	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 1 de 9

1. PROPÓSITO

Garantizar que las materias primas que se utilizan en los productos inyectables, así como, el producto inyectable ya envasado cumple con las especificaciones establecidas en cuanto a endotoxina bacteriana, según las monografías de los libros oficiales.

2. ALCANCE

Este procedimiento aplica sobre las muestras de producto de administración parenteral, materias primas que se utilizan en la fabricación de este tipo de productos, material de envase y materiales médico quirúrgicos que se agregan en el empaque del producto terminado

3. DOCUMENTOS RELACIONADOS

CÓDIGO	NOMBRE DEL DOCUMENTO
PEO-AC-080	Control de calidad de la prueba de endotoxina bacteriana

4. DEFINICIONES

Endotoxinas: Polisacáridos de la membrana celular de las bacterias Gramnegativas, las cuáles pueden provocar reacciones pirogénicas si son administradas por vía parenteral.

5. RESPONSABILIDAD Y AUTORIDAD

Responsabilidad

Auxiliares de Microbiología: Son los responsables de llevar a cabo lo descrito en éste procedimiento.

Jefe de Microbiología: Tiene la responsabilidad de velar por el cumplimiento de éste procedimiento.

Autoridad


Jefe de Microbiología: Tiene la autoridad de realizar cualquier cambio requerido en éste procedimiento.

6. CONTENIDO

6.1 Materiales

- 6.1.1 Tubos para centrifuga de poliestireno, estériles y despirogenizados con tapón de rosca de 15 ml.
- 6.1.2 Alcohol a 70% filtrado
- 6.1.3 Lisado de amebocitos de cangrejo (Pyrotell Limulus Amebocyte Lysate –LAL- for gel cloth method), con sensibilidad de 0.250 UE/ml.
- 6.1.4 Buffer LAL para reconstitución con indicador de pH (Pyrosol).
- 6.1.5 Estándar de endotoxina de E. coli 0113:H10, 0.5 µg/ml.

Elaborado por: Jefe de Microbiología	Firma:	Fecha: 30/11/2022
Revisado por: Asistente de Documentación AC	Firma:	Fecha: 30/11/2022
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma:	Fecha: 30/11/2022

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 2 de 9

- 6.1.6 Agua LAL libre de pirógenos (LRW).
- 6.1.7 DMSO (Dimetilsulfóxido)
- 6.1.8 Tips para pipeta automática despirogenizadas de 1-200 µl
- 6.1.9 Tips para pipeta automática despirogenizadas, para 50-1000 µl
- 6.1.10 Papel parafilm M
- 6.1.11 Pipeta automática de 100 µl.
- 6.1.12 Pipeta automática de volumen variable 100-1000 µl.
- 6.1.13 Vortex o agitador.
- 6.1.14 Baño de María a 37°C ±1
- 6.1.15 Cronómetro
- 6.1.16 Gradilla para tubos de 10x15 mm.
- 6.1.17 Espátulas estériles
- 6.1.18 Cofia, mascarilla, guantes de látex

6.2 Prueba de endotoxina bacteriana en producto terminado

6.2.1 Determinación del límite de endotoxina bacteriana de un producto

El límite de endotoxina para un producto, se calcula multiplicando la concentración del producto (mg/ml) por el límite de endotoxina preestablecido para la sustancia activa (UE/mg) obteniéndose un valor de UE/ml de producto. Si no se encuentra establecido este valor en la literatura puede calcularse a partir de la dosis máxima de la sustancia, suponiendo un peso medio corporal de 70 Kg y utilizando el dato de 5 UE/Kg que es el límite de tolerancia máximo de endotoxina para drogas administradas por vía parenteral. Los productos cuyo límite de endotoxina ya ha sido calculado, se encuentran en el “Listado de productos para prueba de endotoxina bacteriana” como referencia para los análisis de rutina.

Ejemplos:

Límite de la sustancia activa disponible en la literatura

Producto: Diazepam 10mg/2ml (5 mg/ml)

Límite de endotoxina para el Diazepam según USP 35: 11.6 UE/mg

$$\frac{11.6 \text{ UE}}{\text{mg}} \times \frac{10 \text{ mg}}{2 \text{ ml}} = 58 \text{ UE/ml (límite de endotoxina para el producto)}$$


Límite de la sustancia activa no disponible en la literatura

Producto: Piroxicam 40 mg/2ml (20 mg/ml)

Dosis diaria máxima del piroxicam: 40 mg

$$\frac{40 \text{ mg}}{70 \text{ Kg}} = 0.5714 \text{ mg/Kg}$$

$$\frac{5 \text{ UE/Kg}}{0.5714 \text{ mg /Kg}} = 8.75 \text{ UE/mg} \times 20 \text{ mg/ml} = 175 \text{ UE/ml (límite de endotoxina)}$$

	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 3 de 9

6.2.2 Determinación de la Máxima Dilución Válida (MDV)

Es la dilución máxima permisible de una muestra a la que se le puede determinar el límite de endotoxina. Se calcula dividiendo el límite de endotoxina del producto entre la sensibilidad del reactivo LAL que se utiliza (0.25 UE/ml):

$$MVD = \frac{\text{Conc. de endotoxina de la sustancia -UE/mg-} \times \text{Conc. del producto -mg/ml-}}{\text{Sensibilidad del reactivo LAL que se utiliza}}$$

Que es lo mismo que: $MVD = \frac{\text{Límite de endotoxina del producto}}{\text{Sensibilidad del reactivo LAL que se utiliza}}$

Ejemplo:

Diazepam 10 mg/ 2ml (límite de endotoxina: 58 UE/ml)

$$MDV = \frac{58 \text{ UE/ml}}{0.25 \text{ UE/ml}} = 232$$

(1:232, en la serie de diluciones seriadas dobles debe ser la dilución 1:128 si se utiliza un reactivo de sensibilidad 0.25 UE/ml; pues la concentración detectada en esta dilución - 32UE- no sobrepasa el límite de endotoxina del producto -58 UE/ml-).

6.2.3 Muestras para el análisis

Las muestras de producto terminado para el análisis de endotoxina bacteriana serán proporcionadas por los **Inspectores** de las áreas de sueros e inyectables (ampollas y viales).

6.2.4 Análisis de la muestra (productos acuosos)

6.2.4.1 La prueba de endotoxina bacteriana se llevará a cabo en la sala 700 del Laboratorio de análisis microbiológico.


6.2.4.2 Encender el baño de María.

6.2.4.3 Retirar de refrigeración los reactivos previamente reconstituidos según el **PEO-AC-080 Control de calidad de la prueba de endotoxina**. Anotar la temperatura de la refrigeradora para el almacenamiento de los reactivos en el **FO-AC-029 Control de temperatura y humedad de equipos de Aseguramiento de calidad, investigación y desarrollo y Microbiología**.

6.2.4.4 Observar en el “**Listado de productos para prueba de endotoxina bacteriana**”, el límite de endotoxina para el producto a analizar, al cual corresponde una dilución. Si se trata de un producto nuevo, determinar dicho límite como se describió anteriormente.

6.2.4.5 Colocarse guantes de látex.

6.2.4.6 Realizar las diluciones seriadas dobles necesarias para llegar a la dilución del límite de endotoxina del producto en duplicado.

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 4 de 9

- 6.2.4.7 Tomar los tubos de vidrio despirogenizados necesarios para la serie de diluciones a realizar e identificarlos con su respectivo factor de dilución. Verter 100µl de diluyente (buffer o de agua libre de pirógenos, dependiendo el pH de la muestra) en cada tubo.
- 6.2.4.8 Agitar la muestra de producto a analizar en el vortex por un minuto.
- 6.2.4.9 La primera dilución de la serie (1:2) se realiza vertiendo 100 µl de muestra en los 100 µl de diluyente; agitar por 2 segundos y realizar la siguiente dilución, traspasando 100µl de ésta dilución a la siguiente (1:4); repetir estos pasos hasta llegar a al último tubo de la serie de diluciones a realizar.
- 6.2.4.10 Deben extraerse y descartarse 100µl del tubo de la última dilución para lograr que todos los tubos de la serie contengan el mismo volumen (100µl).
- 6.2.4.11 Deben incluirse los controles según se indica en el **PEO-AC-080 Control de calidad de la prueba de endotoxina bacteriana**.
- 6.2.4.12 Después de terminada la serie de diluciones del producto, se agregan 100 µl del reactivo de lisado de amebocitos (agitado previamente por 1 minuto) únicamente al último tubo de la serie.
- 6.2.4.13 Los tubos con el reactivo LAL agregado, deben agitarse por 5 segundos y luego incubarse en el baño de María a 37°C ± 1°C por 60 minutos ± 2 minutos.

NOTA 1: en el caso de los sueros parenterales se ensayan hasta tres tubos: uno con el producto sin diluir, el segundo con una dilución 1:2 y el tercero con una dilución 1:4. A todas las diluciones debe agregarse reactivo de lisado de amebocito.

6.2.5 **Análisis de la muestra (productos oleosos)**

- 6.2.5.1 Seguir los pasos de los numerales 6.2.4.1 a 6.2.4.5
- 6.2.5.2 Darle el siguiente tratamiento de extracción previo al producto previo a realizar las diluciones: en un tubo despirogenizado agregar 100 µl de producto, 200 µl de Dimetilsulfóxido (DSMO) y 300 µl de agua LWR.
- 6.2.5.3 Agitar por 15 minutos a 3000 rpm y extraer la fase oleosa del tubo con una punta de pipeta.
- 6.2.5.4 Proceder según los numerales 6.2.4.6 a 6.2.4.13.

6.3 **Prueba de endotoxina en material de envase y material médico**

6.3.1 Muestras para el análisis


Las muestras a analizar se encuentran en el anexo **A-AC-002 Materias primas y materiales que requieren análisis microbiológico**, y las provee el **Inspector** de material de envase y empaque.

6.3.2 Límite de endotoxina

El límite establecido para estos materiales es de 0.25 UE/ml que es la sensibilidad del reactivo de lisado de amebocito que se utiliza.

6.3.3 Análisis de las muestras

El análisis consiste en realizar un enjuague del material con agua libre de endotoxina (LRW) y evaluar el agua del enjuague agregando lisado de amebocito en duplicado.

	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 5 de 9

6.4 Prueba de endotoxina bacteriana en materia prima

6.4.1 Muestras para el análisis


- 6.4.1.1 Las materias primas a las cuales se realizará esta prueba, son aquellas que se utilizan en la manufactura de productos inyectables. Estas materias primas y sus límites de endotoxina se encuentran listadas en el **A-AC-002 Materias primas y materiales que requieren análisis microbiológico**.
- 6.4.1.2 Las materias primas pueden presentarse en forma sólida o líquida. El muestreo de estas materias primas está a cargo del **Inspector** del área quien es el encargado de entregarlas en el Laboratorio de análisis microbiológico.

6.4.2 Cálculo del límite de endotoxina bacteriana

- 6.4.2.1 Para el análisis de materias primas sólidas o líquidas, deben prepararse soluciones acuosas de concentraciones arbitrarias, cuyos límites de endotoxina específicos deberán calcularse (debe registrarse la cantidad de materia prima pesada y el volumen de diluyente utilizado). Para el cálculo de estos límites se utiliza el **A-AC-002 Materias primas que requieren análisis microbiológico** en el que se encuentran listadas las materias primas que requieren análisis de endotoxina bacteriana y sus límites de endotoxina según la USP. Debe multiplicarse la concentración peso/volumen de la solución a preparar (g ó mg de materia prima / ml) por el límite de endotoxina para la sustancia. Del límite obtenido depende la cantidad de tubos (diluciones) a ensayar.

6.4.3 Análisis de la muestra

- 6.4.3.1 La prueba de endotoxina bacteriana se llevará a cabo en la sala 700 del Laboratorio de análisis microbiológico.
- 6.4.3.2 Encender el baño de María
- 6.4.3.3 Retirar de refrigeración los reactivos previamente reconstituidos según el **PEO-AC-080 Control de calidad de la prueba de endotoxina**. Anotar la temperatura de la refrigeradora para el almacenamiento de los reactivos en el **FO-AC-029 Control de temperatura y humedad de equipos de Aseguramiento de calidad, Investigación y Desarrollo y Microbiología**.
- 6.4.3.4 De acuerdo al límite calculado para la solución de materia prima realizar el número de diluciones seriadas dobles necesarias para llegar a la dilución del límite de la materia prima en duplicado.
- 6.4.3.5 Tomar los tubos de vidrio despirogenizados necesarios para la serie de diluciones a realizar e identificarlos con su respectivo factor de dilución. Verter 100µl de diluyente (buffer o de agua libre de pirógenos, dependiendo el pH de la muestra) en cada tubo.
- 6.4.3.6 Agitar la muestra de producto a analizar en el vortex por un minuto.
- 6.4.3.7 La primera dilución de la serie (1:2) se realiza vertiendo 100 µl de muestra en los 100 µl de diluyente; agitar por 2 segundos y realizar la siguiente dilución, traspasando 100µl de

	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 6 de 9

esta dilución a la siguiente (1:4); repetir estos pasos hasta llegar a al último tubo de la serie de diluciones a realizar.

- 6.4.3.8 Deben extraerse y descartarse 100µl del tubo de la última dilución para lograr que todos los tubos de la serie contengan el mismo volumen (100µl).
- 6.4.3.9 Deben incluirse los controles según se indica en el **PEO-AC-080 Control de calidad de la prueba de endotoxina bacteriana**.
- 6.4.3.10 Después de terminada la serie de diluciones del producto, se agregan 100 µl del reactivo de lisado de amebocitos (agitado previamente por 1 minuto) únicamente al último tubo de la serie.
- 6.4.3.11 Los tubos con el reactivo LAL agregado, deben agitarse por 5 segundos y luego incubarse en el baño de María a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 60 minutos ± 2 minutos.


NOTA 2: en el caso de las materias primas oleosas proceder según se indica en el numeral 6.2.5

6.5 Interpretación de resultados

- 6.5.1 Al final del período de incubación, remover uno a uno los tubos colocados en la gradilla e invertirlos lentamente hasta 180° . Un resultado positivo se evidencia por la formación de un coágulo que aun después de invertir el tubo 180° permanece firme, cualquier otro estado de la mezcla de reacción constituye una prueba negativa. Aun cuando se ha formado un coágulo, la prueba es negativa si este se rompe o colapsa al ser invertido.
- 6.5.2 Si los tubos ensayados del producto o materia prima (últimos de la serie de diluciones) dan un resultado positivo, significa que la concentración de endotoxina en ellos es igual o mayor a la correspondiente a la dilución realizada.
- 6.5.3 El resultado a reportar se obtiene multiplicando el factor de la última dilución realizada por la sensibilidad del reactivo de lisado de amebocito utilizado, antecedido por el signo < “menor que” (por ejemplo: si la última dilución realizada fue 1:16 se multiplica $16 \times 0.25 = 4$, el resultado se reporta entonces $<4 \text{ UE/ml}$).

6.6 Registro y reporte de resultados

- 6.6.1 Producto terminado
 - 6.6.1.1 Registrar los resultados en el **FO-AC-101 Análisis de Endotoxina Bacteriana en Producto Terminado y Material de envase**.
 - 6.6.1.2 Para sueros parenterales, debe generarse el registro **FO-AC-061 Informe de Análisis** del cual se entregará la copia blanca a Producción y se archivará la copia verde.
 - 6.6.1.3 Registrar en el **FO-AC-198 Reporte de Análisis Microbiológico**, que se entrega a la **Secretaría de Aseguramiento de Calidad** al momento de concluir el período de incubación de la prueba de esterilidad del producto.

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	Código: PEO-AC-079-10
		Versión: 10
		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento: 30/11/2024
		Página 7 de 9

6.6.3 Material de envase

6.6.3.1 Registrar los resultados en el **FO-AC-101 Análisis de Endotoxina Bacteriana en Producto Terminado y Material de envase.**

6.6.3.2 Registrar en el **FO-AC-198 Reporte de Análisis Microbiológico**, que se entrega al **Inspector** al momento de concluir el período de incubación de la prueba de esterilidad del material.

6.6.4 Materia prima

6.6.4.1 Registrar los resultados en el **FO-AC-105 Registro de Análisis de Materia Prima.**

6.6.4.2 Registrar en el **FO-AC-198 Reporte de análisis microbiológico**, que se entrega al **Analista.**

7. REVISIÓN DE ESTE DOCUMENTO

El presente documento deberá revisarse antes del 30/11/2024 o antes de su vencimiento si fuere necesario.

8. BIBLIOGRAFÍA

Farmacopea de los Estados Unidos de América 2017 (USP 40)). <85> Prueba de endotoxinas bacterianas.

9. ARCHIVO


El presente documento original será archivado en Gestión de Calidad bajo condiciones de seguridad adecuadas, además, se emiten 2 copias controladas para el área de Aseguramiento de Calidad siendo los responsables Asistente de Documentación y Jefe de Microbiología.

10. ANEXOS

CODIGO	NOMBRE
A-AC-002	Materias primas y materiales que requieren análisis microbiológico
No aplica	Listado de productos para prueba de endotoxina bacteriana


Tabla 1 – Concentración de endotoxina en diluciones seriadas dobles; reactivo sensibilidad 0.25 UE/ml

No. de tubo	1	2	3	4	5	6	7	8
Dilución	1 :1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128
Detección UE/ml	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
No. de tubo	9	10	11	12	13	14	15	16
Dilución	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096	1:8192	1:16384	1:32768
Detección UE/ml	64	128	256	512	1024	2048	4096	8192

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		Código: PEO-AC-079-10
	PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS		Versión: 10
	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD		Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento:30/11/2024
			Página 8 de 9

11. CONTROL DE REGISTROS

CODIGO Y NOMBRE DEL REGISTRO	RESPONSABLE DE SU ARCHIVO	MODO DE INDIZACION Y ARCHIVO	ACCESO AUTORIZADO	TIEMPO DE CONSERVACION
FO-AC-101 Registro de análisis de endotoxina bacteriana en producto terminado y material de envase.	Jefe Microbiología	No aplica.	Departamento de Aseguramiento de calidad	5 años
FO-AC-105 Registro de análisis de materia prima	Jefe Microbiología	No aplica.	Departamento de Aseguramiento de calidad	5 años
FO-AC-061 Informe de Análisis	Jefe Microbiología Supervisores de producción	Cronológicamente en Archivo	Gerencia de producción, supervisores de producción y personal de laboratorio de Microbiología	5 años
FO-AC-198 Reporte de Análisis Microbiológico	Secretaria de Aseguramiento de calidad/Inspector /Analista	Adjunto a la hoja técnica / Análisis de material de empaque y Folder de materia prima	Departamento de Aseguramiento de calidad	Un año después de la fecha de vencimiento del producto
FO-AC-029 Control de temperatura y humedad de equipos de Aseguramiento de calidad, Investigación y desarrollo y Microbiología.	Auxiliares de Microbiología	En leitz por fecha	Personal de laboratorio de Microbiología	5 años

Laboratorios Bonin 	PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN		Código:
	PRUEBA DE ENDOTOXINA BACTERIANA EN PRODUCTOS INYECTABLES Y MATERIAS PRIMAS		PEO-AC-079-10
	ASEGURAMIENTO DE CALIDAD		Versión: 10
			Vigencia: 30/11/2022 Vencimiento:30/11/2024 Página 9 de 9

12. CAMBIOS EN EL DOCUMENTO

Versión	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO
1	Se eliminó el formato A01.MA.MB.03 y se dejó como un catálogo dinámico que se modificara continuamente dejando evidencia de la versión por medio de la fecha de actualización y la tabla No. 2 y 3 fueron incluidas a este método.
2	Es la versión basada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América 2008 (USP 31), por lo que el código y el nombre de esta referencia fue cambiado a lo largo del texto de este método de análisis. Esta versión incluye además los siguientes cambios: Cambio del nombre del método de análisis, anteriormente eran: MA.MB.03 Prueba LAL de endotoxina bacteriana en productos inyectables líquidos USP 28. Se incluyó en esta nueva versión el análisis de materia prima y la forma de registrar y reportar los resultados de la prueba. Cambiando la estructura completa del anterior método de análisis. Se agregó un diagrama que muestra las diluciones seriadas dobles y las concentraciones de endotoxina bacteriana detectadas en cada una de ellas con el reactivo de lisado de amebocitos de sensibilidad 0.25 UE/ml.
3	En esta versión cambia el título del procedimiento el anterior era: Prueba de Endotoxina en productos inyectables líquidos (sueros parenterales, ampollas y viales). Esta versión cambia al nuevo formato y su contenido se adecúa a la nueva instalación del Laboratorio de Análisis Microbiológico, en la nueva planta de producción de Laboratorios Bonin.
4	Versión actualizada según la USP 35 (2012).
5	Se elimina la palabra Libro de los registros.
6	Se cambia el código y el formato del documento según lo indicado en el PEO-SGC-001-11 Elaboración, Aprobación, Revisión y Control de documentos, con ello cambia la numeración de la versión anterior. Se cambia la ubicación en el Laboratorio para realizar la prueba descrita en éste procedimiento (se traslada a la sala 700). Se agrega el numeral 6.3 Prueba de endotoxina en material de envase y material médico. Se especifican en el numeral 6.6 Registro y reporte de resultados los registros específicos a utilizar para producto terminado, material de envase y materia prima.
7	Cambio de versión y actualización de formato por vencimiento. Se modificaron los códigos FC-CC-101 por FO-AC-101 Análisis de Endotoxina Bacteriana en Producto Terminado y Material de Envase, R01.PC.01 por FO-AC-206 Informe de Análisis Químico, FO.MB.01 por FO-AC-198 Reporte de Análisis Microbiológico.
8	Se agrega el numeral 6.2.5 Análisis de la muestra (productos oleosos) que indica el tratamiento de extracción previo a realizar antes de hacer las diluciones correspondientes de los productos formulados sobre bases oleosas como los antigripales inyectables. En la NOTA 1 se agrega un tubo de dilución para los sueros parenterales. Se agrega la NOTA 2 que aplica para las materias primas oleosas. En el numeral 6.3 se hace referencia al anexo A-AC-002 en donde ya se incluyen los materiales a analizar mediante ésta prueba.
9	Se modifica la sección de materiales, omitiendo partes del nombre del reactivo y los colores de etiqueta, los mismos no corresponden a un proveedor específico. Se modifica el nombre del formato FO-AC-206 Informe de Análisis Químico siendo el actual FO-AC-061 Informe de Análisis. Se coloca la USP 40 en bibliografía.