 094	1	75GC0650	Final	6	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	7	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	8	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	9	0,92	5,8
BP 360 094	1	75GC0650	Final	10	0,92	5,8
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	1	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	2	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	3	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	4	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	5	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	6	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	7	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	8	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	9	0,92	5,8
BP 360 094	2	75GC0677	Inicio	10	0,92	5,7
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	1	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	2	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	3	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	4	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	5	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	6	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	7	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	8	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	9	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Medio	10	0,92	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Final	1	0,91	5,4
BP 360 094	2	75GC0677	Final	2	0,92	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	3	0,91	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	4	0,92	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	5	0,91	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	6	0,91	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	7	0,91	5,5
BP 360 094	2	75GC0677	Final	8	0,91	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Final	9	0,91	5,6
BP 360 094	2	75GC0677	Final	10	0,92	5,5



BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	1	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	2	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	3	0,92	5,5
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	4	0,91	5,4
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	5	0,91	5,4
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	6	0,91	5,5
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	7	0,91	5,5
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	8	0,91	5,5
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	9	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Inicio	10	0,92	5,4
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	1	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	2	0,92	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	3	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	4	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	5	0,92	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	6	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	7	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	8	0,91	5,7
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	9	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Medio	10	0,92	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Final	1	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Final	2	0,91	5,7
BP 360 094	3	75GC0682	Final	3	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Final	4	0,91	5,7
BP 360 094	3	75GC0682	Final	5	0,91	5,7
BP 360 094	3	75GC0682	Final	6	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Final	7	0,91	5,6
BP 360 094	3	75GC0682	Final	8	0,91	5,9
BP 360 094	3	75GC0682	Final	9	0,91	5,7
BP 360 094	3	75GC0682	Final	10	0,91	5,7

Máquina	Lote de Validación	Lote	Etapa	Ciclo	Valoración NaCl (%)	pH
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	1	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	2	0,91	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	3	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	4	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	5	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	6	0,91	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	7	0,91	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	8	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	9	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Inicio	10	0,90	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Medio	1	0,91	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Medio	2	0,91	5,3
W 603 041	1	75GD0807	Medio	3	0,91	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Medio	4	0,91	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Medio	5	0,91	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Medio	6	0,91	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Medio	7	0,91	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Medio	8	0,91	5,5
W 603 041	1	75GD0807	Medio	9	0,91	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Medio	10	0,91	5,3
W 603 041	1	75GD0807	Final	1	0,90	5,9
W 603 041	1	75GD0807	Final	2	0,90	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Final	3	0,90	5,8
W 603 041	1	75GD0807	Final	4	0,90	5,9
W 603 041	1	75GD0807	Final	5	0,91	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Final	6	0,90	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Final	7	0,90	5,4
W 603 041	1	75GD0807	Final	8	0,90	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Final	9	0,90	5,6
W 603 041	1	75GD0807	Final	10	0,90	5,7
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	1	0,90	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	2	0,90	5,4
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	3	0,90	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	4	0,90	5,4
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	5	0,89	5,4
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	6	0,89	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	7	0,90	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	8	0,90	5,4

W 603 041	2	75GD0808	Inicio	9	0,90	5,4
W 603 041	2	75GD0808	Inicio	10	0,90	5,4
W 603 041	2	75GD0808	Medio	1	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	2	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	3	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	4	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	5	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	6	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	7	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	8	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	9	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Medio	10	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Final	1	0,91	5,6
W 603 041	2	75GD0808	Final	2	0,91	5,6
W 603 041	2	75GD0808	Final	3	0,91	5,6
W 603 041	2	75GD0808	Final	4	0,91	5,7
W 603 041	2	75GD0808	Final	5	0,91	5,9
W 603 041	2	75GD0808	Final	6	0,91	5,6
W 603 041	2	75GD0808	Final	7	0,91	5,6
W 603 041	2	75GD0808	Final	8	0,91	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Final	9	0,92	5,5
W 603 041	2	75GD0808	Final	10	0,91	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	1	0,90	6,1
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	2	0,90	6,2
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	3	0,91	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	4	0,90	5,7
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	5	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	6	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	7	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	8	0,90	5,8
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	9	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Inicio	10	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Medio	1	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	2	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	3	0,91	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Medio	4	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	5	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	6	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	7	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	8	0,90	5,6
W 603 041	3	75GD0811	Medio	9	0,90	5,8


W 603 041	3	75GD0811	Medio	10	0,90	5,9
W 603 041	3	75GD0811	Final	1	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Final	2	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Final	3	0,90	5,8
W 603 041	3	75GD0811	Final	4	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Final	5	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Final	6	0,90	5,5
W 603 041	3	75GD0811	Final	7	0,90	5,7
W 603 041	3	75GD0811	Final	8	0,90	5,8
W 603 041	3	75GD0811	Final	9	0,90	5,7
W 603 041	3	75GD0811	Final	10	0,90	5,8

Máquina	Lote de Validación	Lote	Etapas	Ciclo	Valoración NaCl (%)	pH
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	1	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	2	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	3	0,90	5,3
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	4	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	5	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	6	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	7	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	8	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	9	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Inicio	10	0,90	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Medio	1	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Medio	2	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Medio	3	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	4	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	5	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	6	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	7	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	8	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Medio	9	0,90	5,4
W 640 034	1	75GE1069	Medio	10	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Final	1	0,90	5,7
W 640 034	1	75GE1069	Final	2	0,90	5,5
W 640 034	1	75GE1069	Final	3	0,90	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Final	4	0,90	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Final	5	0,91	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Final	6	0,90	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Final	7	0,91	5,7


W 640 034	1	75GE1069	Final	8	0,90	5,7
W 640 034	1	75GE1069	Final	9	0,90	5,6
W 640 034	1	75GE1069	Final	10	0,90	5,6
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	1	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	2	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	3	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	4	0,91	5,6
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	5	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	6	0,91	5,6
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	7	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	8	0,91	5,4
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	9	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Inicio	10	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	1	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	2	0,92	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	3	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	4	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	5	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	6	0,91	5,6
W 640 034	2	75GE1065	Medio	7	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	8	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	9	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Medio	10	0,91	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Final	1	0,91	5,7
W 640 034	2	75GE1065	Final	2	0,92	5,6
W 640 034	2	75GE1065	Final	3	0,92	5,4
W 640 034	2	75GE1065	Final	4	0,92	5,4
W 640 034	2	75GE1065	Final	5	0,92	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Final	6	0,92	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Final	7	0,92	5,4
W 640 034	2	75GE1065	Final	8	0,92	5,5
W 640 034	2	75GE1065	Final	9	0,92	5,4
W 640 034	2	75GE1065	Final	10	0,92	5,6
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	1	0,91	5,7
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	2	0,91	5,8
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	3	0,91	5,8
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	4	0,91	5,6
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	5	0,91	5,6
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	6	0,91	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	7	0,91	5,8
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	8	0,91	6

W 640 034	3	75GE1068	Inicio	9	0,91	6
W 640 034	3	75GE1068	Inicio	10	0,91	6
W 640 034	3	75GE1068	Medio	1	0,90	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Medio	2	0,90	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Medio	3	0,90	5,7
W 640 034	3	75GE1068	Medio	4	0,90	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Medio	5	0,91	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Medio	6	0,90	5,8
W 640 034	3	75GE1068	Medio	7	0,90	5,6
W 640 034	3	75GE1068	Medio	8	0,90	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Medio	9	0,90	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Medio	10	0,90	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Final	1	0,91	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Final	2	0,90	5,3
W 640 034	3	75GE1068	Final	3	0,90	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Final	4	0,90	5,4
W 640 034	3	75GE1068	Final	5	0,90	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Final	6	0,91	5,7
W 640 034	3	75GE1068	Final	7	0,90	5,3
W 640 034	3	75GE1068	Final	8	0,90	5,6
W 640 034	3	75GE1068	Final	9	0,91	5,5
W 640 034	3	75GE1068	Final	10	0,91	5,4

## ANEXO C: Índice y Conclusiones de Informe de Validación


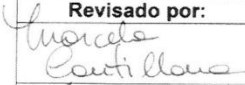
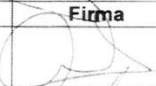
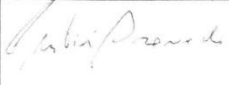

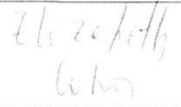

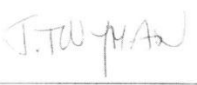
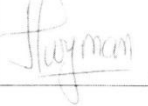
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE PROCESO (VP)			
Proceso :	SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO EN MÁQUINAS DE ENVASE PLÁSTICO.	No: VA-PVP-330	
		Versión:	00
		Página:	4 de 21

INDICE DE CONTENIDOS	PÁGINA
1.- INTRODUCCIÓN.....	5
1.1.- Objetivo.....	5
1.2.- Alcance.....	5
1.3.- Tipo de validación.....	5
2.- DESCRIPCIÓN DEL PROCESO.....	5
3.- MATERIALES Y EQUIPOS A UTILIZAR.....	9
4.- PLAN DE VALIDACIÓN DE PROCESO.....	9
4.1.- Metodología de trabajo.....	9
4.2.- Expresión de resultados.....	9
4.3.- Manejo de no conformidades.....	10
4.4.- Conclusión.....	10
5.- TEST A REALIZAR.....	11
5.1.- Determinación de la concentración final cuando se envasan continuamente diferentes series de un mismo producto.....	11
6.- RESULTADOS DE LA EJECUCIÓN DE LOS TEST DE VALIDACIÓN DE PROCESO.....	19
6.1.- Resumen de resultados.....	19
6.1.- Desviaciones al protocolo.....	19
7.- REGISTRO DE NO CONFORMIDADES (NC).....	20
8.- CONCLUSIÓN FINAL DE VALIDACIÓN DE PROCESO.....	21


<b>1° INFORME PARCIAL DE VALIDACIÓN DE PROCESO (VP)</b>			
<b>Proceso</b> : SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA PLÁSTICO – BOTTELPACK 360	No. VA-IVP-330		
	Version:	00	
	Página:	13 de 13	

**7.- CONCLUSIÓN PARCIAL FINAL DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO**

El presente informe parcial de validación de procesos presenta una conclusión sobre el estado final de la validación en términos de CUMPLE o NO CUMPLE.


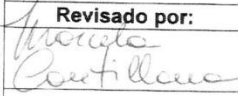
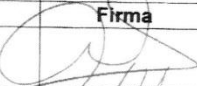




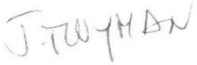
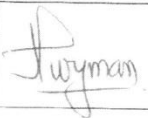
<b>1° INFORME PARCIAL DE LA VALIDACION DE PROCESO (VP)</b>			
<b>Conclusión:</b>			
Se certifica oficialmente que el 1° Informe Parcial sobre el estado del documento, código: <b>VA-IVP-330/00</b> , que el proceso <b>SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA PLÁSTICO</b> , realizado en máquina <b>BOTTELPACK 360</b> <b>CUMPLE</b> todos los requisitos citados en el Protocolo de Validación de Procesos			
La firma del presente documento implica la completa revisión del informe y la de todos los datos que soportan los Test.			
<b>RESULTADO:</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>CUMPLE</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO CUMPLE</b>
<b>Preparado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
Felipe Andrade S.	Supervisor de Planta Plástico		11/04/2013
<b>Revisado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	Sub-Gerente de Validaciones		11/04/2013
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente Producción Planta Plásticos		23/04/2013
	<input type="checkbox"/> Supervisor Planta Plástico		
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente de Control de Calidad		23/04/13
	<input type="checkbox"/> Jefe de Laboratorio		
<b>Aprobado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	<input checked="" type="checkbox"/> Gerente de Calidad		24/04/13
	<input type="checkbox"/> Sub-Gerente de Sistemas de Calidad		




<b>2° INFORME PARCIAL DE VALIDACIÓN DE PROCESOS (VP)</b>			
<b>Proceso</b> :	SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO	No: VA-IVP-334	
	EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA	Versión:	00
	PLÁSTICO – BFS 603-041	Página:	13 de 13

**7.- CONCLUSIÓN PARCIAL FINAL DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO**

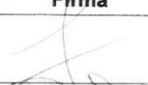
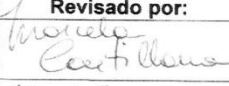
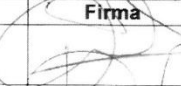
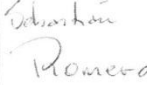
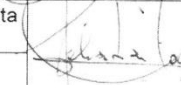
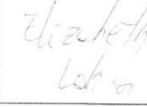

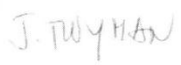

El presente informe parcial de validación de procesos presenta una conclusión sobre el estado final de la validación en términos de CUMPLE o NO CUMPLE.

<b>1° INFORME PARCIAL DE LA VALIDACION DE PROCESO (VP)</b>			
<b>Conclusión:</b>			
Se certifica oficialmente que el <b>2° Informe Parcial</b> sobre el estado del documento, código: <b>VA-IVP-334/00</b> , que el proceso <b>SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA PLÁSTICO</b> , realizado en máquina <b>BFS 603 041 CUMPLE</b> todos los requisitos citados en el Protocolo de Validación de Procesos.			
La firma del presente documento implica la completa revisión del informe y la de todos los datos que soportan los Test.			
<b>RESULTADO:</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>CUMPLE</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO CUMPLE</b>
<b>Preparado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
Felipe Andrade S.	Supervisor de Planta Plástico		04/06/2013
<b>Revisado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	Sub-Gerente de Validaciones		24/06/13
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente Producción Planta Plásticos		05/06/2013
	<input type="checkbox"/> Supervisor Planta Plástico		
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente de Control de Calidad		14/6/2013
	<input type="checkbox"/> Jefe de Laboratorio		
<b>Aprobado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	<input checked="" type="checkbox"/> Gerente de Calidad		19.06.13
	<input type="checkbox"/> Sub-Gerente de Sistemas de Calidad		

<b>3° INFORME PARCIAL DE VALIDACIÓN DE PROCESOS (VP)</b>			
<b>Proceso</b> :	SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO	No: VA-IVP-337	
	EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA	Versión:	00
	PLÁSTICO – BFS 640-034	Página:	13 de 13

### 7.- CONCLUSIÓN PARCIAL FINAL DE LA VALIDACIÓN DE PROCESO

El presente informe parcial de validación de procesos presenta una conclusión sobre el estado final de la validación en términos de CUMPLE o NO CUMPLE.

<b>3er INFORME PARCIAL DE LA VALIDACION DE PROCESO (VP)</b>			
<b>Conclusión:</b>			
Se certifica oficialmente que el <b>3° Informe Parcial</b> sobre el estado del documento, código: <b>VA-IVP-337/00</b> , que el proceso <b>SERIE SOBRE SERIE DE IGUAL PRODUCTO EN MÁQUINAS DE ENVASE PLANTA PLÁSTICO</b> , realizado en máquina <b>BFS 640 034</b> <b>CUMPLE</b> todos los requisitos citados en el Protocolo de Validación de Procesos.			
La firma del presente documento implica la completa revisión del informe y la de todos los datos que soportan los Test.			
<b>RESULTADO:</b>		<input checked="" type="checkbox"/> <b>CUMPLE</b>	<input type="checkbox"/> <b>NO CUMPLE</b>
<b>Preparado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
Felipe Andrade S.	Encargado Mejora Continua		08/07/2013
<b>Revisado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	Sub-Gerente de Validaciones		17/07/13
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente Producción Planta Plásticos		26.07.13
	<input type="checkbox"/> Supervisor Planta Plástico		
	<input checked="" type="checkbox"/> Sub-Gerente de Control de Calidad		7-08-2013
	<input type="checkbox"/> Jefe de Laboratorio		
<b>Aprobado por:</b>	<b>Cargo</b>	<b>Firma</b>	<b>Fecha</b>
	<input checked="" type="checkbox"/> Gerente de Calidad		07.08.2013
	<input type="checkbox"/> Sub-Gerente de Sistemas de Calidad		