



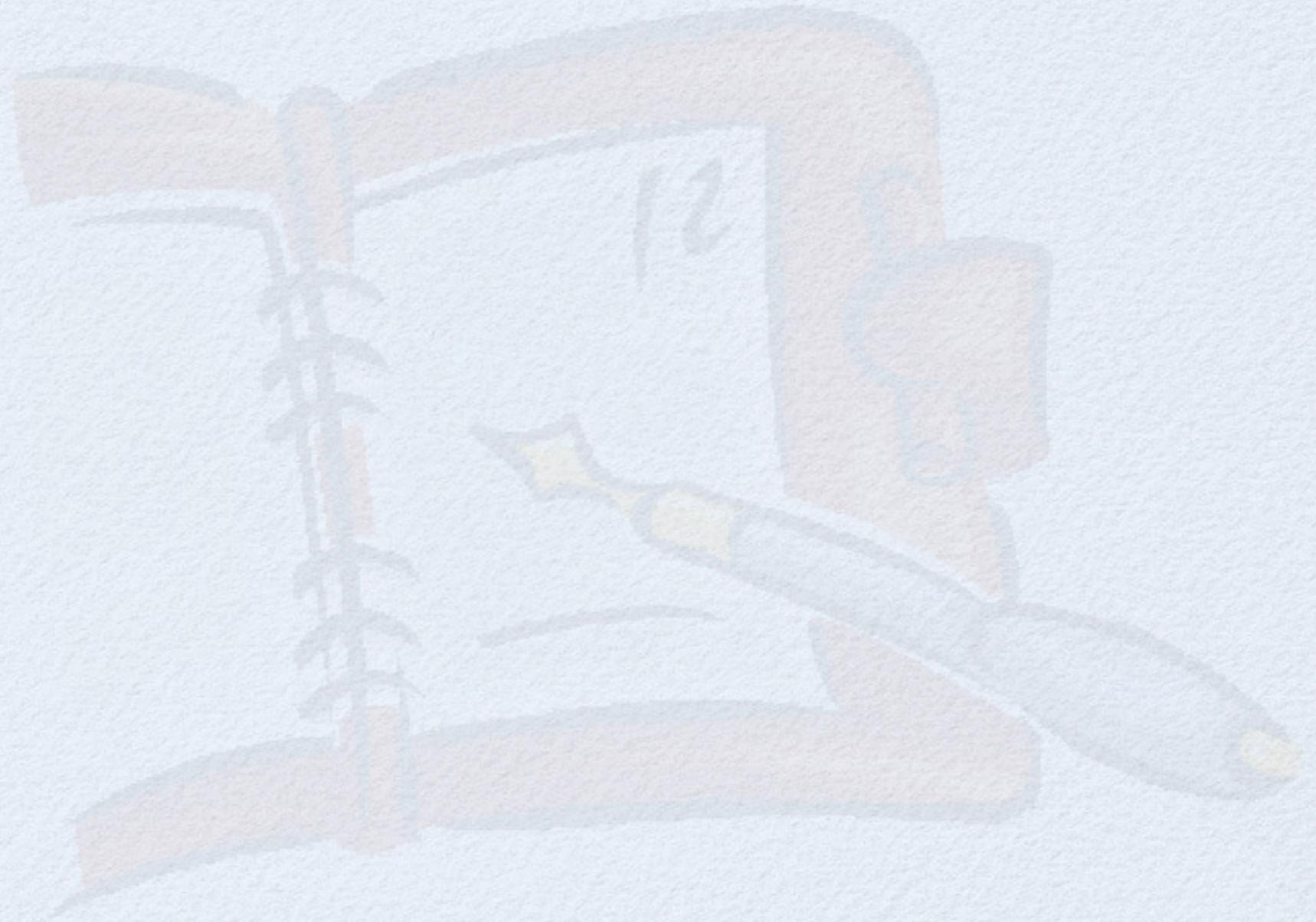
MODULO 3



PROGRAMA DE FORMACIÓN CONTÍNUA

Marco Antonio Ramos Midence,
QF, MS.

AGENDA DE HOY



AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS



AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS
2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES

AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS
2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES
3. VALIDACIÓN DE AGUA

AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS
2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES
3. VALIDACIÓN DE AGUA
4. VALIDACIÓN DE AIRE AMBIENTAL (HVAC)

AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS
2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES
3. VALIDACIÓN DE AGUA
4. VALIDACIÓN DE AIRE AMBIENTAL (HVAC)
5. VALIDACIÓN DE PROCESO

AGENDA DE HOY

1. REDISEÑO DE PLANTAS FARMACÉUTICAS
2. PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES
3. VALIDACIÓN DE AGUA
4. VALIDACIÓN DE AIRE AMBIENTAL (HVAC)
5. VALIDACIÓN DE PROCESO
6. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA





POR FAVOR APUNTE
LA IDEA PRINCIPAL
DE CADA TEMA

A 3D rendered scene showing two stylized human figures in a starting crouch on a track. The figures are light blue and grey, with large spherical heads. They are positioned on a light blue track with a white background. The word "INTRODUCCIÓN" is overlaid in the center in a dark, serif font. The scene is framed by a light blue border.

INTRODUCCIÓN

LA RUTA CRÍTICA DE LA IMPLEMENTACIÓN

INFORME 75

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS Y ESTABILIDAD SEGUN LOS RTCAs

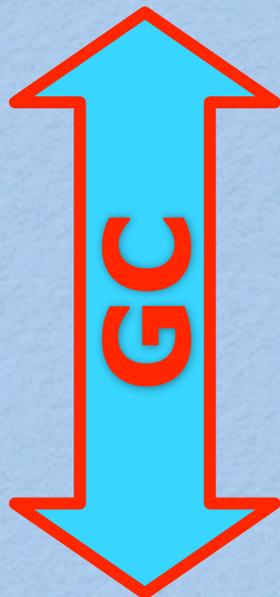
CIRCULACIÓN

S. CRITICOS

VALIDACION

DOCUMENTACIÓN

TIEMPO



LA RUTA CRÍTICA DE LA IMPLEMENTACIÓN

INFORME 75

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS Y ESTABILIDAD SEGUN LOS RTCAs

CIRCULACIÓN

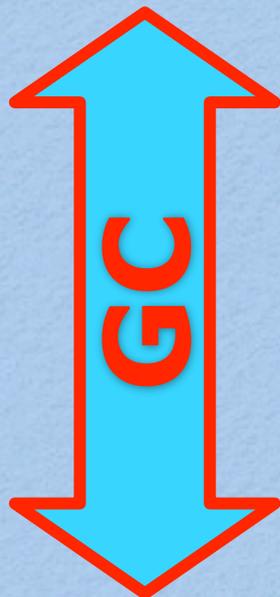
S. CRITICOS

VALIDACION

DOCUMENTACIÓN

TIEMPO

GC



1/6: PRIMER TEMA: REDISEÑO

CIRCULACION:

RTCA 11.03.42:07 E INFORME 45, ANEXO 5 DE LA
OMS

- PERSONAL, UNIFORMES, MATERIALES,
PRODUCTO Y DESECHOS.



3 PUNTOS IMPORTANTES

3 PUNTOS IMPORTANTES

- CIRCULACIÓN E INFORME 32:
CONTAMINACIÓN CRUZADA:
SEGURIDAD.

3 PUNTOS IMPORTANTES

- CIRCULACIÓN E INFORME 32:
CONTAMINACIÓN CRUZADA:
SEGURIDAD.
- CIRCULACIÓN Y AIRE
AMBIENTAL, INFORME 45,
ANEXOS 5 Y 6

3 PUNTOS IMPORTANTES

- CIRCULACIÓN E INFORME 32: CONTAMINACIÓN CRUZADA: SEGURIDAD.
- CIRCULACIÓN Y AIRE AMBIENTAL, INFORME 45, ANEXOS 5 Y 6
- CIRCULACIÓN ES PRIMERO A LA HORA DE INVERTIR.

AMBIENTE EXTERIOR

AREAS AUXILIARES

AREA GRIS

AREA BLANCA

AREA DE PROCESO

MATERIALES

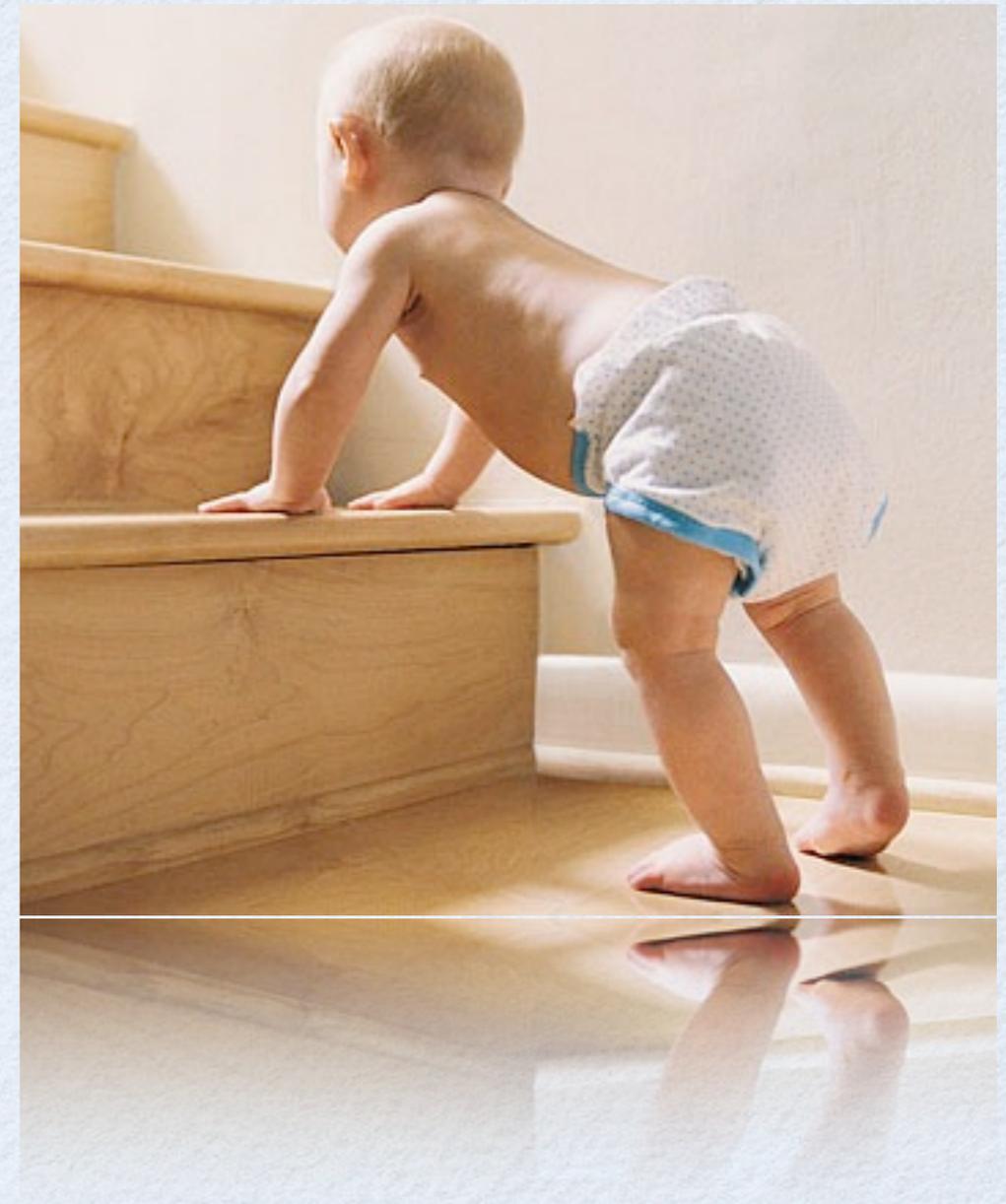
P. TERMINADO

PERSONAL

BASURA

CÓMO ENFRENTAR EL TEMA DE LA REMODELACIÓN

- PASO A PASO



10 PASOS PRÁCTICOS PARA ENFRENTAR EL TEMA DE CIRCULACIÓN

PASO NO. 1: CONOCER LA NORMATIVIDAD.

PASO NO. 2: DIAGRAMAR EL PROCESO

PASO NO. 3: LISTA DE ÁREAS AUXILIARES

PASO NO. 4: INVENTARIO DE PERSONAL, POR GÉNERO Y LUGAR DE TRABAJO.

PASO NO. 5: CLASIFICAR LAS ÁREAS DE ACUERDO LA CLASE QUE DEBERIAN TENER.

PASO NO. 6: DIAGRAMAR LA CIRCULACIÓN ACTUAL Y DETECTAR LOS PROBLEMAS.

10 PASOS PRÁCTICOS PARA ENFRENTAR EL TEMA DE CIRCULACIÓN

PASO NO. 7: HACER UNA PROPUESTA DE CAMBIO O REMODELACIÓN BASADO EN LA CLASIFICACIÓN DE ÁREAS Y VOLVER A DIAGRAMAR EL FLUJO DE PERSONAL, MATERIALES Y PRODUCTOS. VER PASO 2.

PASO NO. 8: HACER UN PRESUPUESTO DE INVERSIÓN.

PASO NO. 9: APROBACIÓN DEL PROYECTO.

PASO NO. 10: HACER UN PLAN PARA REALIZAR LA EJECUCIÓN: ETAPAS, RESPONSABLE Y FECHAS

PASO 1



Conocer la Normatividad.

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32
elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

Reglamento Técnico Centroamericano editada por:

- Ministerio de Economía, MINECO
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07

Conocer la Normatividad.

Conocer la Normatividad.

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

Reglamento Técnico Centroamericano editada por:

- Ministerio de Economía, MINECO
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaría de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07



World Health
Organization

WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Forty-fifth report

WHO Technical Report Series
961

Conocer la Normatividad.

OBJETIVO: Comprender las exigencias de la norma respecto a:

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

- Reglamento Técnico Centroamericano editado por:
- Ministerio de Economía, MINEC
 - Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
 - Ministerio de Comercio, Industria y Comercio, MIFIC
 - Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07



WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Forty-fifth report

WHO Technical Report Series
961

Conocer la Normatividad.

OBJETIVO: Comprender las exigencias de la norma respecto a:

- **La contaminación cruzada**

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

Reglamento Técnico Centroamericano editado por el MINEC

- Ministerio de Economía, MINEC
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Industria, Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Energía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07



World Health
Organization

WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Forty-fifth report

WHO Technical Report Series
961

Conocer la Normatividad.

OBJETIVO: Comprender las exigencias de la norma respecto a:

- La contaminación cruzada
- El aire ambiental

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

Reglamento Técnico Centroamericano editado por el MINEC

- Ministerio de Economía, MINEC
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Industria, Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Energía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07



World Health
Organization

WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Forty-fifth report

WHO Technical Report Series
961

Conocer la Normatividad.

OBJETIVO: Comprender las exigencias de la norma respecto a:

- La contaminación cruzada
- El aire ambiental

NOTA: RTCA DE BPM,S: CAPITULOS 8, 12 Y ANEXOS A Y B

REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO

RTCA 11.03.42:07

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
MEDICAMENTO DE USO HUMANO
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Correspondencia: Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

Reglamento Técnico Centroamericano editado por el MINEC

- Ministerio de Economía, MINEC
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
- Ministerio de Industria, Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Energía, Industria y Comercio, MEIC

RTCA 11.03.42:07



WHO EXPERT COMMITTEE
ON SPECIFICATIONS FOR
PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Forty-fifth report

WHO Technical Report Series
961

PASO 2



Diagramar el Proceso Productivo.

OBJETIVO:

Comprender el proceso productivo para poder solucionar con propiedad el tema de circulación.

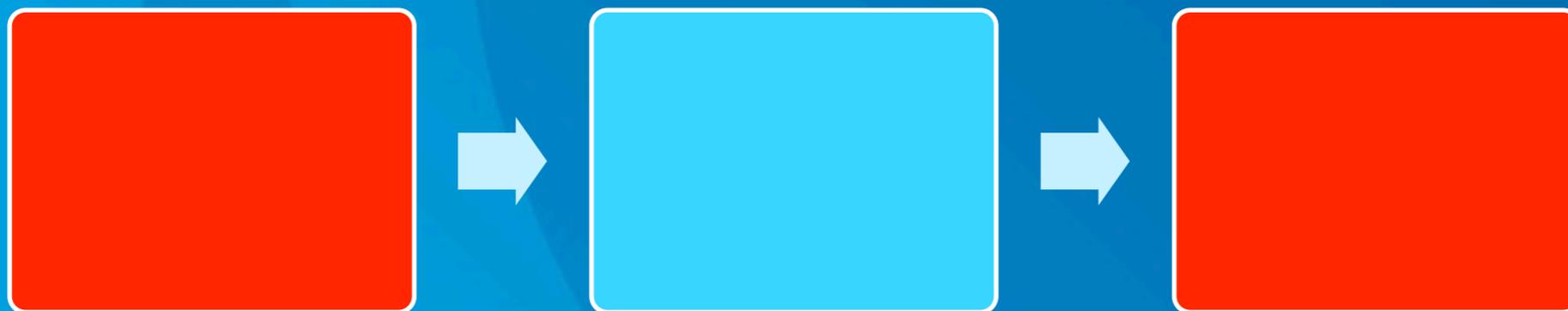
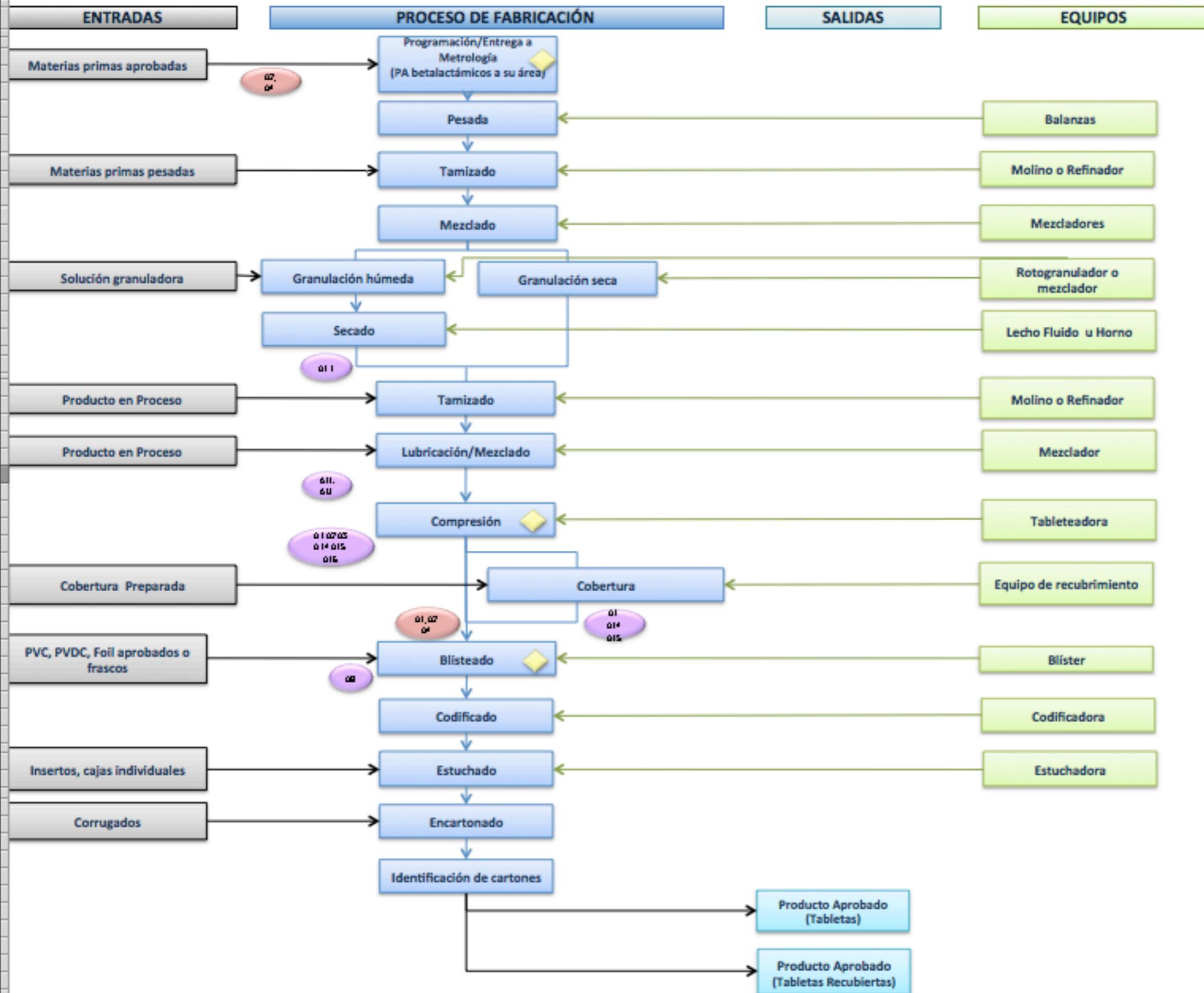


DIAGRAMA DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS Y TABLETAS RECUBIERTAS



Codificación de Análisis

| Código | Descripción del Análisis | Aplica |
|--------|--------------------------|--------|
| A1 | Disolución | ✓ |
| A2 | Cuantificación | ✓ |
| A3 | Contenido Uniforme | ✓ |
| A4 | Microbiológico | ✓ |
| A5 | Esterilidad | N/A |
| A6 | Pirógenos | N/A |
| A7 | pH | ✓ |
| A8 | Prueba de sellado | ✓ |
| A9 | Tamaño de partícula | ✓ |
| A10 | Viscosidad | ✓ |
| A11 | Humedad | ✓ |
| A12 | Viscosidad | ✓ |
| A13 | Densidad | ✓ |
| A14 | Variación de peso | ✓ |
| A15 | Desintegración | ✓ |
| A16 | Friabilidad | ✓ |

PASO 3



Hacer una lista de chequeo de áreas auxiliares a tomar en cuenta.

OBJETIVO:

Incluir en el proyecto de cambios en la circulación todas las áreas necesarias.



LISTA DE CHEQUEO DE AREAS DE APOYO Y AUXILIARES: CIRCULACIÓN

| Nombre del Area | Tipo de área | Incluida | No Incluida |
|----------------------------------|--------------|----------|-------------|
| Control de Calidad (laboratorio) | Apoyo | x | |
| Control de Calidad (en proceso) | Apoyo | x | |
| Almacén de Materiales | Apoyo | x | |
| Almacén de Producto en Proceso | Apoyo | | x |
| Almacén de Producto Terminado | Apoyo | x | |
| Lavado de equipo y utensilios | Apoyo | x | |
| Salidas de emergencia | Apoyo | x | |
| Equipo sin uso | Auxiliares | | x |
| Mantenimiento | Auxiliares | x | |
| Lavandería | Auxiliares | x | |
| Investigación y Desarrollo | Auxiliares | x | |
| Baños | Auxiliares | x | |
| Prevestidores | Auxiliares | x | |
| Vestidores | Auxiliares | x | |
| Comedor | Auxiliares | x | |

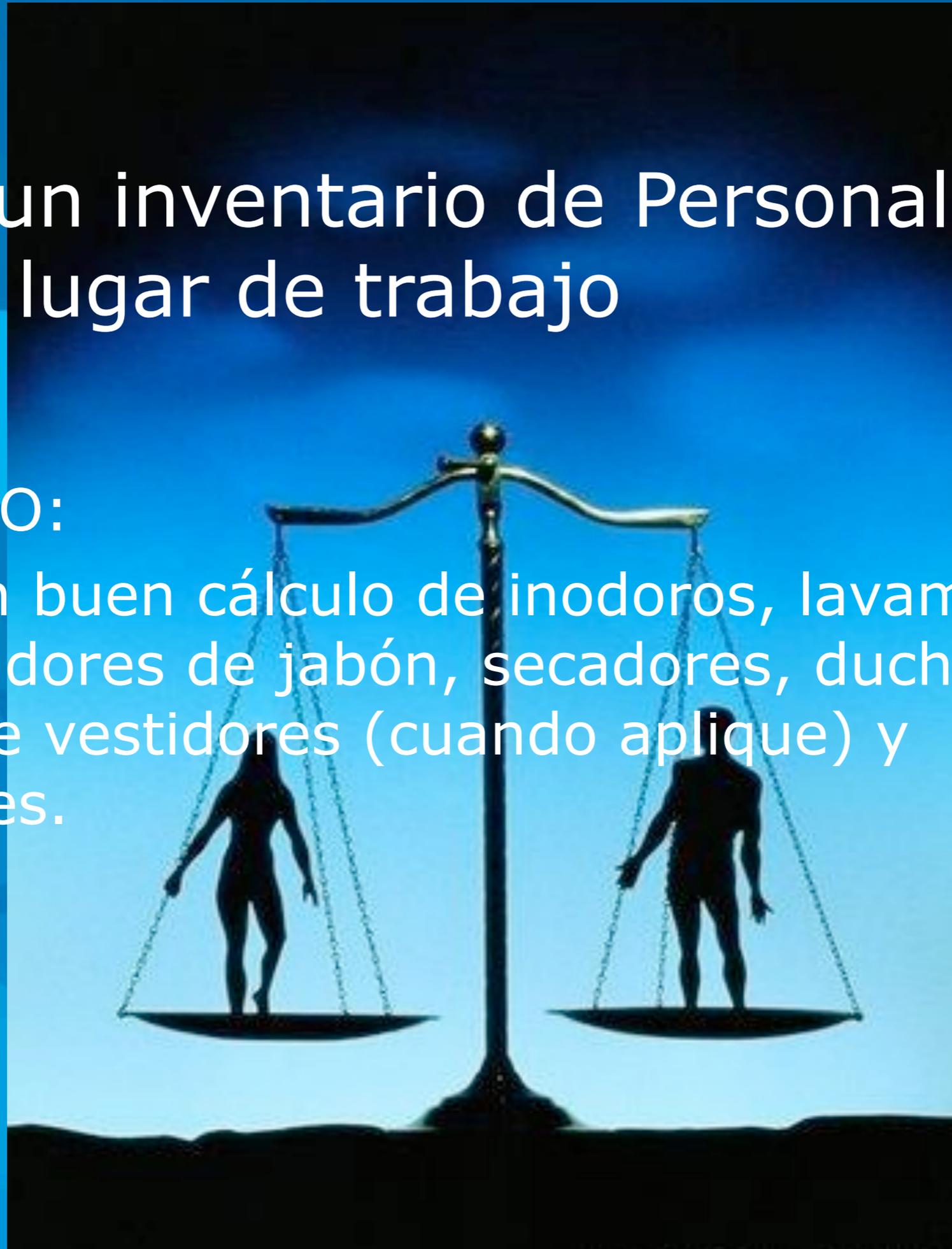
PASO 4



Hacer un inventario de Personal, por sexo y lugar de trabajo

OBJETIVO:

Hacer un buen cálculo de inodoros, lavamos, dispensadores de jabón, secadores, duchas, así como pre vestidores (cuando aplique) y vestidores.



INVENTARIO DE PERSONAL

| Nombre del Area | Tipo de área | Tipo de Aire | Mujeres | Hombres | TOTAL |
|--|--------------|--------------|---------|---------|-------|
| Control de Calidad (laboratorio) | Apoyo | Negra | 4 | 2 | 6 |
| Microbiología | Apoyo | Blanca | 1 | 0 | 1 |
| Fabricación, Empaque Primario y Control en Proceso | Apoyo | Blanca | 3 | 3 | 6 |
| Empaque Secundario y Control en Proceso | Apoyo | Negra | 4 | 2 | 6 |
| Administración | Apoyo | Negra | 2 | 2 | 4 |
| Almacén de Materiales | Apoyo | Negra | 0 | 2 | 2 |
| Almacén de Producto Terminado | Apoyo | Negra | 0 | 4 | 4 |
| Mantenimiento | Auxiliares | Negra | 0 | 3 | 3 |
| Lavandería | Auxiliares | Blanca | 3 | 0 | 3 |
| Investigación y Desarrollo | Auxiliares | Negra | 2 | 0 | 2 |
| Comedor | Auxiliares | Negra | 3 | 0 | 3 |
| | | TOTAL | 22 | 18 | 40 |
| | | AREA BLANCA | 7 | 3 | 10 |
| | | AREA NEGRA | 15 | 15 | 30 |

PASO 5



Clasificar las áreas como están
actualmente.

Objetivo:

Verificar en un plano conceptual el
estado actual de la circulación.

AMBIENTE EXTERIOR

AREAS AUXILIARES

AREA GRIS

AREA BLANCA

AREA DE PROCESO

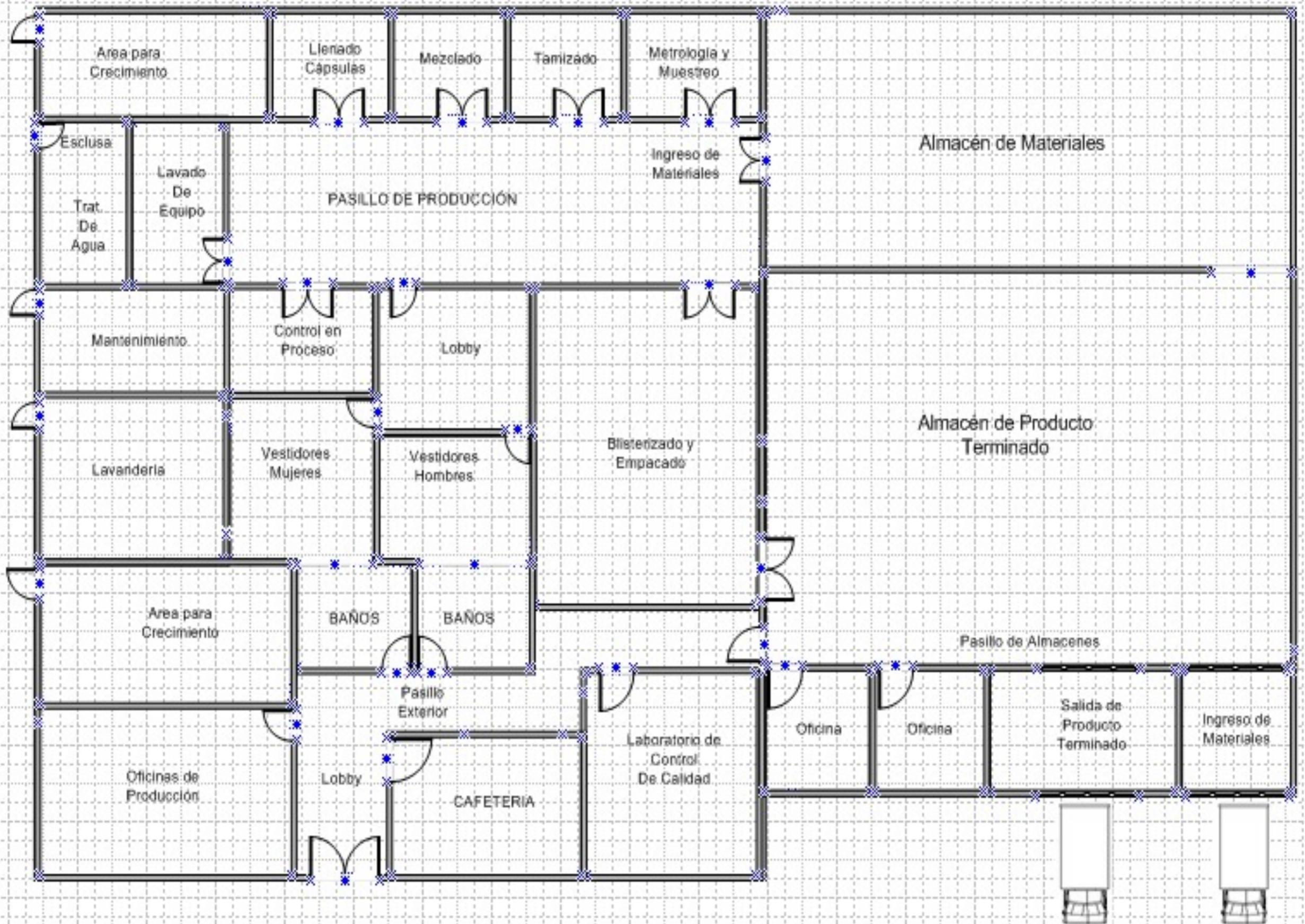
MATERIALES

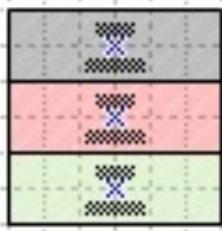
P. TERMINADO

PERSONAL

BASURA

PLANO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE LLENADO DE CÁPSULAS



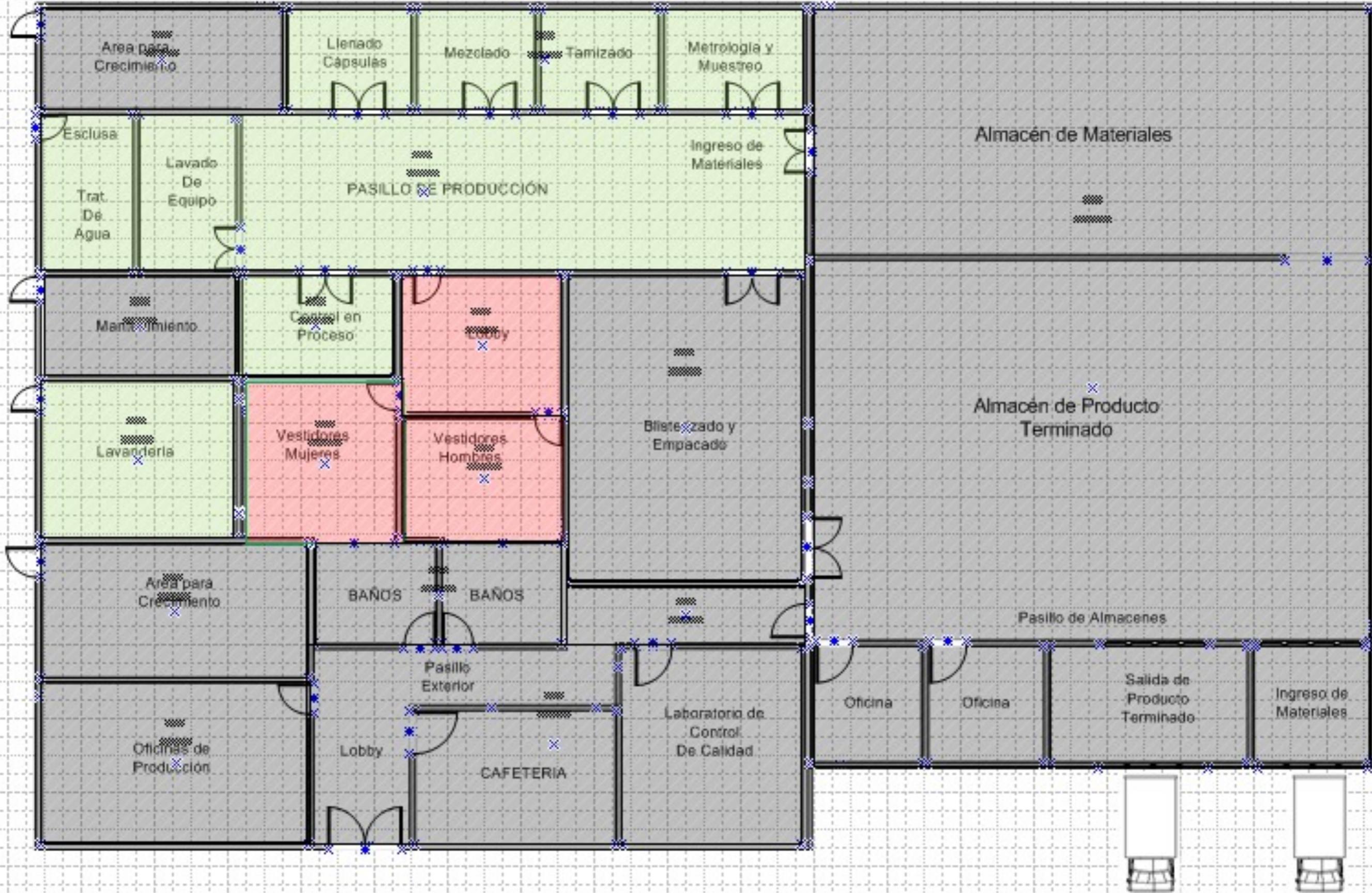


NEGRA

GRIS

BLANCA

PLANO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE LLENADO DE CÁPSULAS



PASO 6



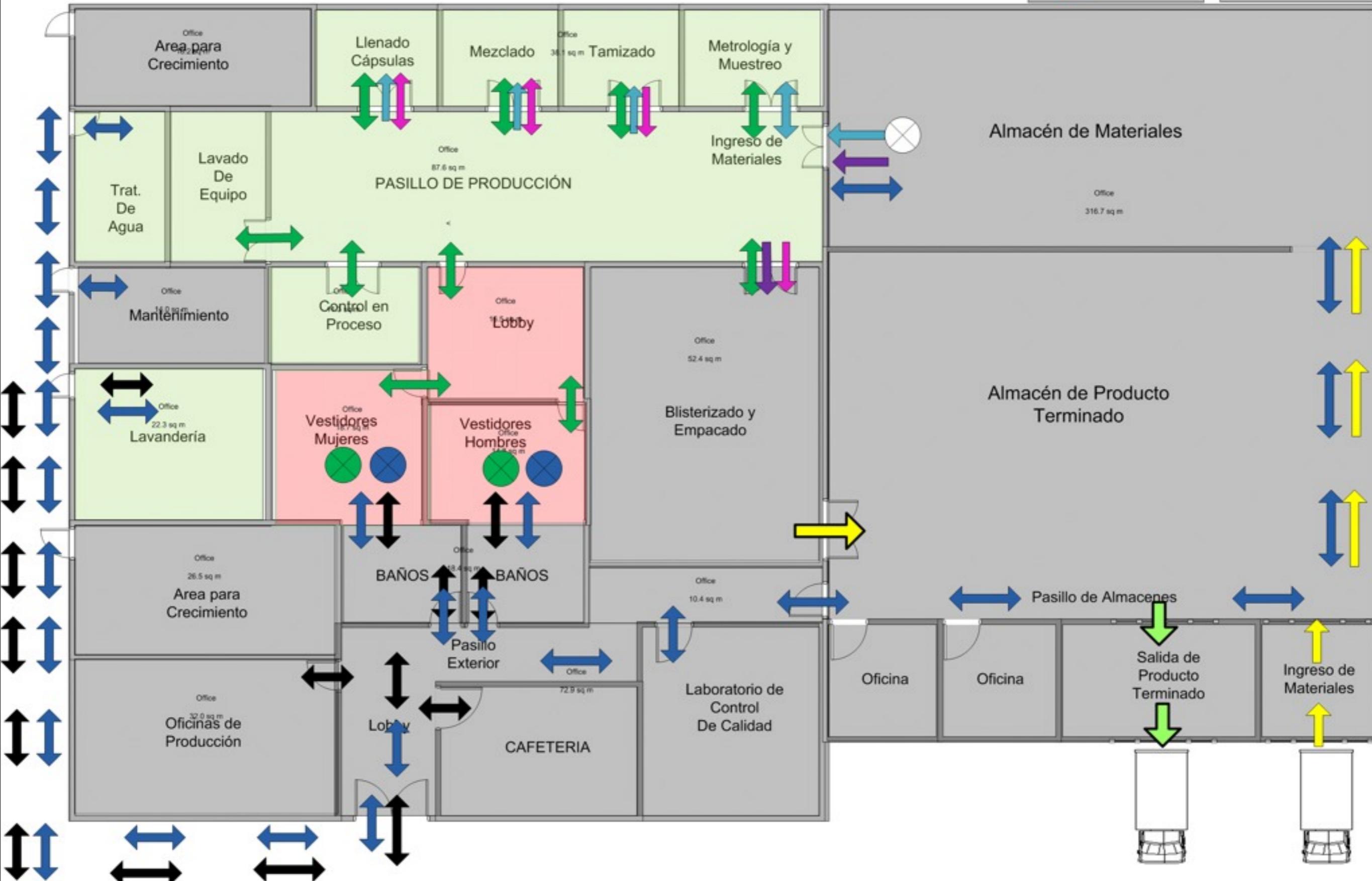
Diagramar la circulación actual.

Objetivo:

Detectar los problemas de circulación actuales.

PLANO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE LLENADO DE CÁPSULAS

| | |
|--------------------|--------|
| Office 3.0 sq m | NEGRA |
| Office 3.0 sq m | GRIS |
| Office 3.0 sq m | BLANCA |



PASO 7



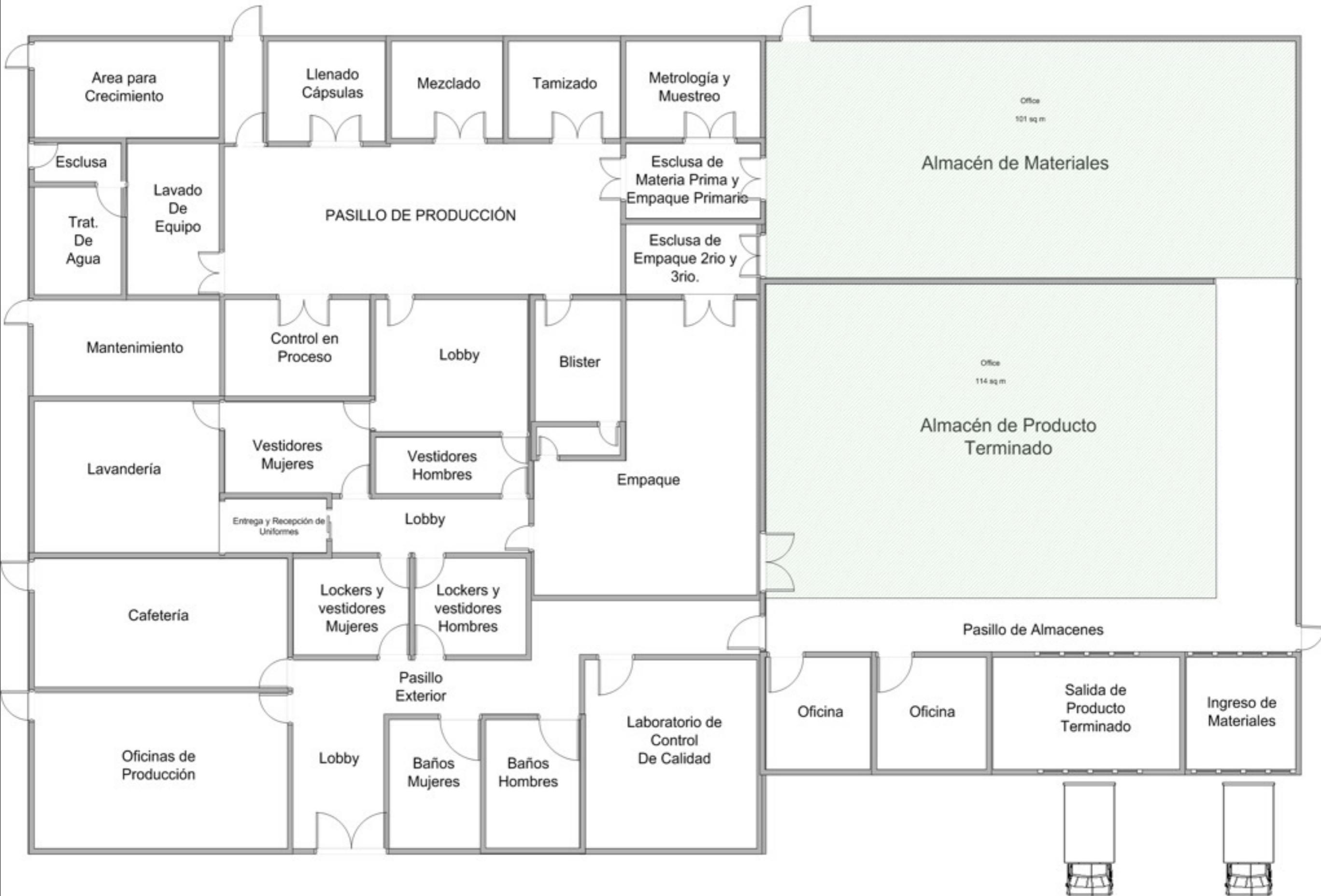
Paso No. 7:

Hacer una propuesta de cambio o remodelación basado en la clasificación de áreas y volver a diagramar el flujo de personal, materiales y productos.

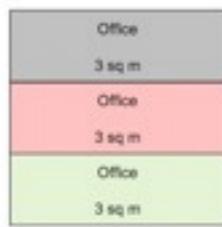
Objetivo:

Hacer propuesta de corrección a la circulación.

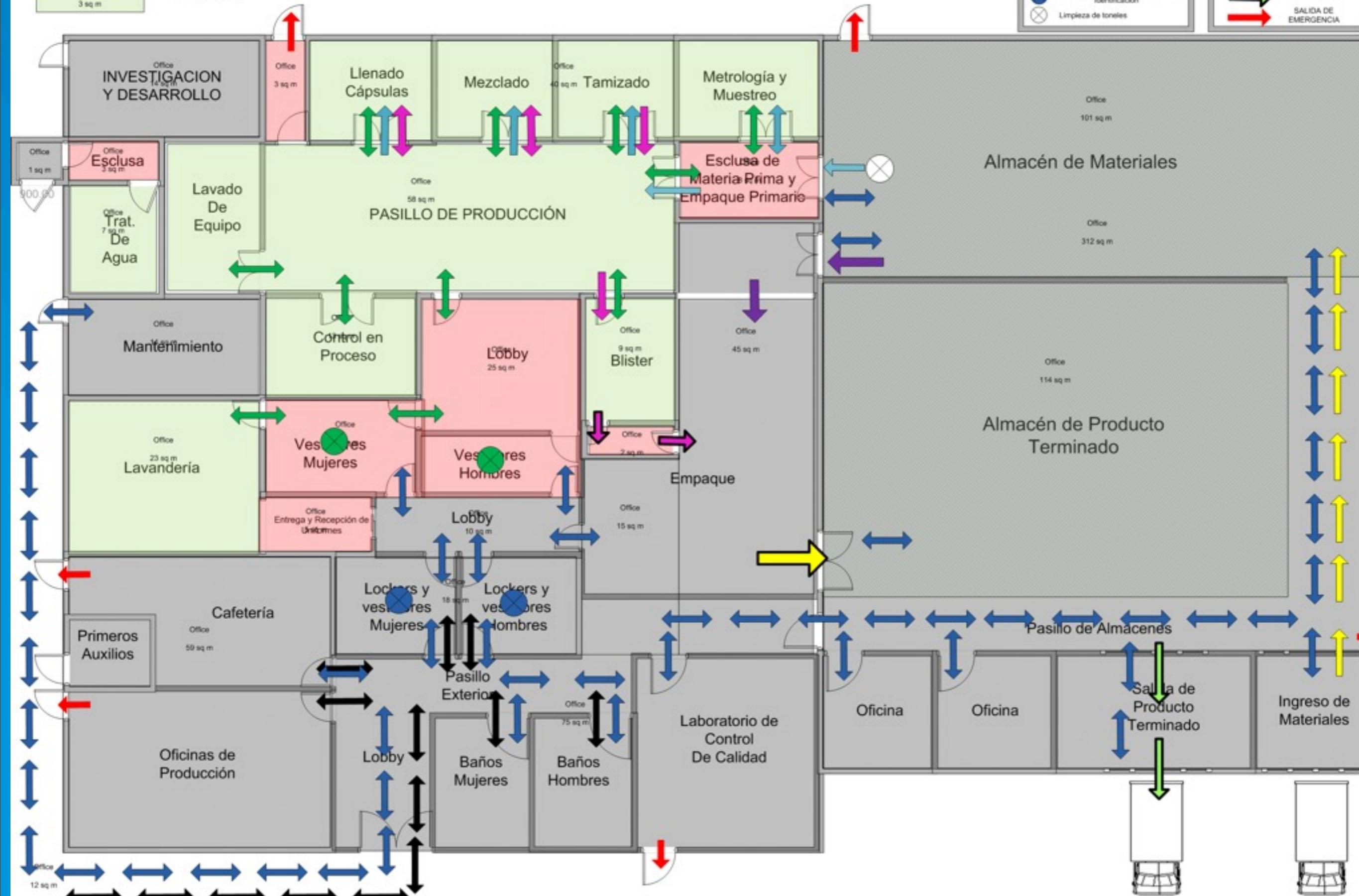
PLANO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE LLENADO DE CÁPSULAS



PLANO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE LLENADO DE CÁPSULAS



NEGRA
GRIS
BLANCA



PASO 8



Hacer un presupuesto de inversión.



OBJETIVO: Calcular el costo del proyecto y ver el flujo de efectivo.

PASO 9



Aprobación del Proyecto



OBJETIVO: Asignación de recursos para el proyecto.

PASO 10



IDEA PRINCIPAL DE CIRCULACIÓN

“LA CIRCULACIÓN Y
EL AIRE SON TEMAS
QUE SE RESUELVEN EN
FORMA CONJUNTA.



Y PARA RESOLVERLO
HAY QUE TENER UN
MÉTODO DE TRABAJO”

2/6: SEGUNDO TEMA: PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES



VALIDACIÓN



VALIDACIÓN

SEGÚN FDA Y NOM 059:



VALIDACIÓN



SEGÚN FDA Y NOM 059:

ES LA EVIDENCIA DOCUMENTADA QUE DEMUESTRA QUE A TRAVÉS DE UN PROCESO ESPECÍFICO SE OBTIENE UN PRODUCTO QUE CUMPLE CONSISTENTEMENTE CON LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD ESTABLECIDOS.



VALIDACIÓN



SEGÚN FDA Y NOM 059:

ES LA EVIDENCIA DOCUMENTADA QUE DEMUESTRA QUE A TRAVÉS DE UN PROCESO ESPECÍFICO SE OBTIENE UN PRODUCTO QUE CUMPLE CONSISTENTEMENTE CON LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD ESTABLECIDOS.

SEGÚN RTCA DE BPM'S: DEFINICIONES 5.77



VALIDACIÓN



SEGÚN FDA Y NOM 059:

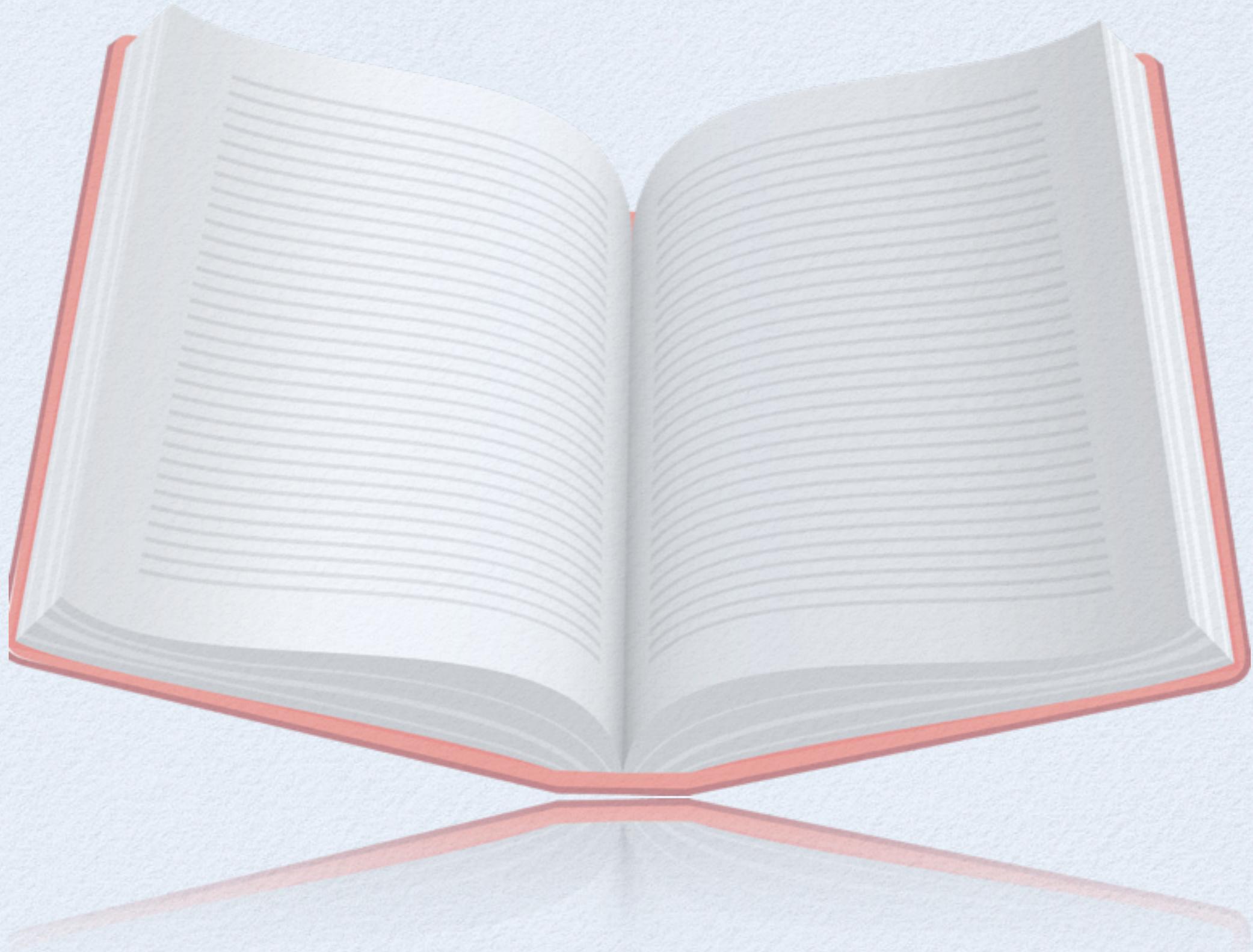
ES LA EVIDENCIA DOCUMENTADA QUE DEMUESTRA QUE A TRAVÉS DE UN PROCESO ESPECÍFICO SE OBTIENE UN PRODUCTO QUE CUMPLE CONSISTENTEMENTE CON LAS ESPECIFICACIONES DE CALIDAD ESTABLECIDOS.

SEGÚN RTCA DE BPM'S: DEFINICIONES 5.77

ACCIÓN DOCUMENTADA QUE DEMUESTRA QUE UN PROCEDIMIENTO, PROCESO, EQUIPO, MATERIAL O SISTEMA CONDUCEN A LOS RESULTADOS PREVISTO.



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

–POLÍTICA DE VALIDACIÓN



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

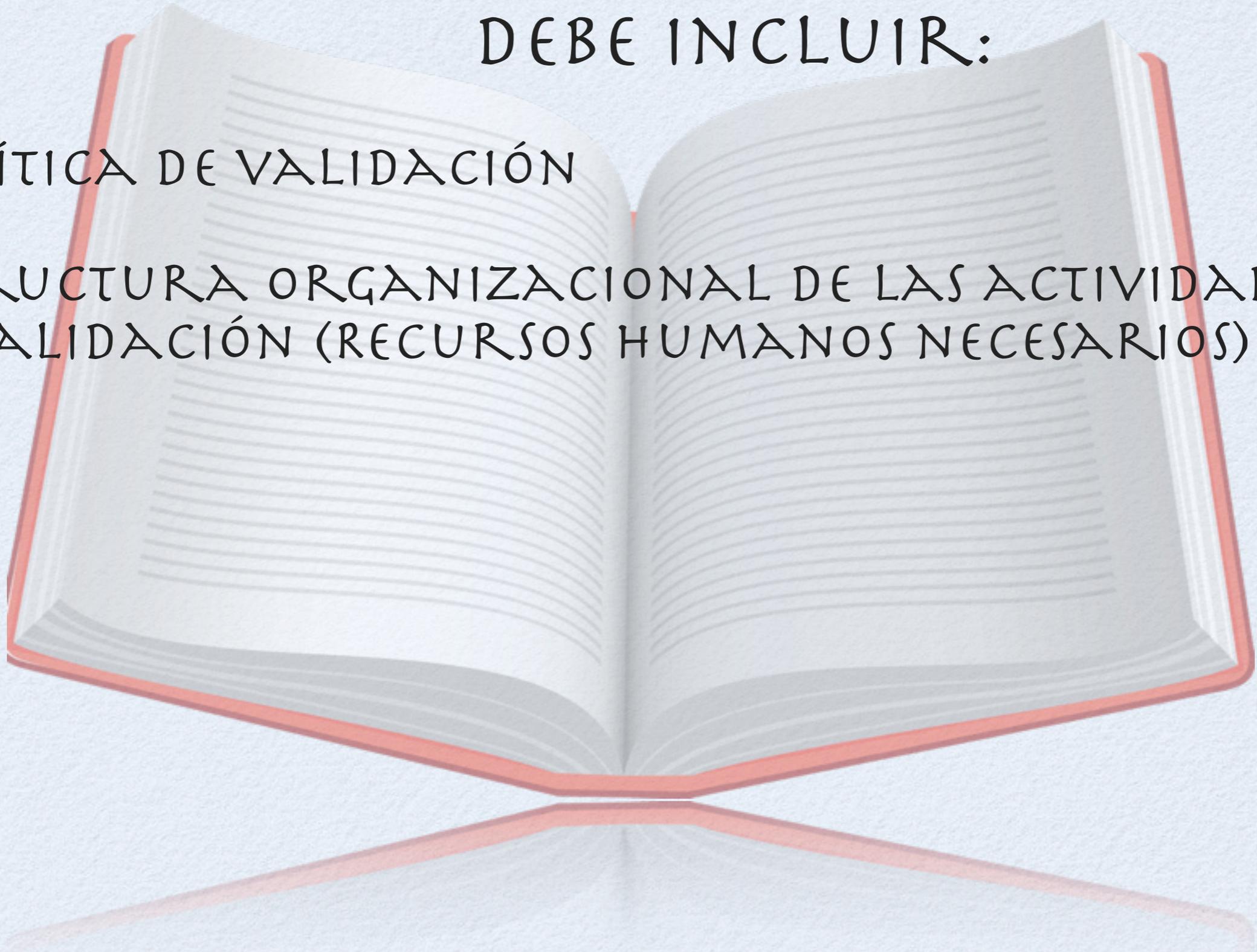
–POLÍTICA DE VALIDACIÓN



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

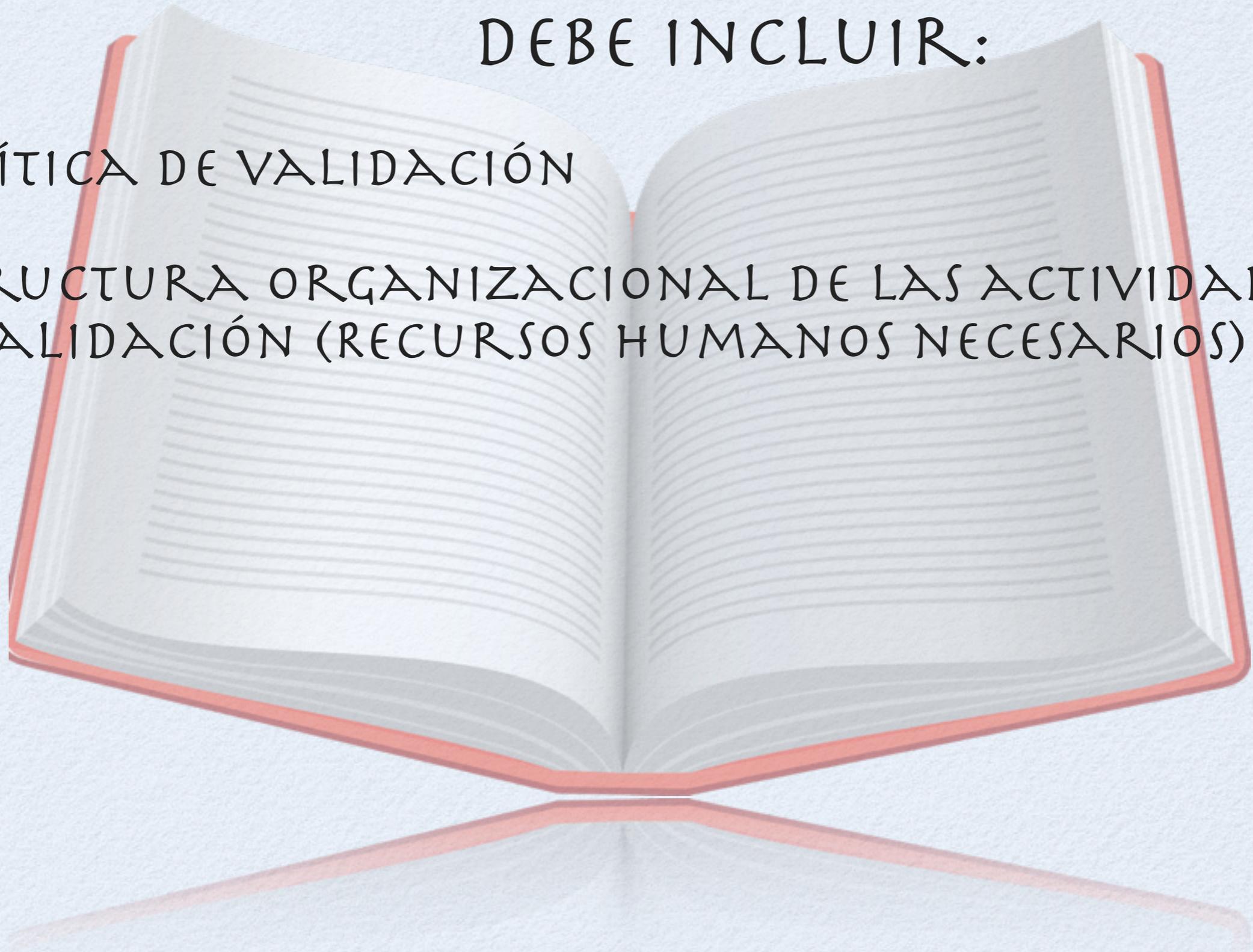
- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

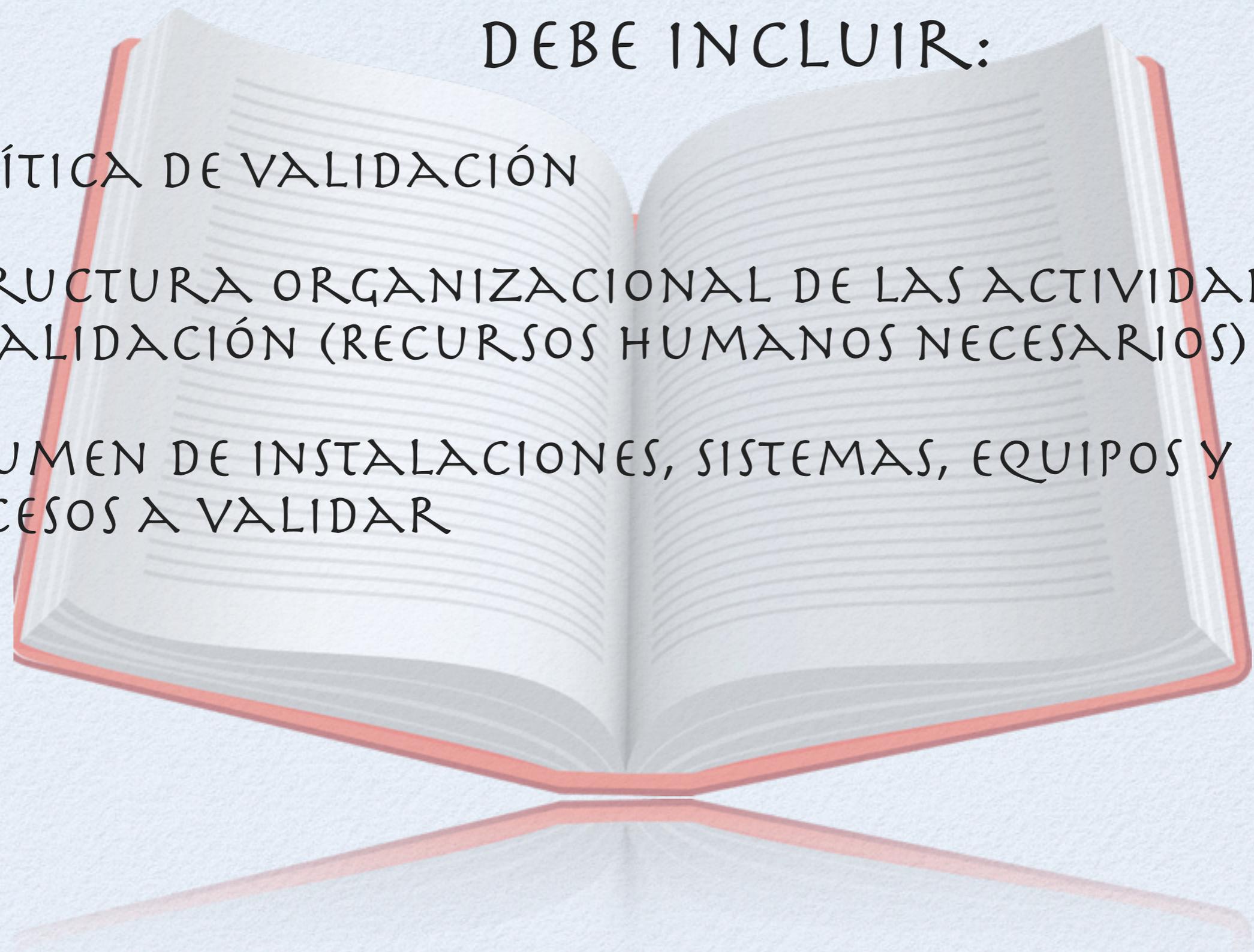
- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

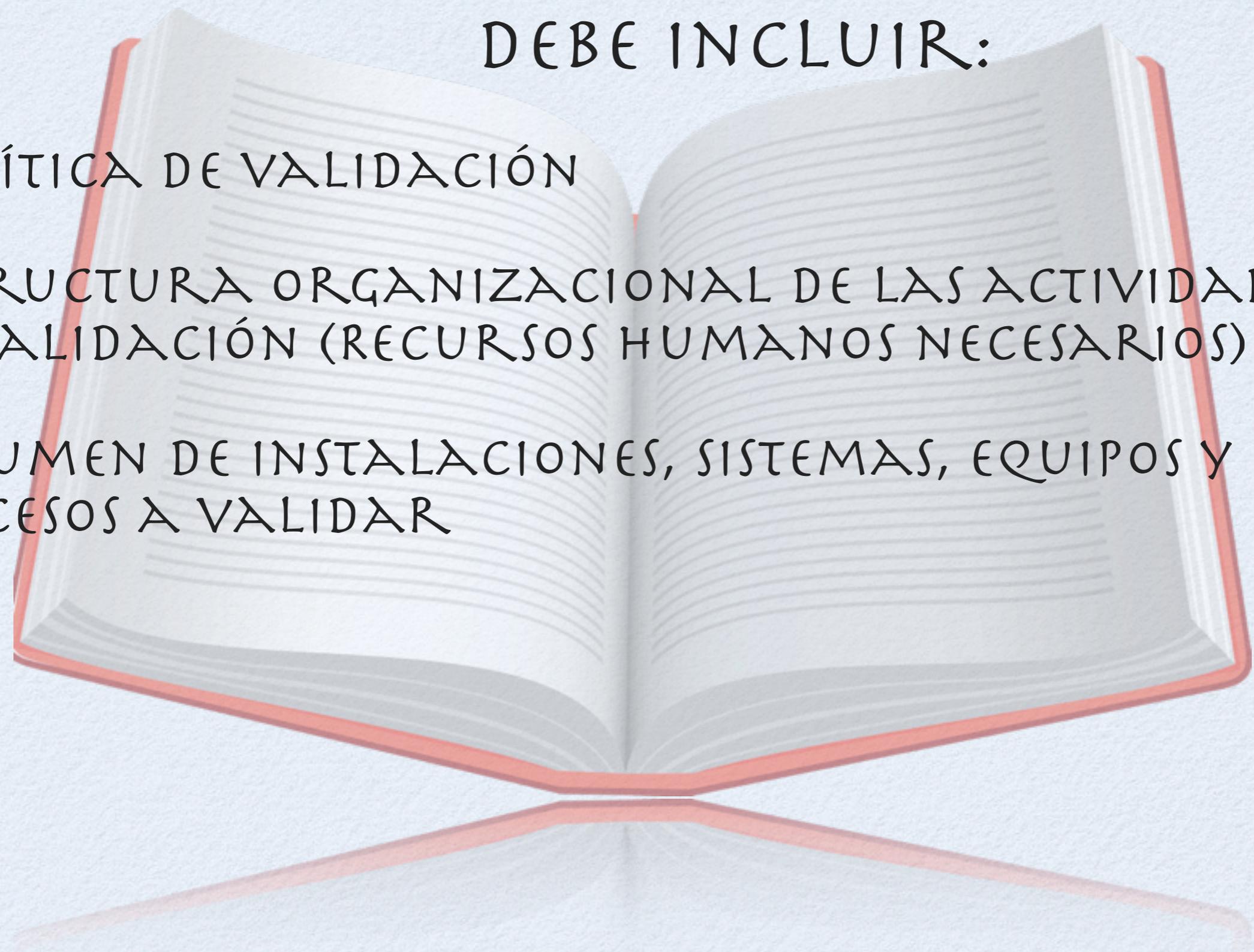
- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR



PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES

PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES

PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES
- PLANEACIÓN Y PROGRAMACIÓN

PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES
- PLANEACIÓN Y PROGRAMACIÓN

PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES
- PLANEACIÓN Y PROGRAMACIÓN
- CONTROL DE CAMBIOS

PLAN Y PROGRAMA MAESTRO DE VALIDACIONES (16.1.1.)

DEBE INCLUIR:

- POLÍTICA DE VALIDACIÓN
- ESTRUCTURA ORGANIZACIONAL DE LAS ACTIVIDADES DE VALIDACIÓN (RECURSOS HUMANOS NECESARIOS)
- RESUMEN DE INSTALACIONES, SISTEMAS, EQUIPOS Y PROCESOS A VALIDAR
- FORMATO A USARSE PARA PROTOCOLOS Y REPORTES
- PLANEACIÓN Y PROGRAMACIÓN
- CONTROL DE CAMBIOS

MARCO REGULATORIO

- **NORMATIVAS PROPIAS E INTERNACIONALES.**
 - **RTCA 11.03.42:07**
 - **INFORMES DE OMS**
 - **NORMAS ISO (EJEMPLO 14644 (HVAC))**
 - **FDA Y CFRS**
 - **NOM 059 (COFEPRIS: MÉXICO)**
 - **INVIMA (COLOMBIA)**
 - **ANVISA (BRASIL)**
 - **ETC**



QUE DEBE CALIFICARSE Y
VALIDARSE (16.4 RTCA)

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**
- **Sistemas de agua**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**
- **Sistemas de agua**
- **Sistema de aire**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**
- **Sistemas de agua**
- **Sistema de aire**
- **Sistemas de vapor puro**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**
- **Sistemas de agua**
- **Sistema de aire**
- **Sistemas de vapor puro**
- **Instalaciones**

QUE DEBE CALIFICARSE Y VALIDARSE (16.4 RTCA)

- **Equipos de Producción y Control de Calidad**
- **Métodos analíticos**
- **Procesos de Producción estériles y no estériles.**
- **Procedimientos de limpieza**
- **Sistemas de agua**
- **Sistema de aire**
- **Sistemas de vapor puro**
- **Instalaciones**
- **Sistemas informáticos, cuando aplique**

PROCESO DE VALIDACIÓN DE VALIDACION

DISEÑO Y ESPECIFICACIONES (DQ) FAT

CALIFICACION DE LA INSTALACIÓN
(CALIBRACIONES) (IQ) SAT

CALIFICACION DE LA OPERACIÓN (OQ)

CALIFICACION DEL DESEMPEÑO (PQ)

CONTROL DE CAMBIOS



ESTRATEGIA DE IMPLEMENTACIÓN DE VALIDACIONES

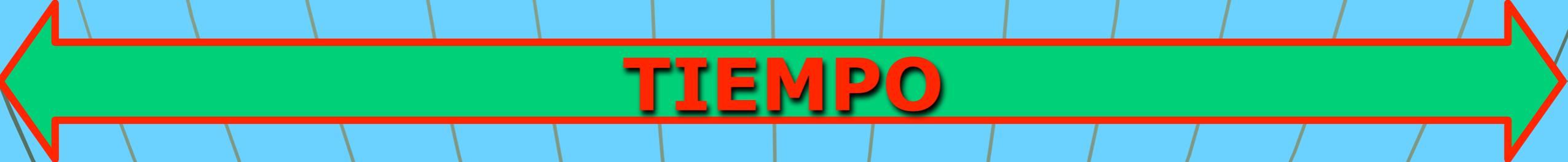
AGUA, HVAC,
VAPOR PURO,
AIRE
COMPRIMIDO,
INSTALACIONES

CALIFICACIÓN DE
EQUIPO Y
LIMPIEZA

PROCESOS
CRITICOS:
INYECTABLES

PROCESOS X
PRODUCTO

TIEMPO



PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN

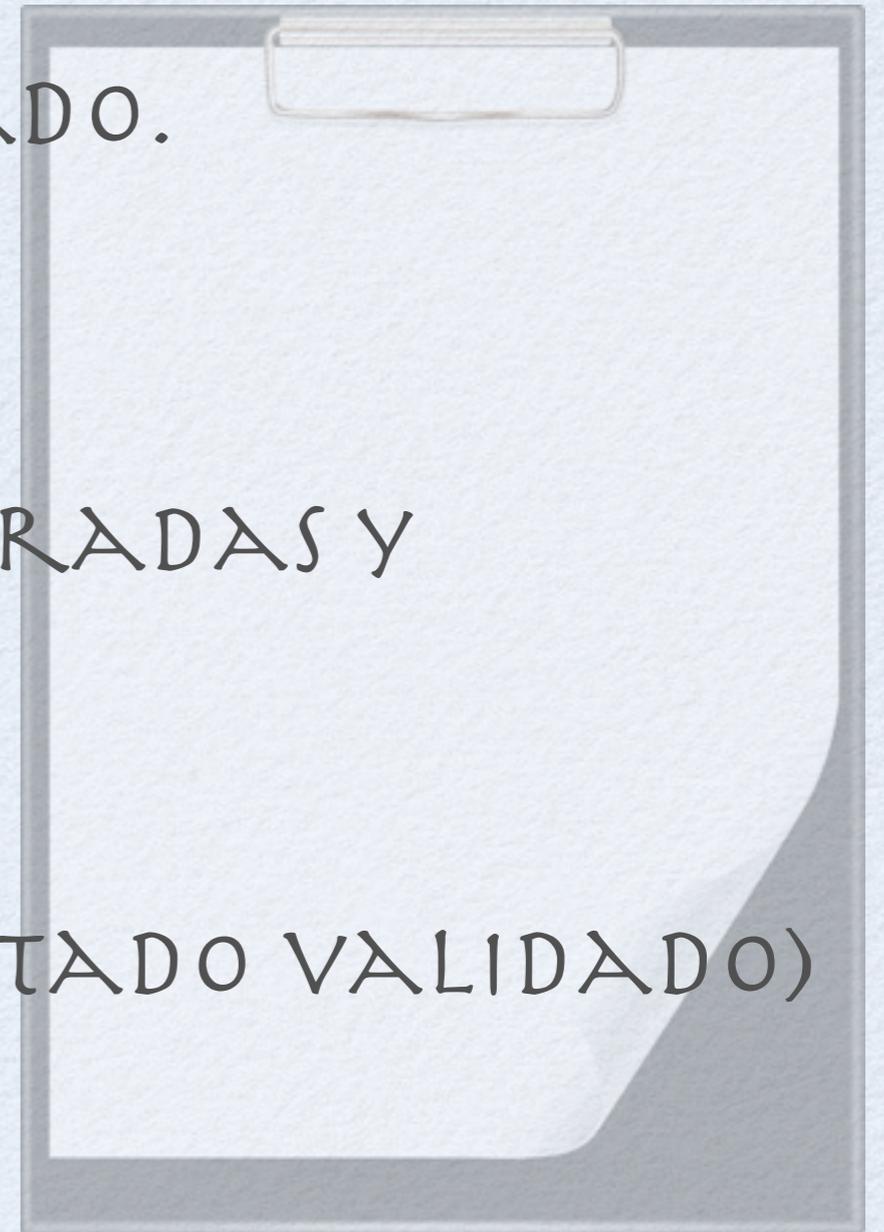
REQUISITOS PREVIOS

- OBJETIVOS
- ALCANCE
- MARCO REGULATORIO
- ASIGNACIÓN DE TAREAS Y RESPONSABILIDADES.
- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
- CRONOGRAMA DE TRABAJO
- PROCEDIMIENTO DE CALIFICACIÓN
- MATERIALES Y EQUIPO
- ANEXOS



INFORME DE CALIFICACIÓN

- DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO REALIZADO.
- TABLAS Y DATOS
- RESULTADOS
- LISTADO DE DESVIACIONES ENCONTRADAS Y VERIFICACIÓN DE CORRECCIONES.
- CONCLUSIONES
- VIGENCIA DE LA CALIFICACIÓN (ESTADO VALIDADO)
- REFERENCIAS
- ANEXOS
- FIRMAS Y REVISIÓN Y APROBACIÓN



BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"
- "EL TRABAJO NO TERMINA HASTA QUE TERMINA LA DOCUMENTACIÓN"

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"
- "EL TRABAJO NO TERMINA HASTA QUE TERMINA LA DOCUMENTACIÓN"

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"
- "EL TRABAJO NO TERMINA HASTA QUE TERMINA LA DOCUMENTACIÓN"
- "SI NO ESTÁ DOCUMENTADO ES SOLO UNA SOSPECHA"

BUENAS PRÁCTICAS DE VALIDACIÓN

- "DI LO QUE HACES Y HAZ LO QUE DICES"
- "EL TRABAJO NO TERMINA HASTA QUE TERMINA LA DOCUMENTACIÓN"
- "SI NO ESTÁ DOCUMENTADO ES SOLO UNA SOSPECHA"

IDEA PRINCIPAL DE VALIDACIÓN

“VALIDAR ES
DOCUMENTAR QUE
UN PROCESO ES
CONSISTENTE EN
LO QUE DEBE
HACER Y PARA LO
QUE FUE
DISEÑADO”



3/6: TERCER TEMA: VALIDACIÓN DE AGUA

RTCA: CAPITULO 16

16:16.4:f

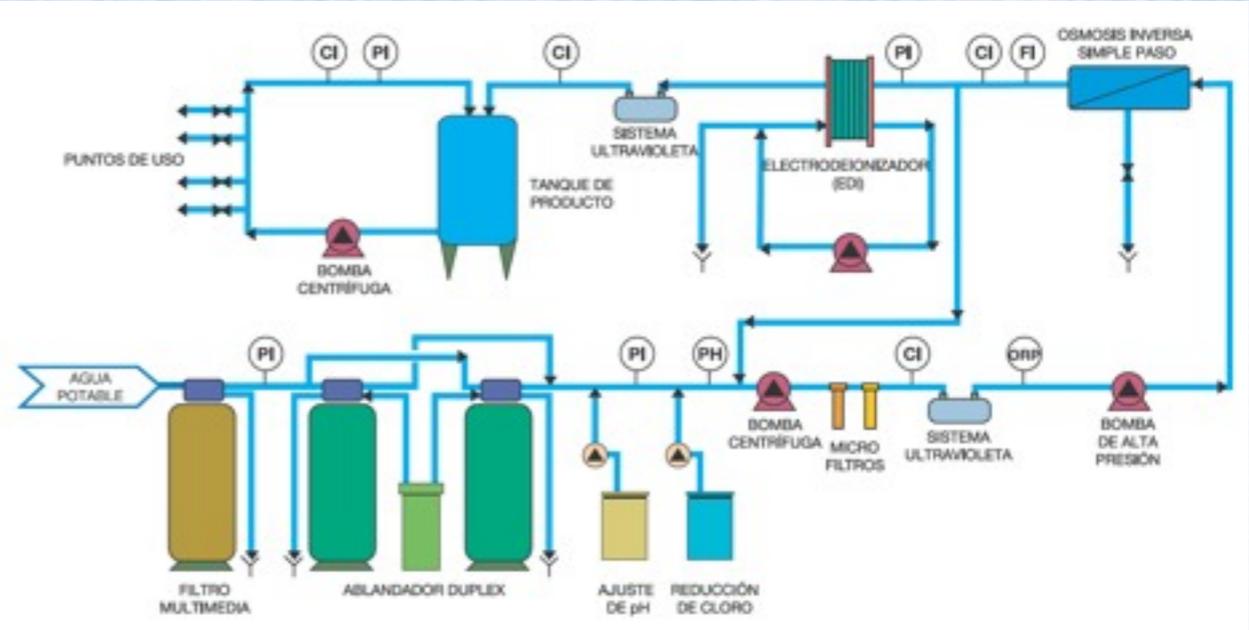
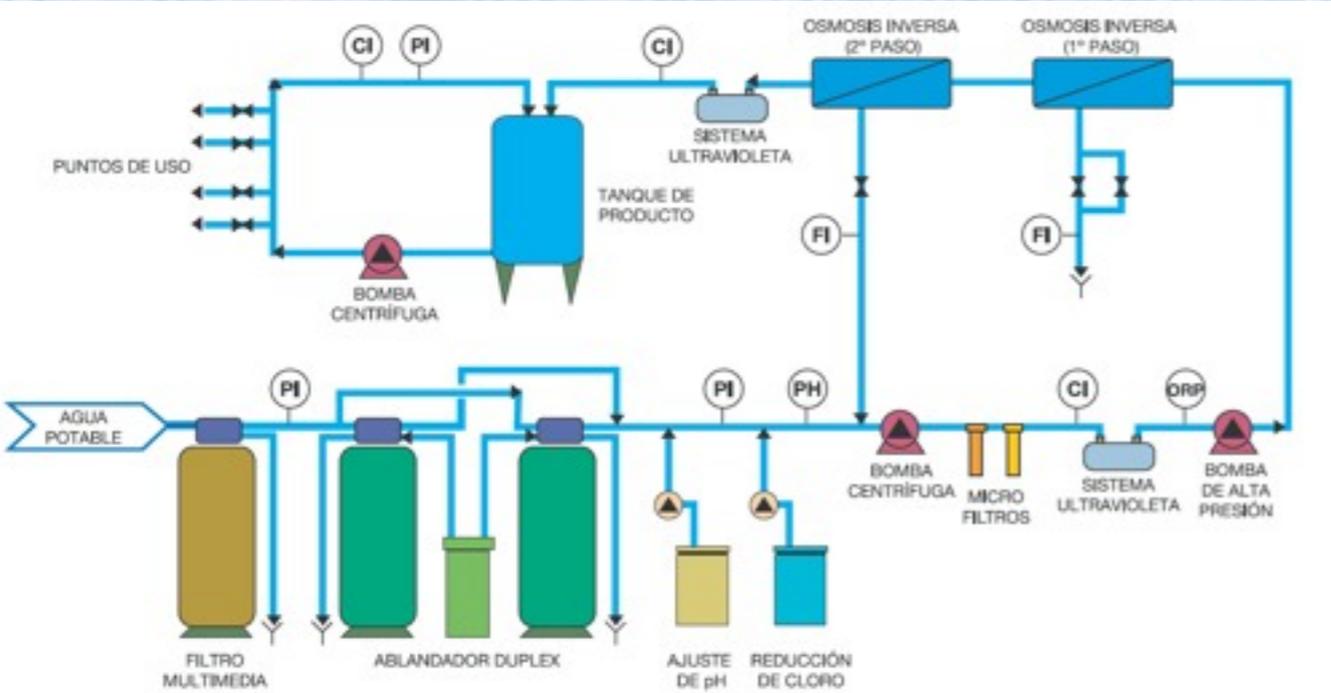
INFORME OMS 39: ANEXO 3

Alcance:

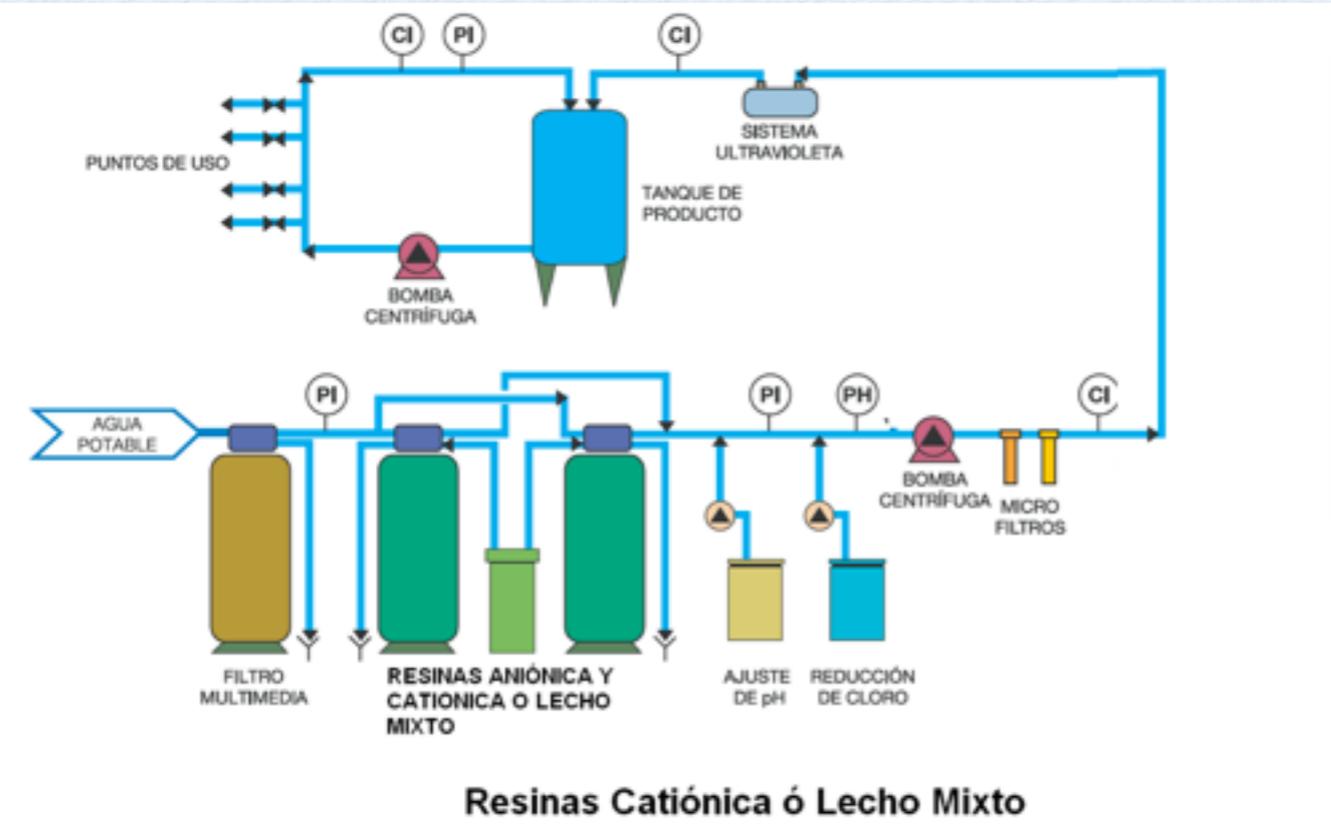
Agua Para Uso Farmacéutico (WPU)

- Agua purificada (WP)
- Agua para inyección (WFI)

SISTEMA DE AGUA



Osmosis inversa en simple paso y Electrodeionización



Resinas Catiónica ó Lecho Mixto



SISTEMA DE AGUA POR DESTILACIÓN

M = MANOMETRO
C = CONDUCTIVIMETRO

PARTES QUE COMPONEN UN SISTEMA DE AGUA GRADO FARMACEÚTICO.

- PRETRATAMIENTO

- GENERACIÓN

- ALMACENAMIENTO

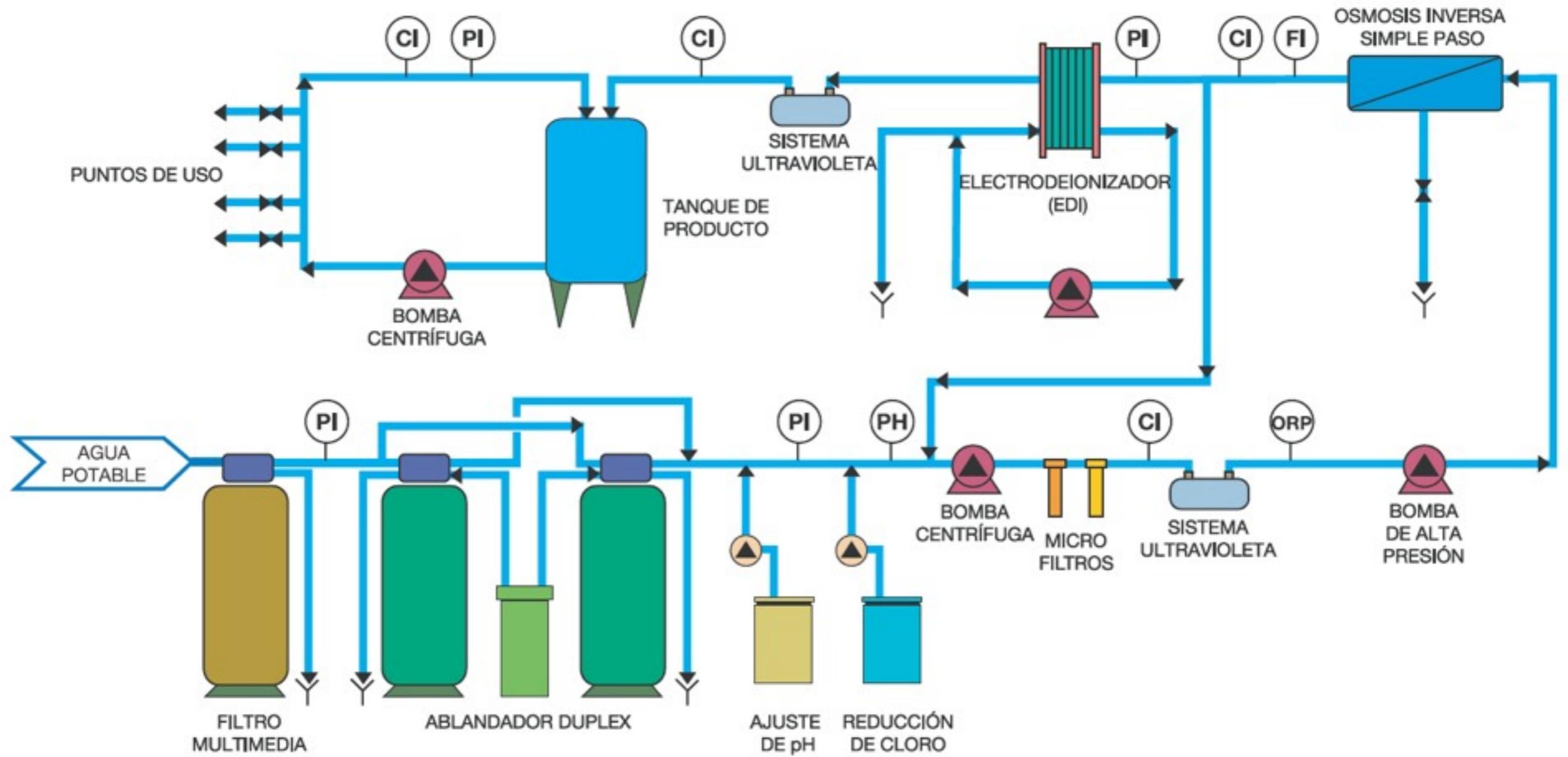
- Y

- DISTRIBUCIÓN

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

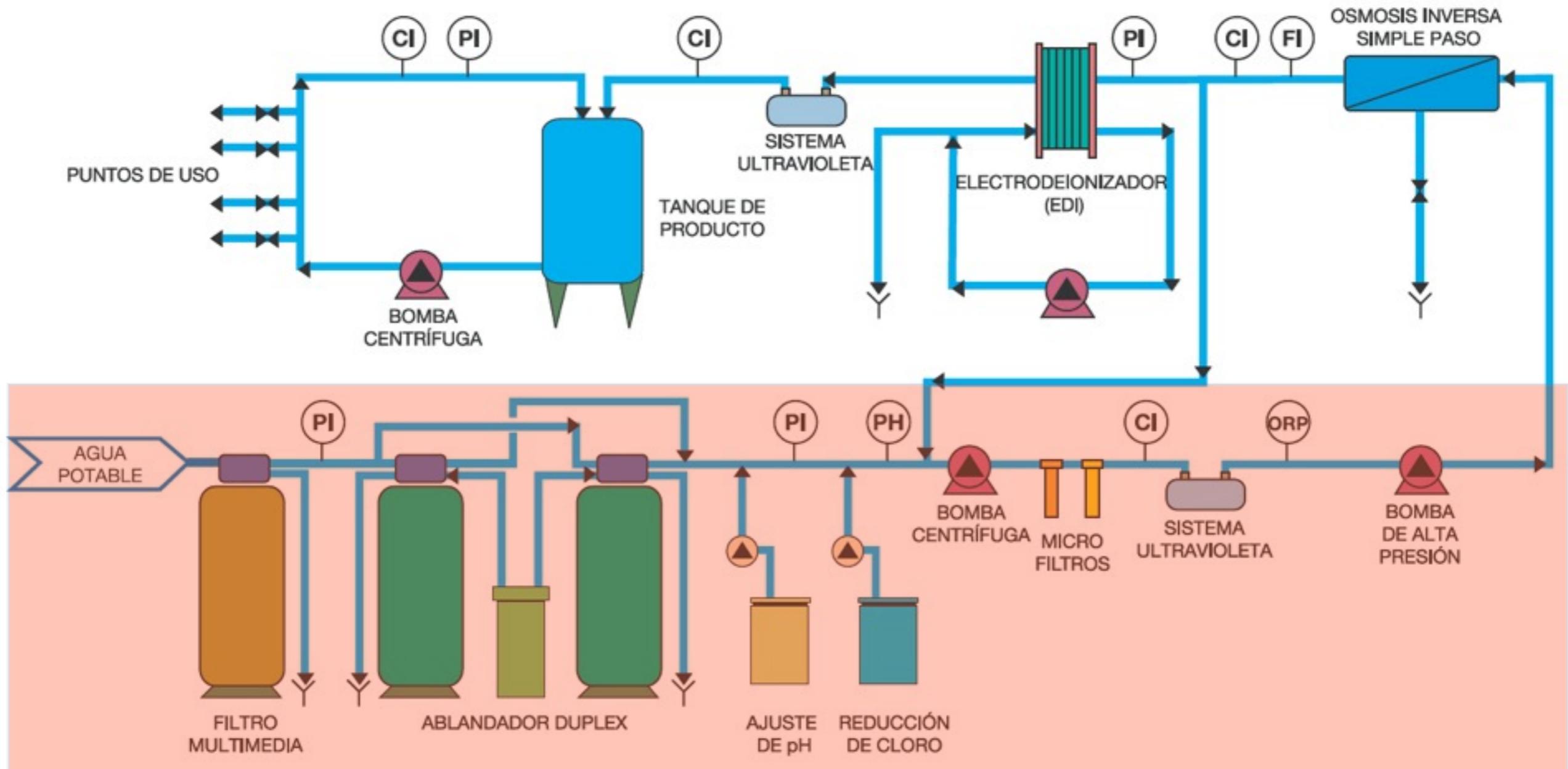
INSTALACIÓN

EJEMPLO DE SISTEMA



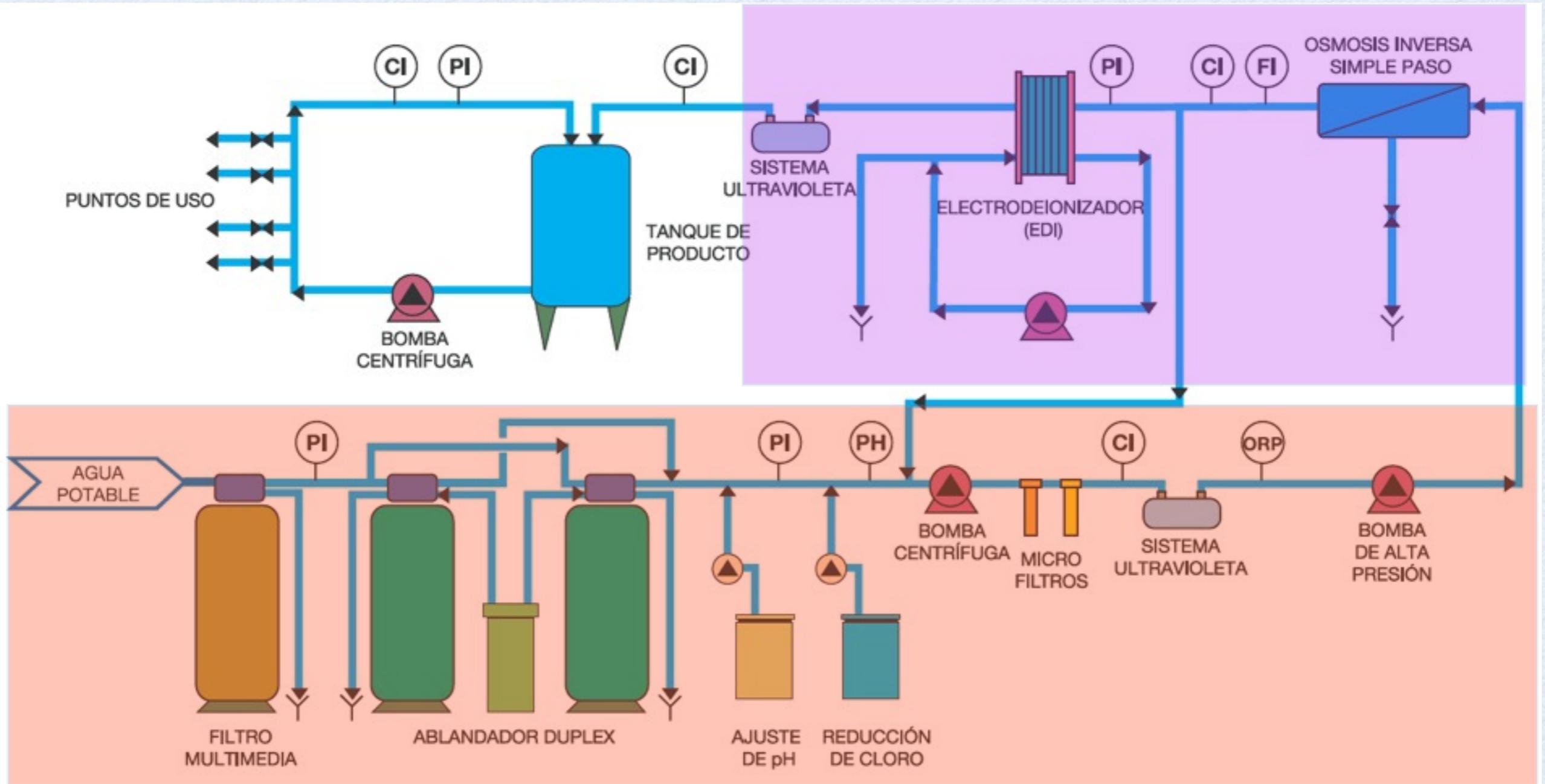
Osmosis inversa en simple paso y Electrodeionización

EJEMPLO DE SISTEMA



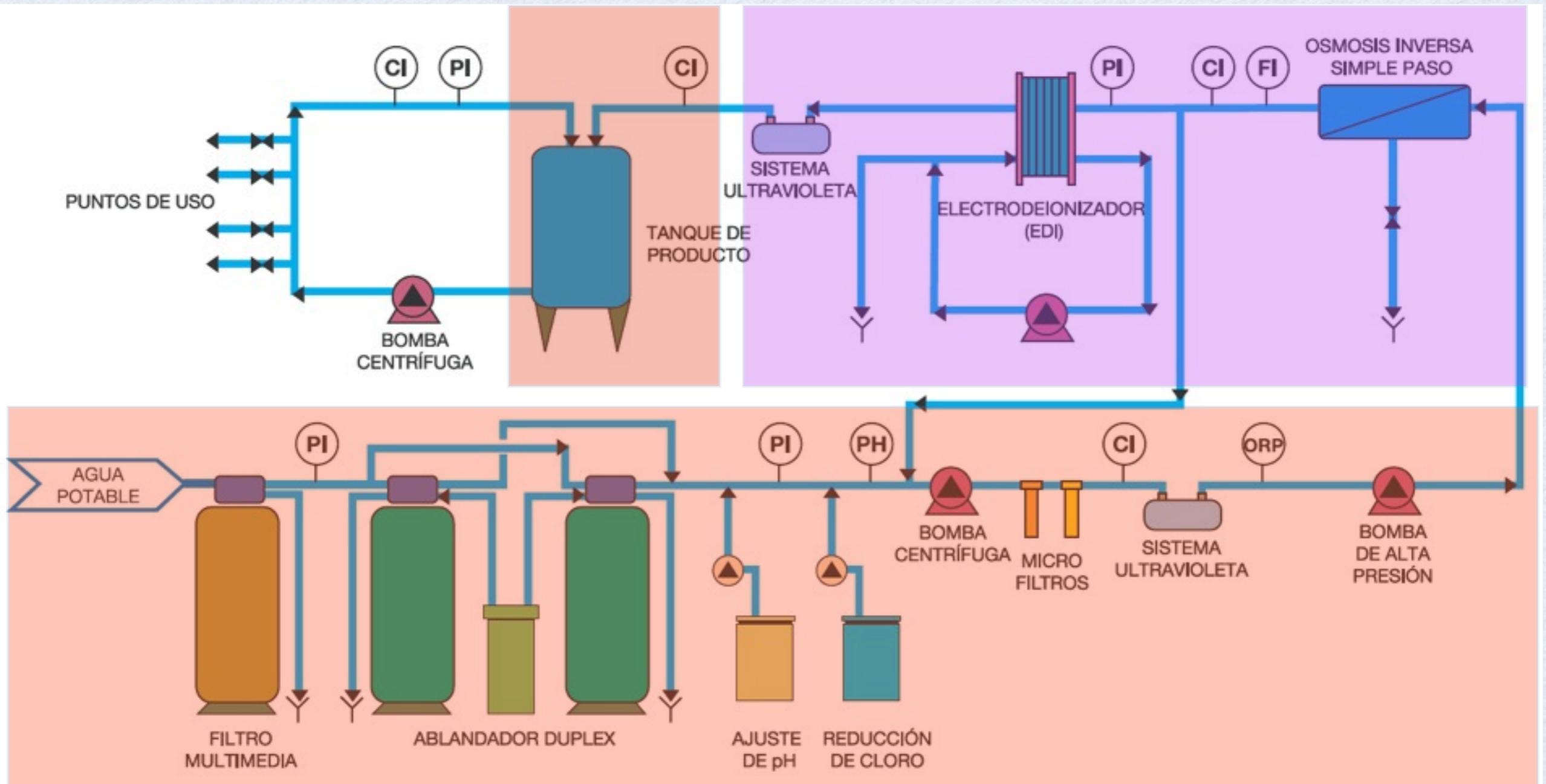
Osmosis inversa en simple paso y Electrodeionización

EJEMPLO DE SISTEMA



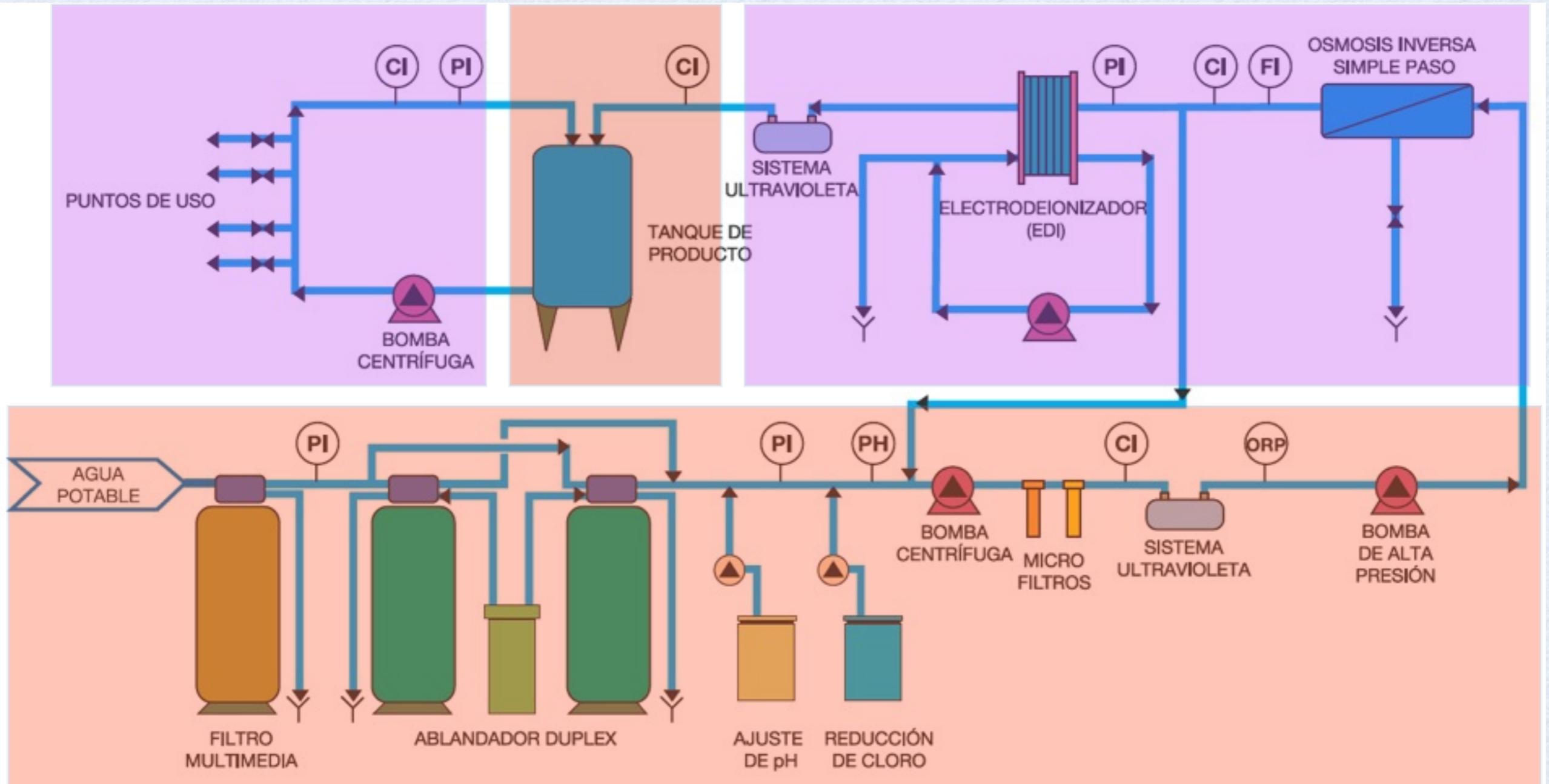
Osmosis inversa en simple paso y Electrodionización

EJEMPLO DE SISTEMA



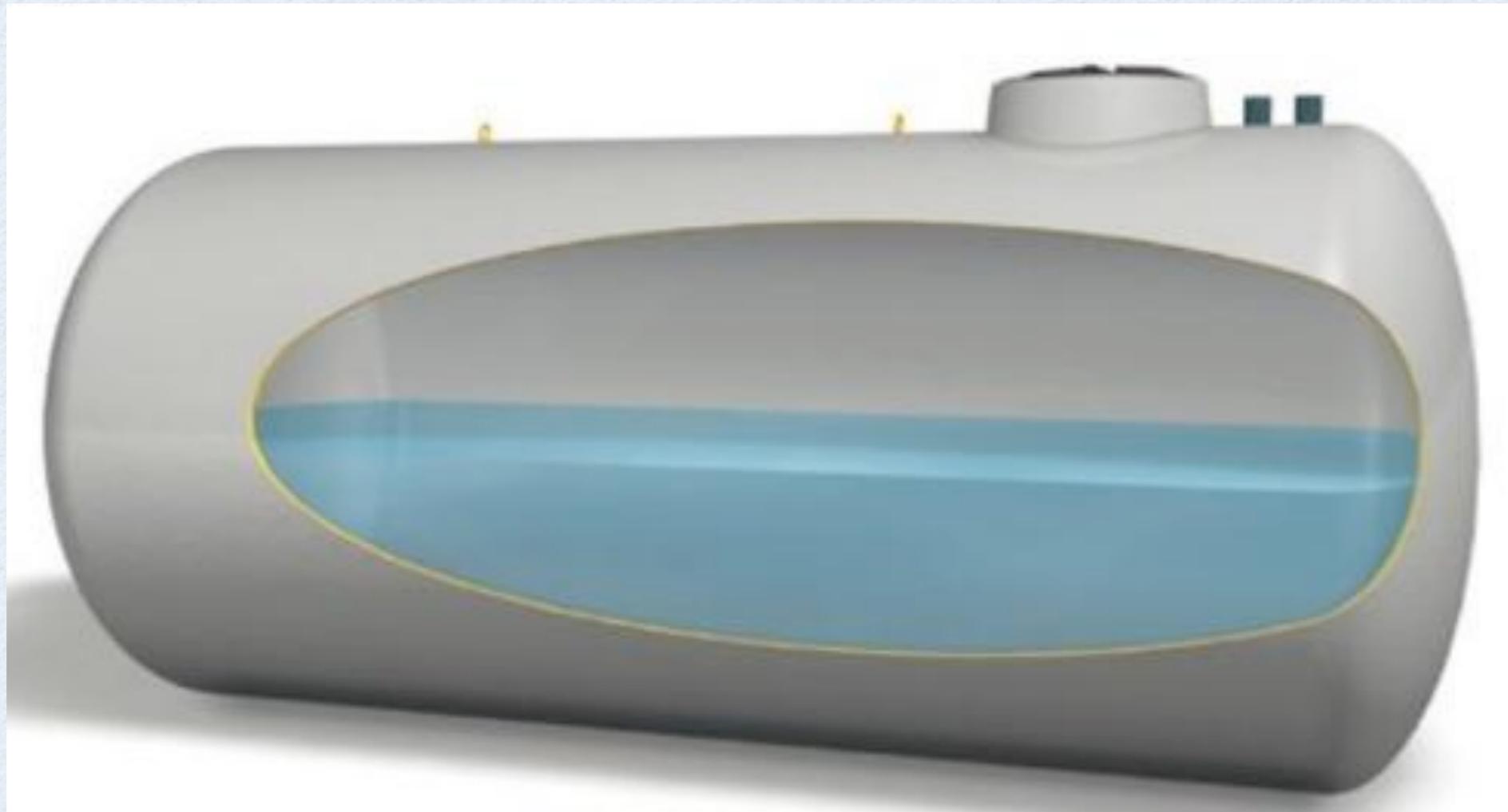
Osmosis inversa en simple paso y Electrodionización

EJEMPLO DE SISTEMA



Osmosis inversa en simple paso y Electrodionización

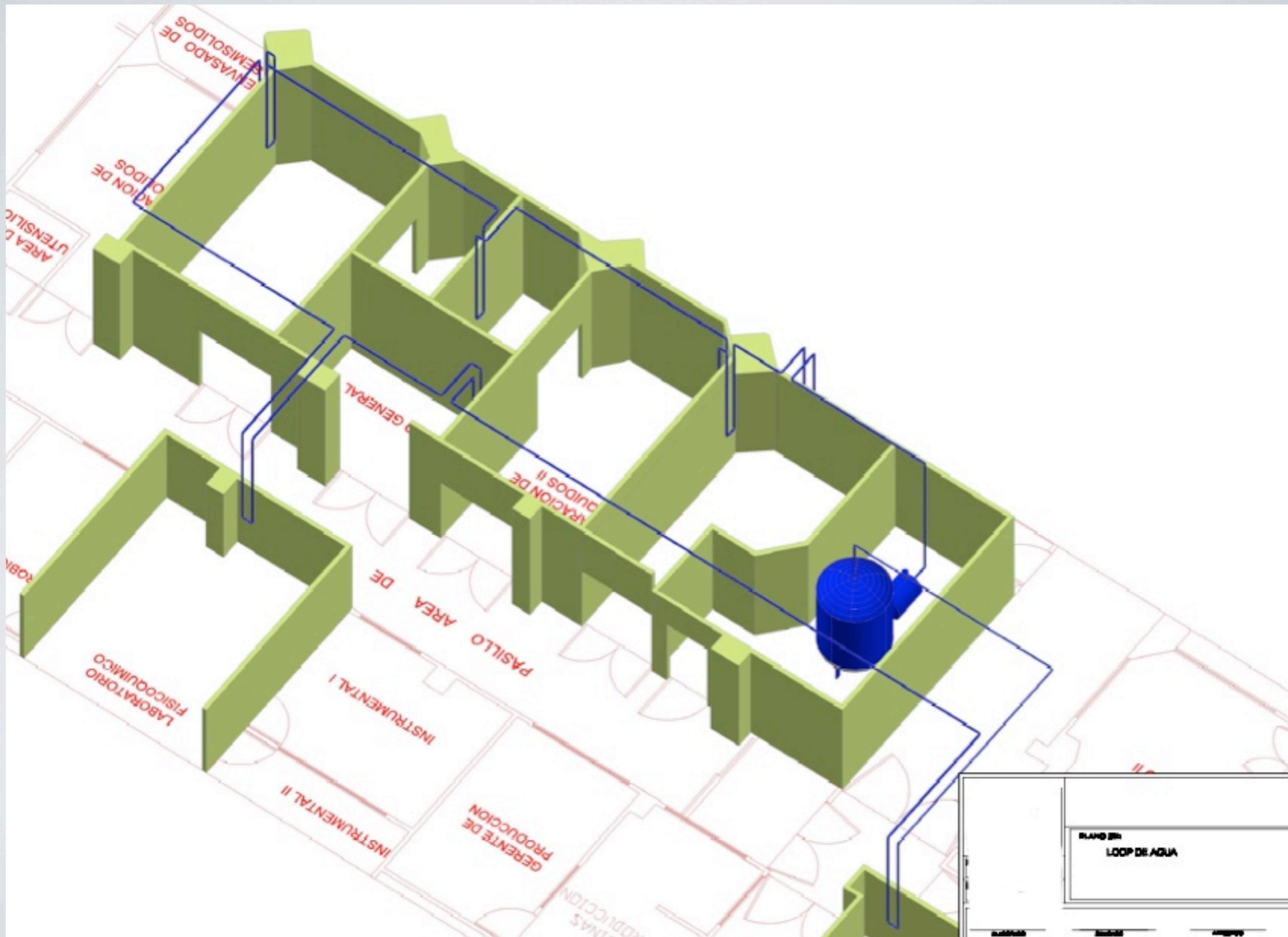
TANQUE DE ALMACENAMIENTO DE AGUA POTABLE



SISTEMA DE GENERACIÓN

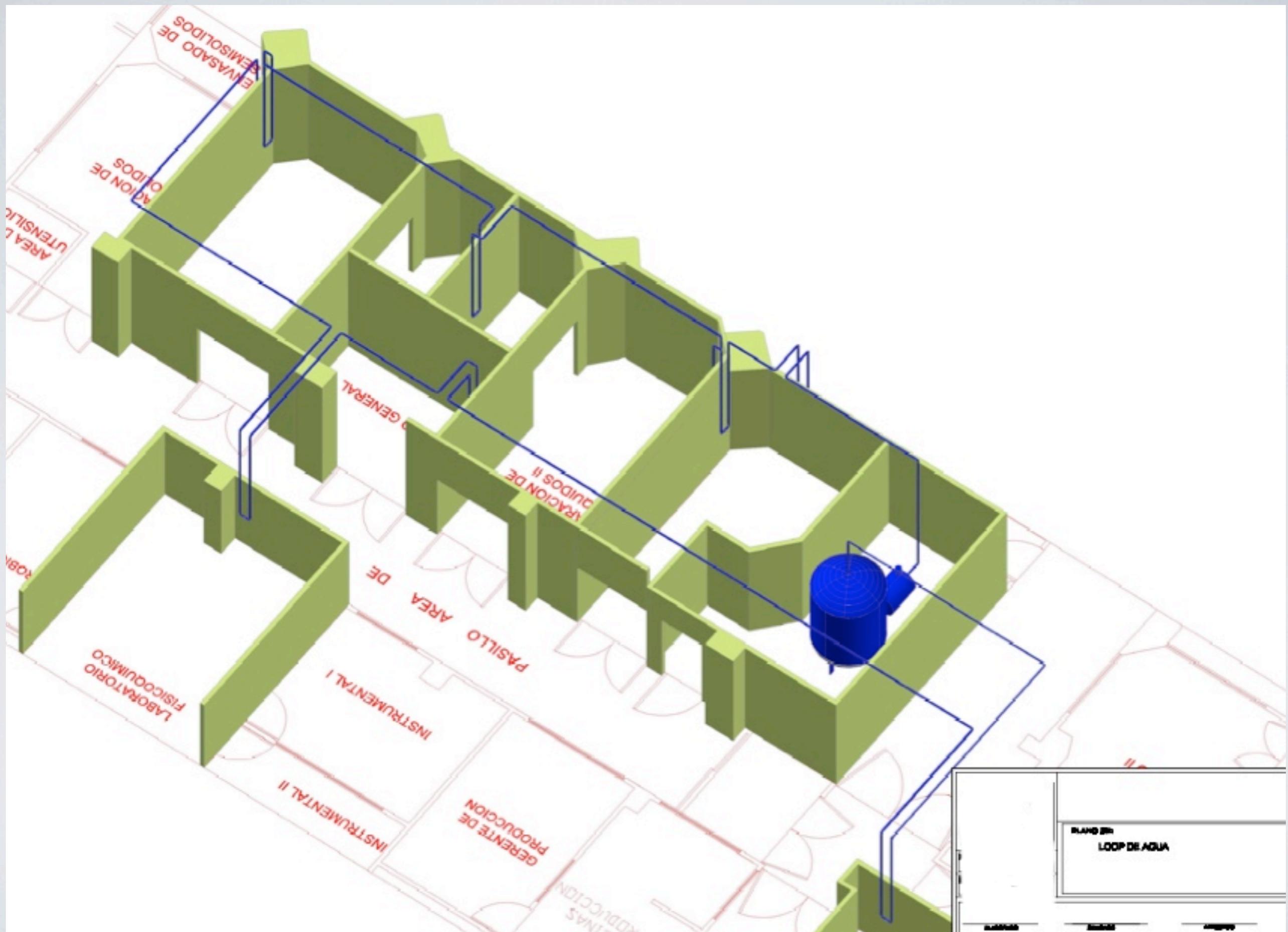


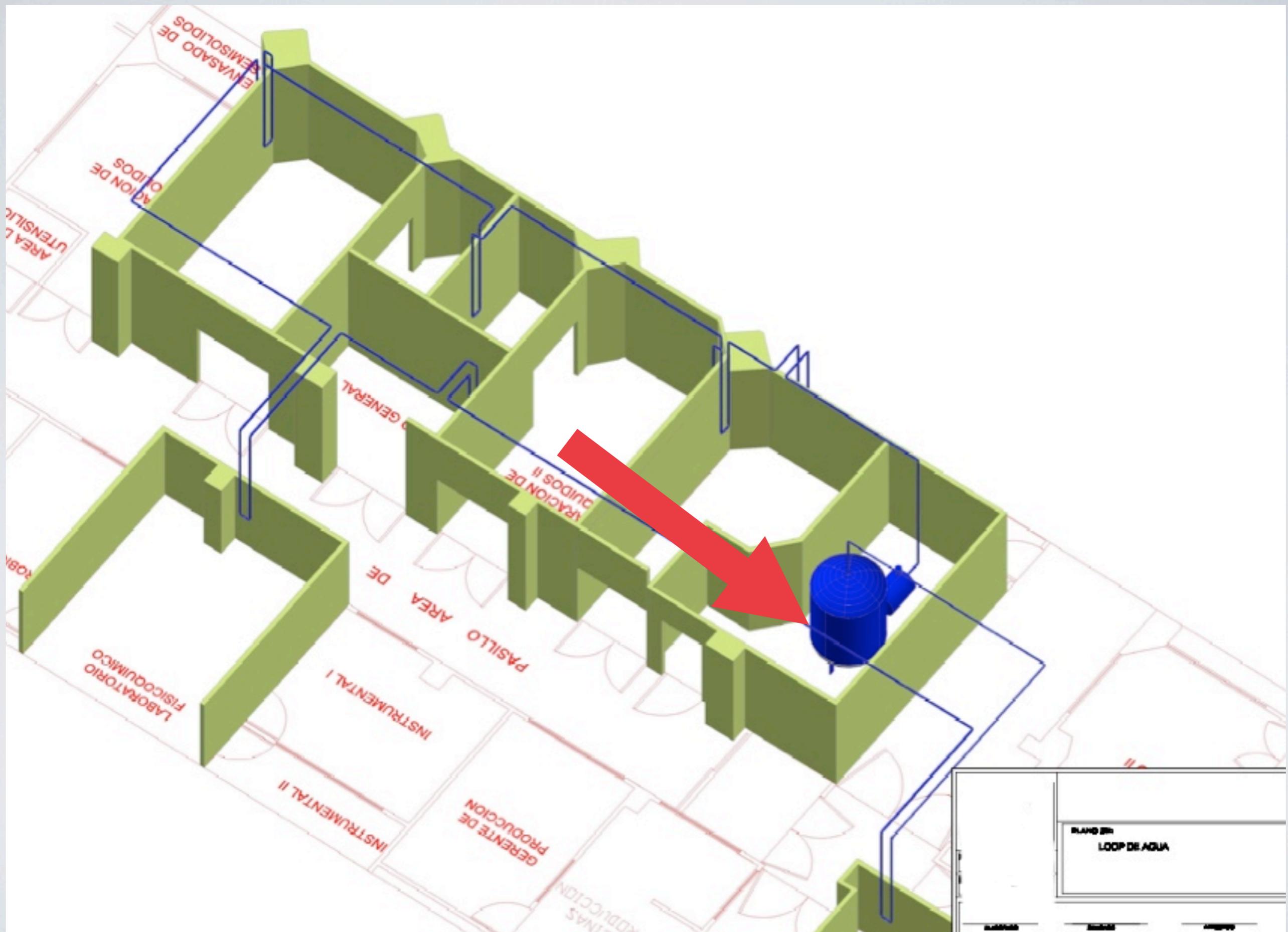
Almacenamiento y Loop ó circuito de agua

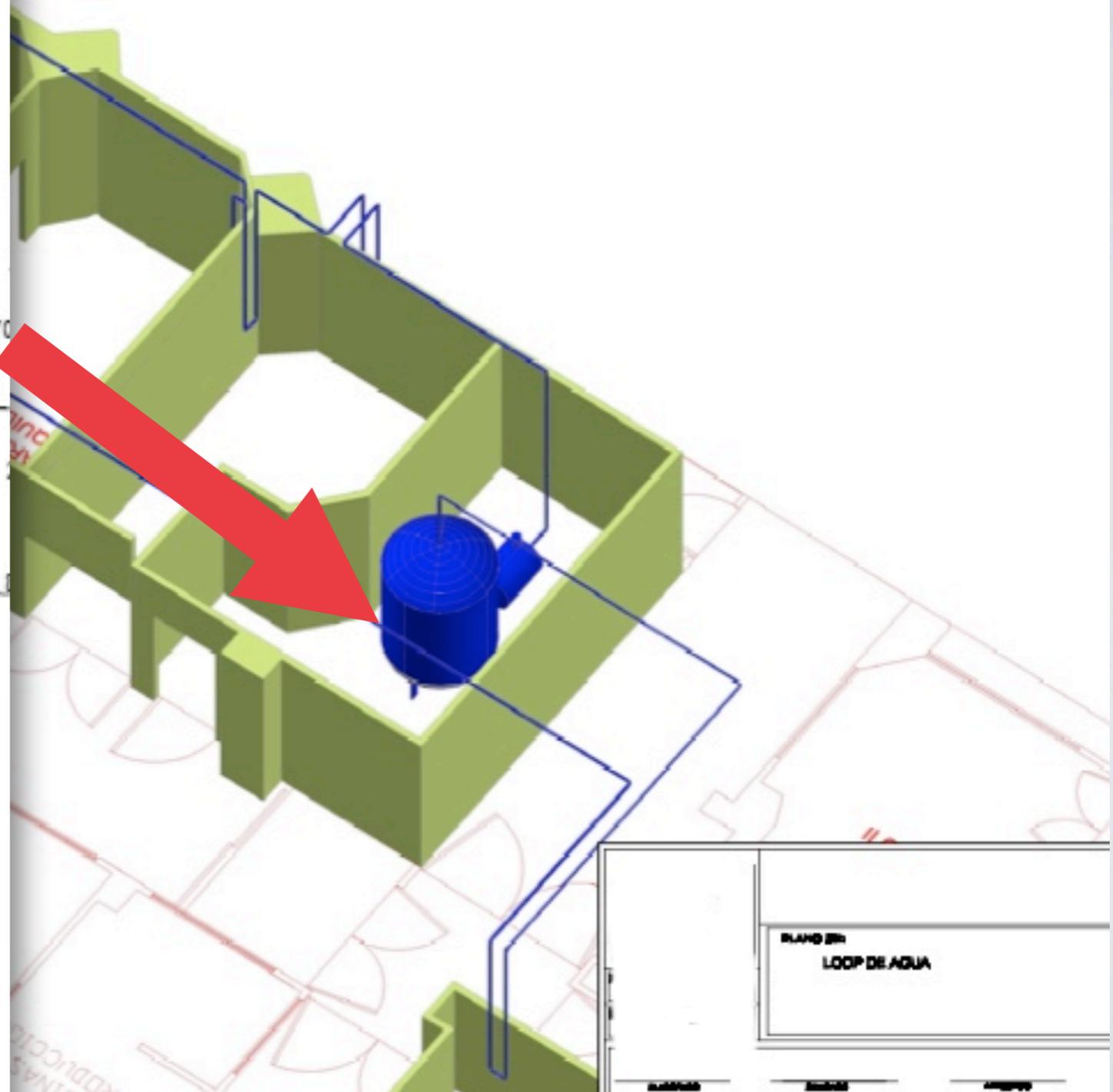


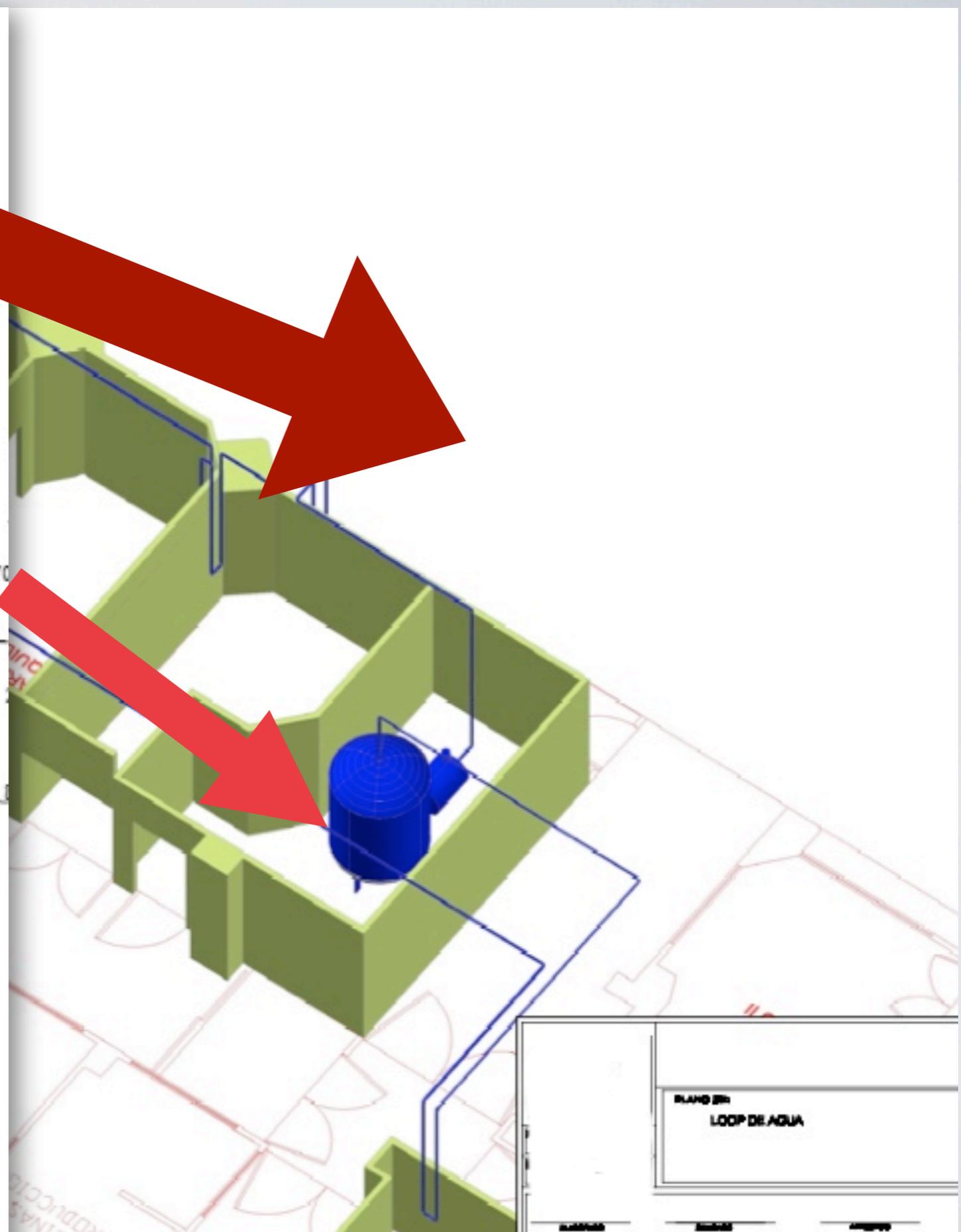
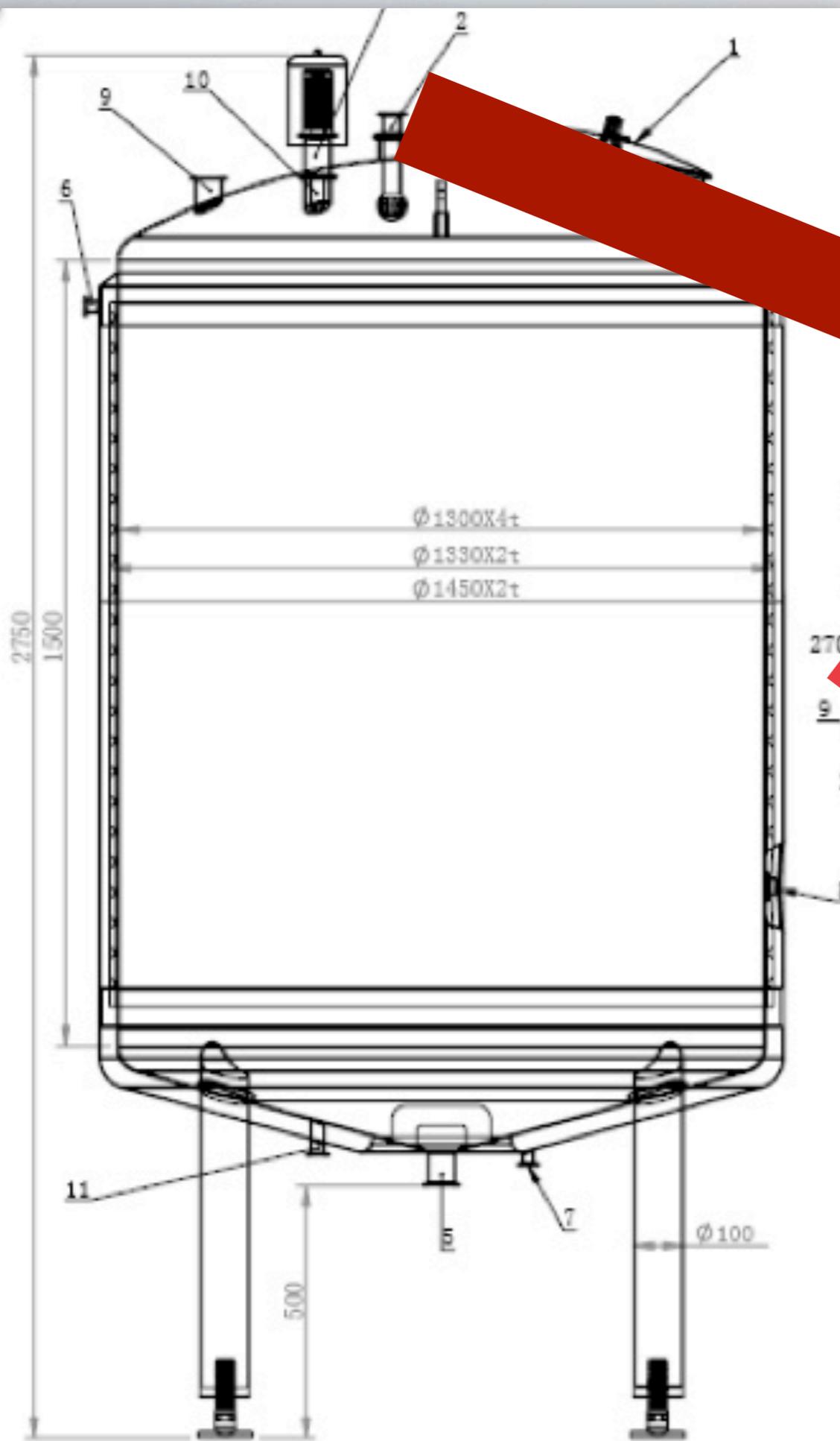
Tanque

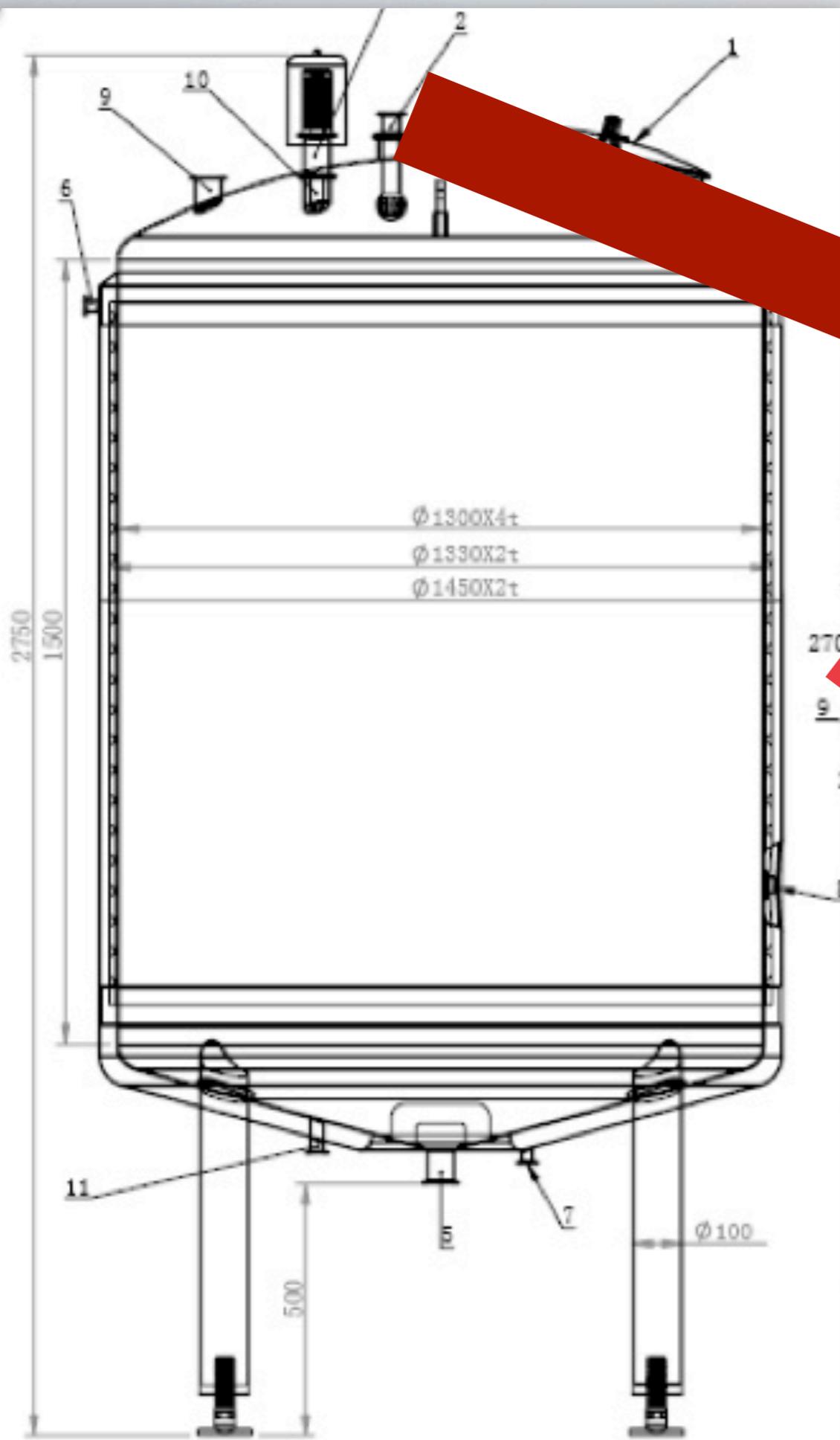
Sanitario para Agua Purificada

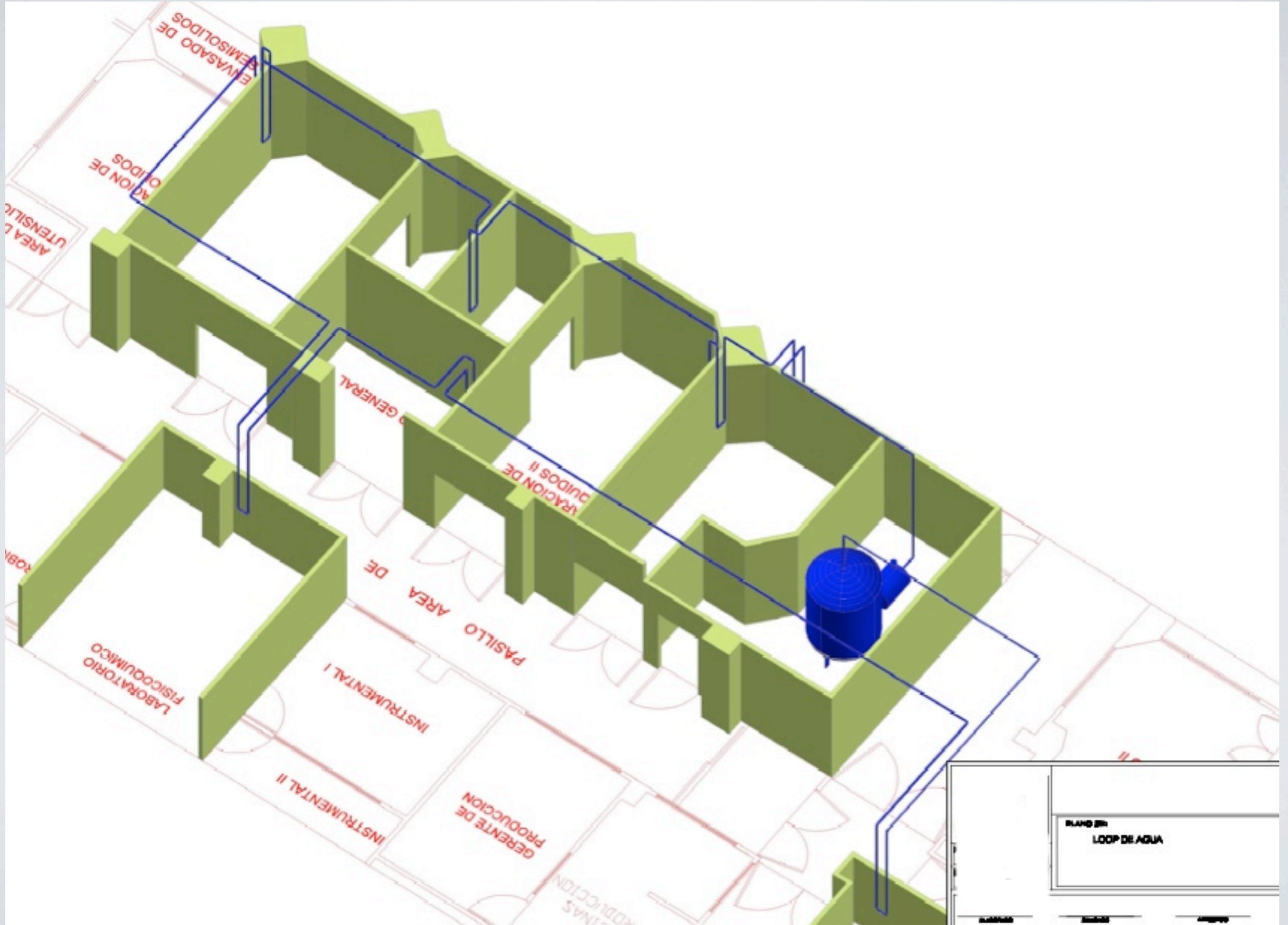


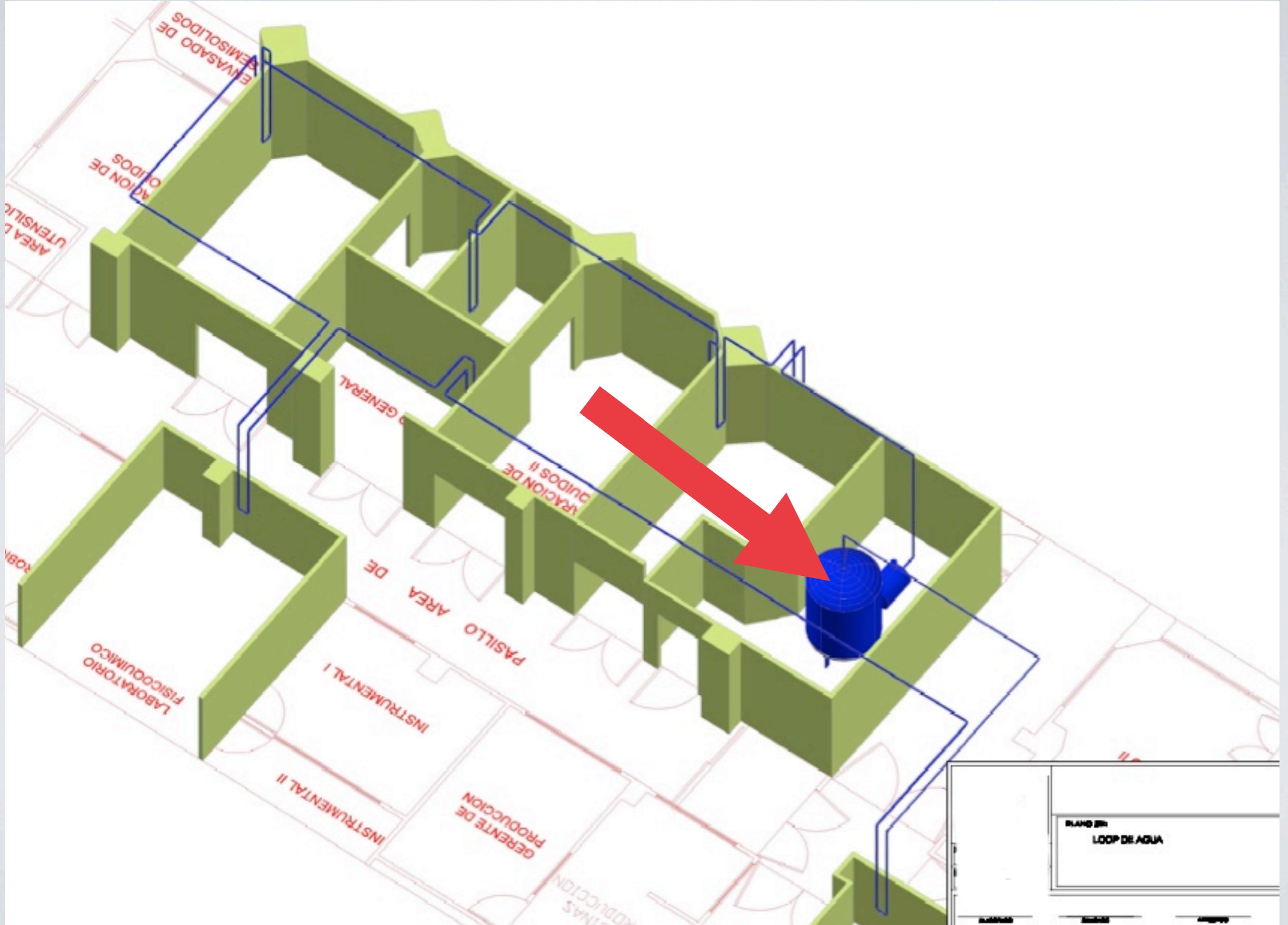


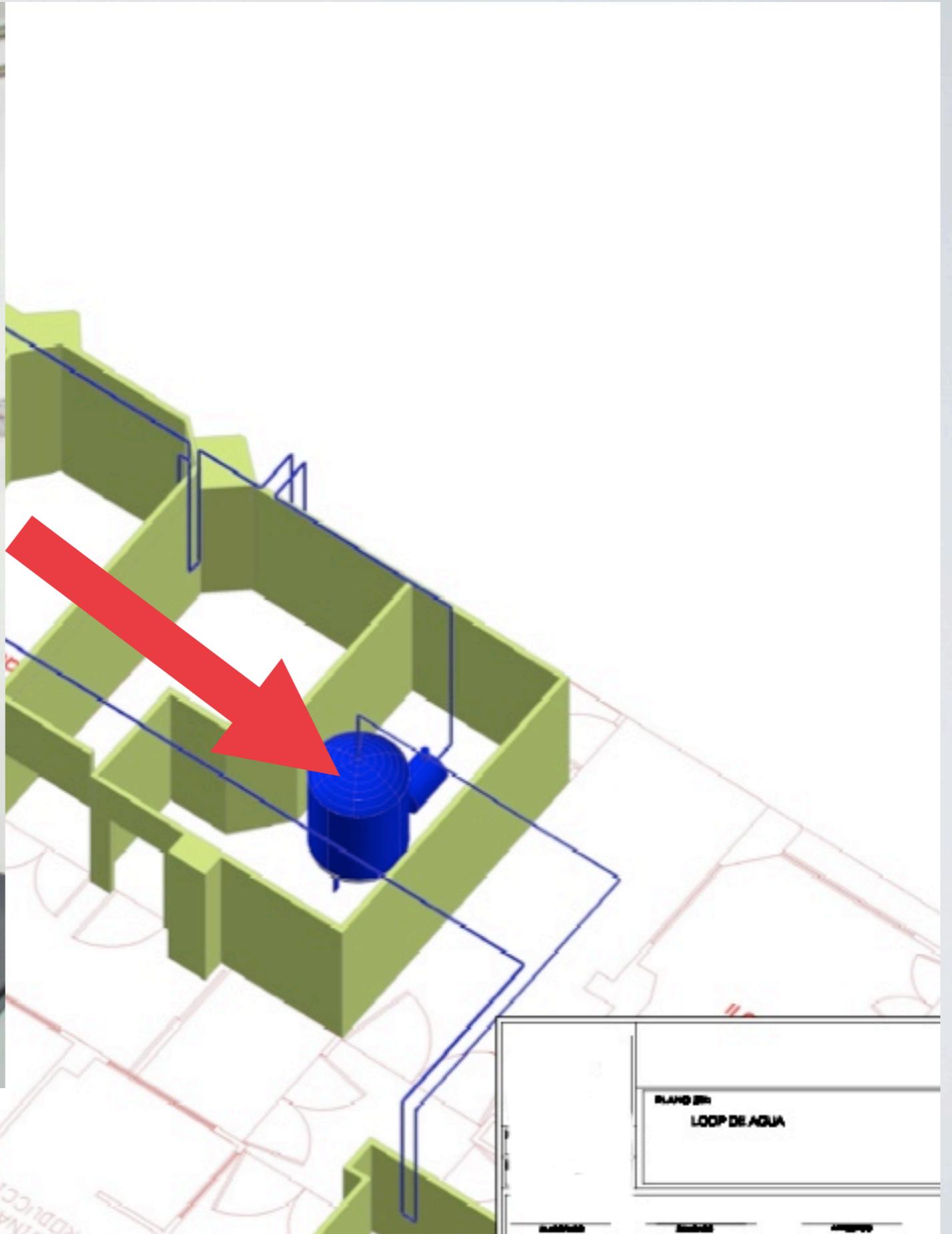






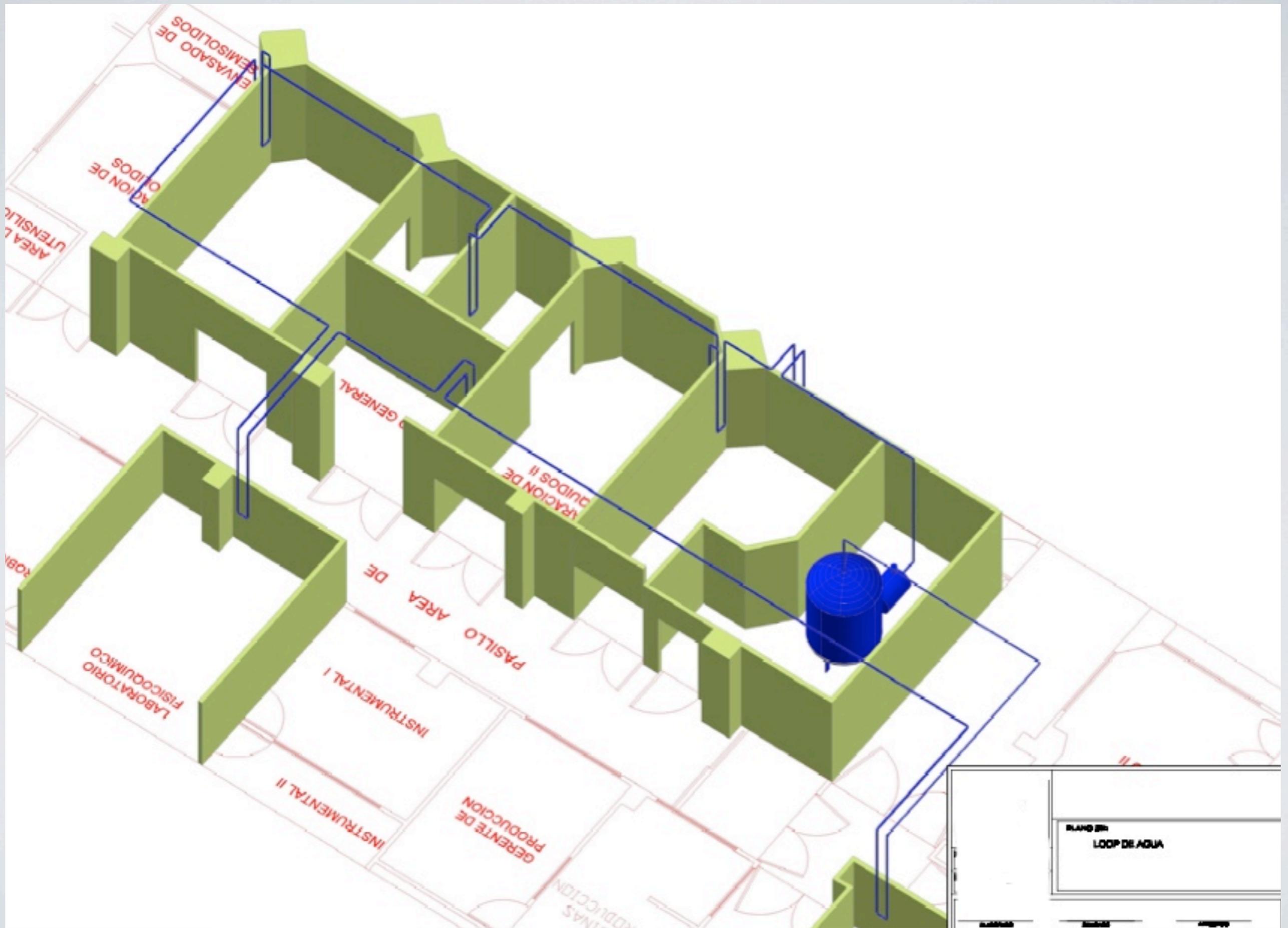


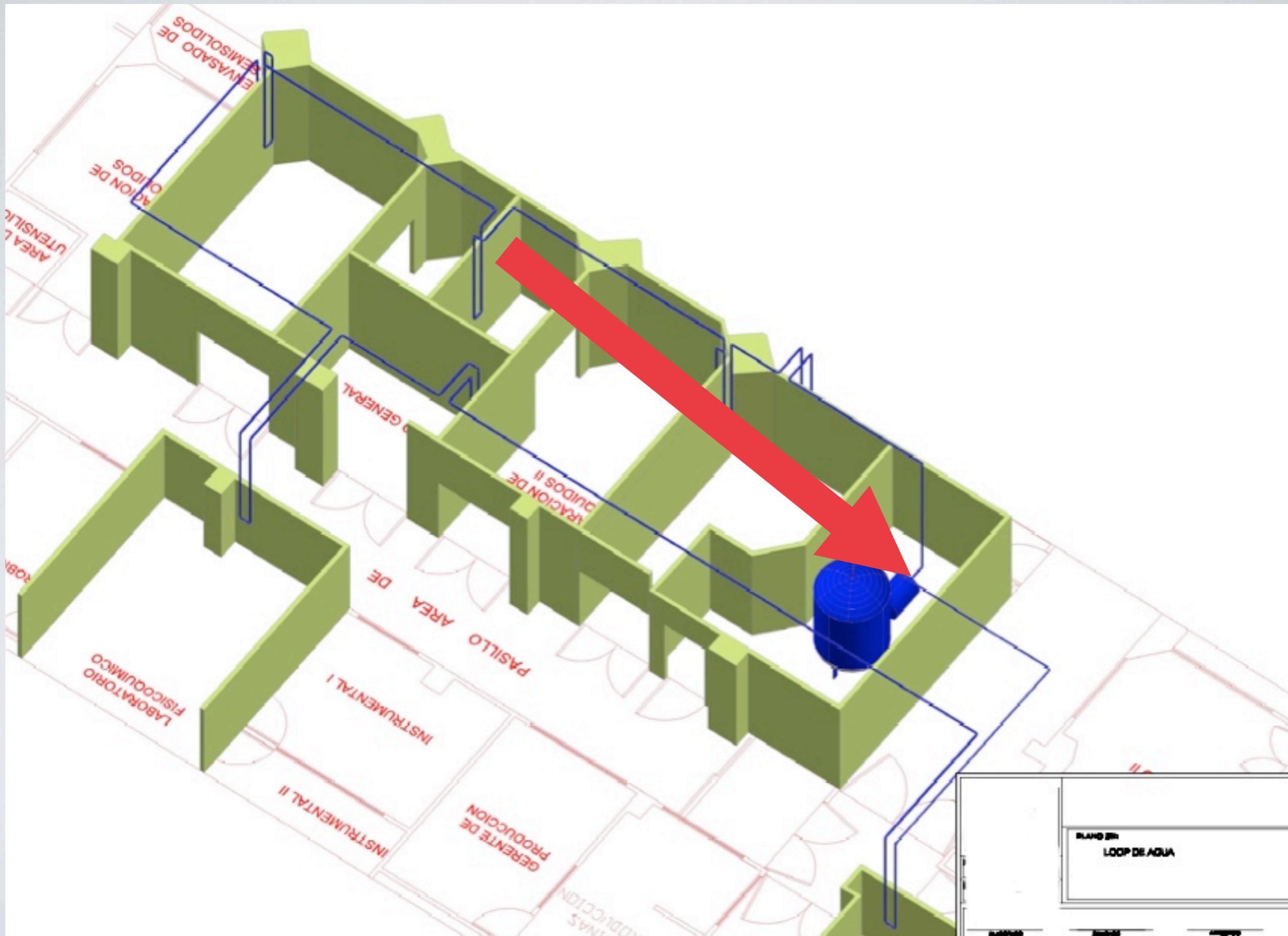


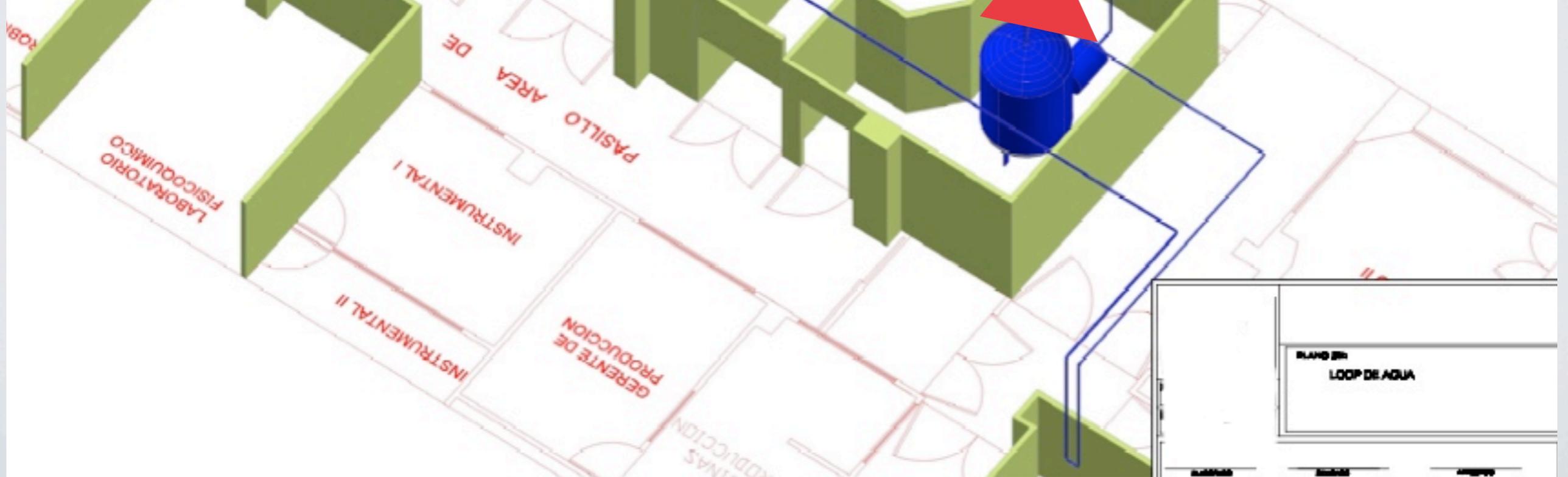


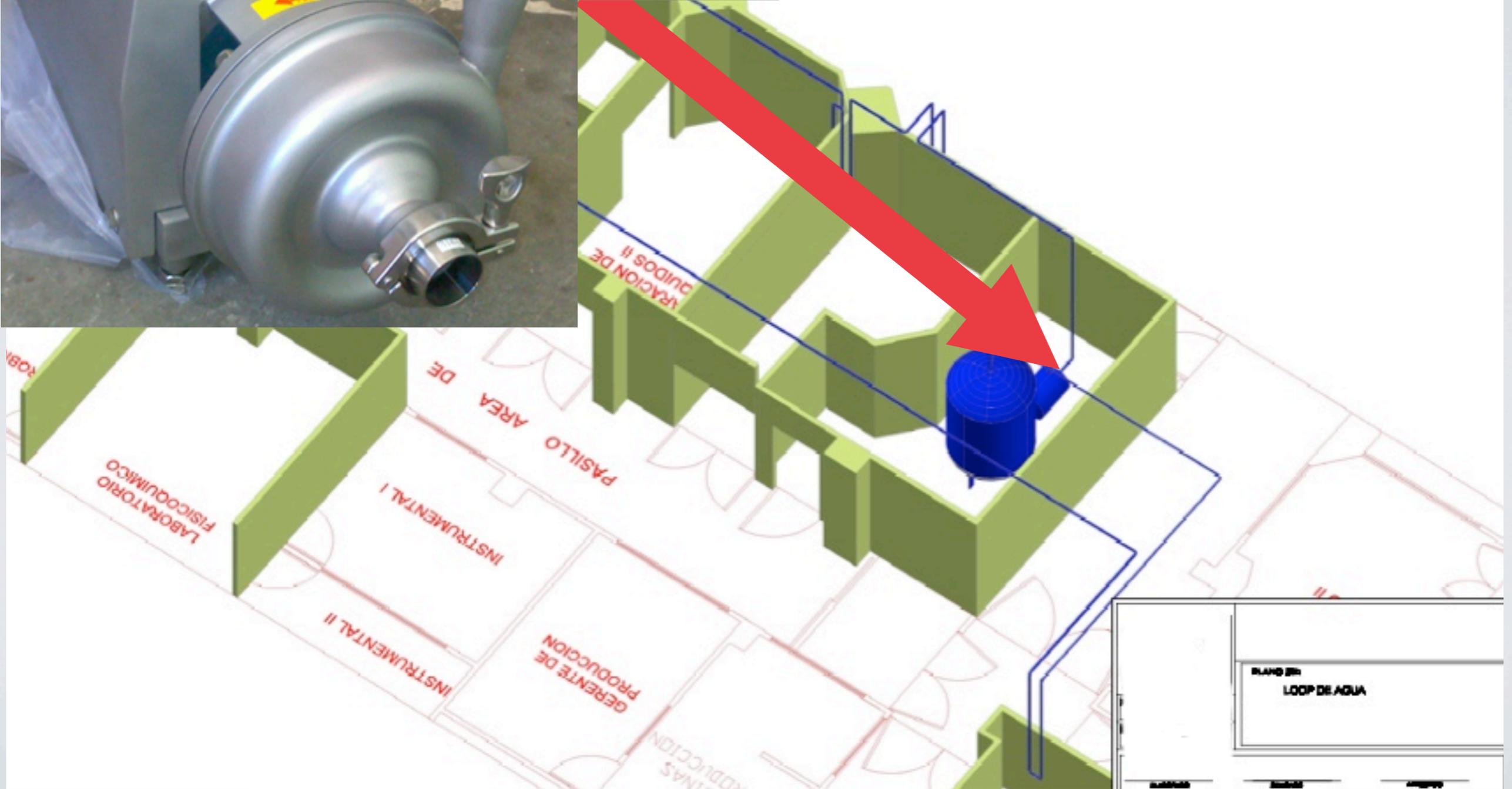
Bomba y manómetro

Sanitarios para Agua Purificada



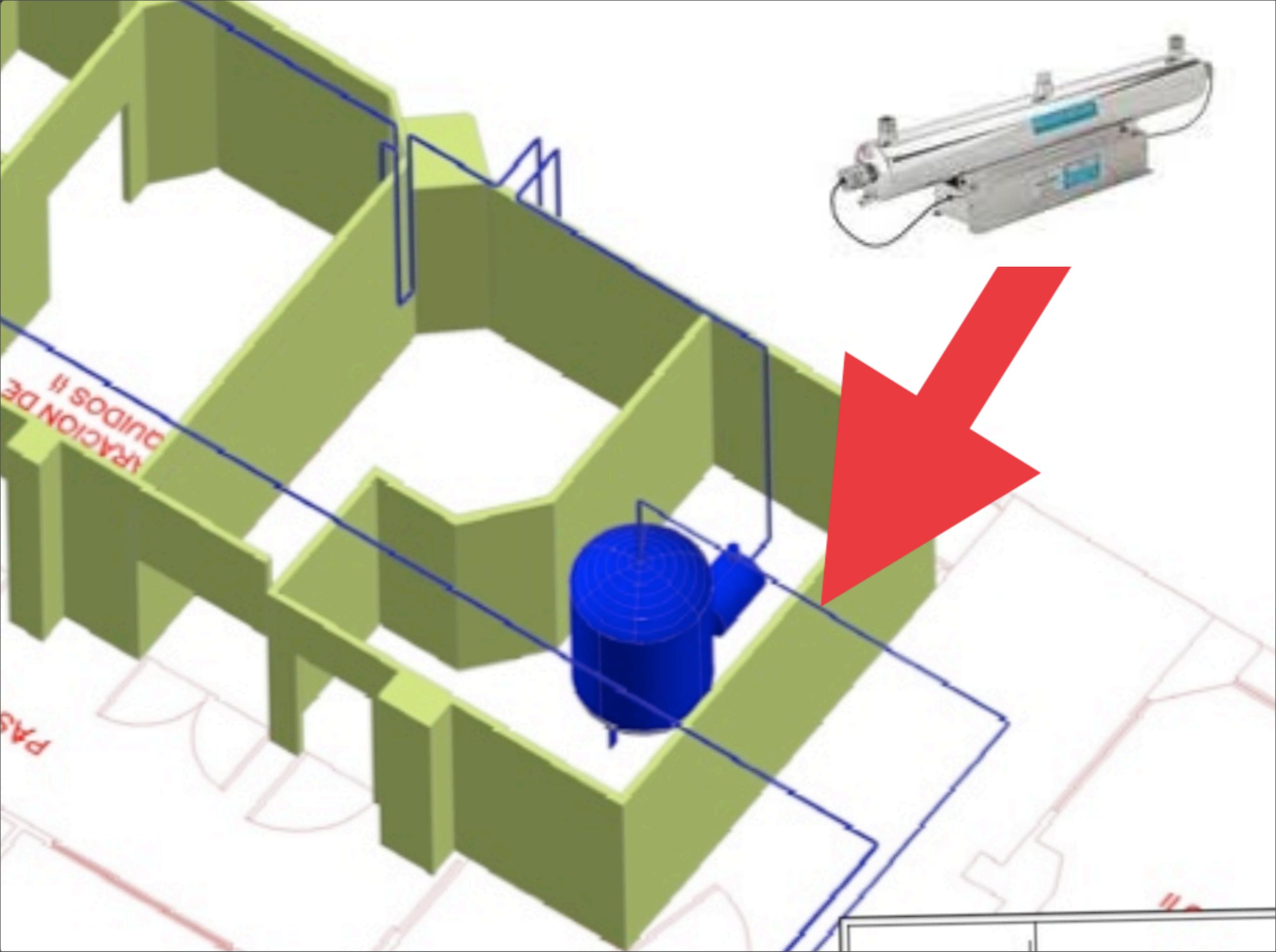






Lámpara uv

Sanitaria para Agua Purificada

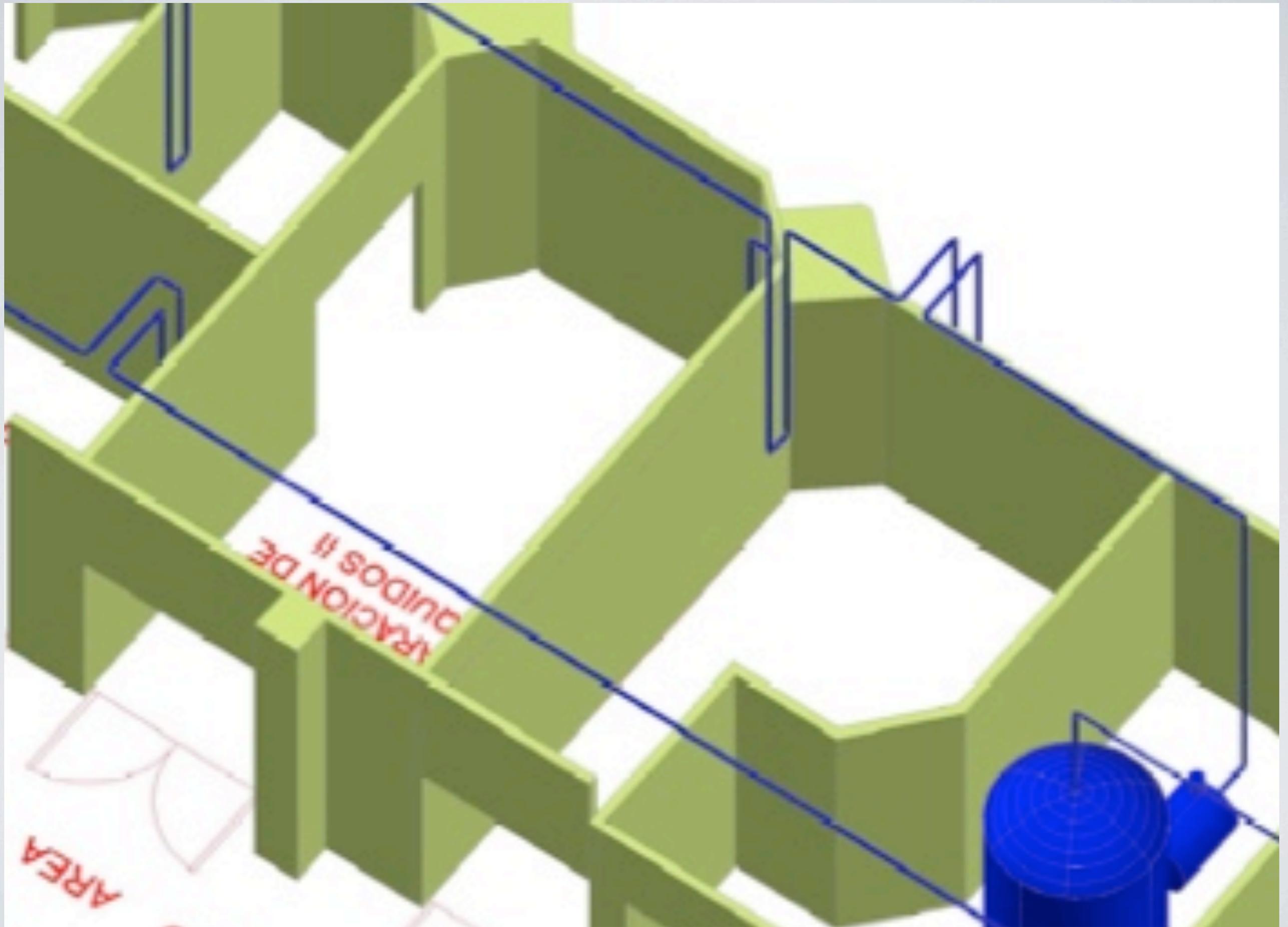


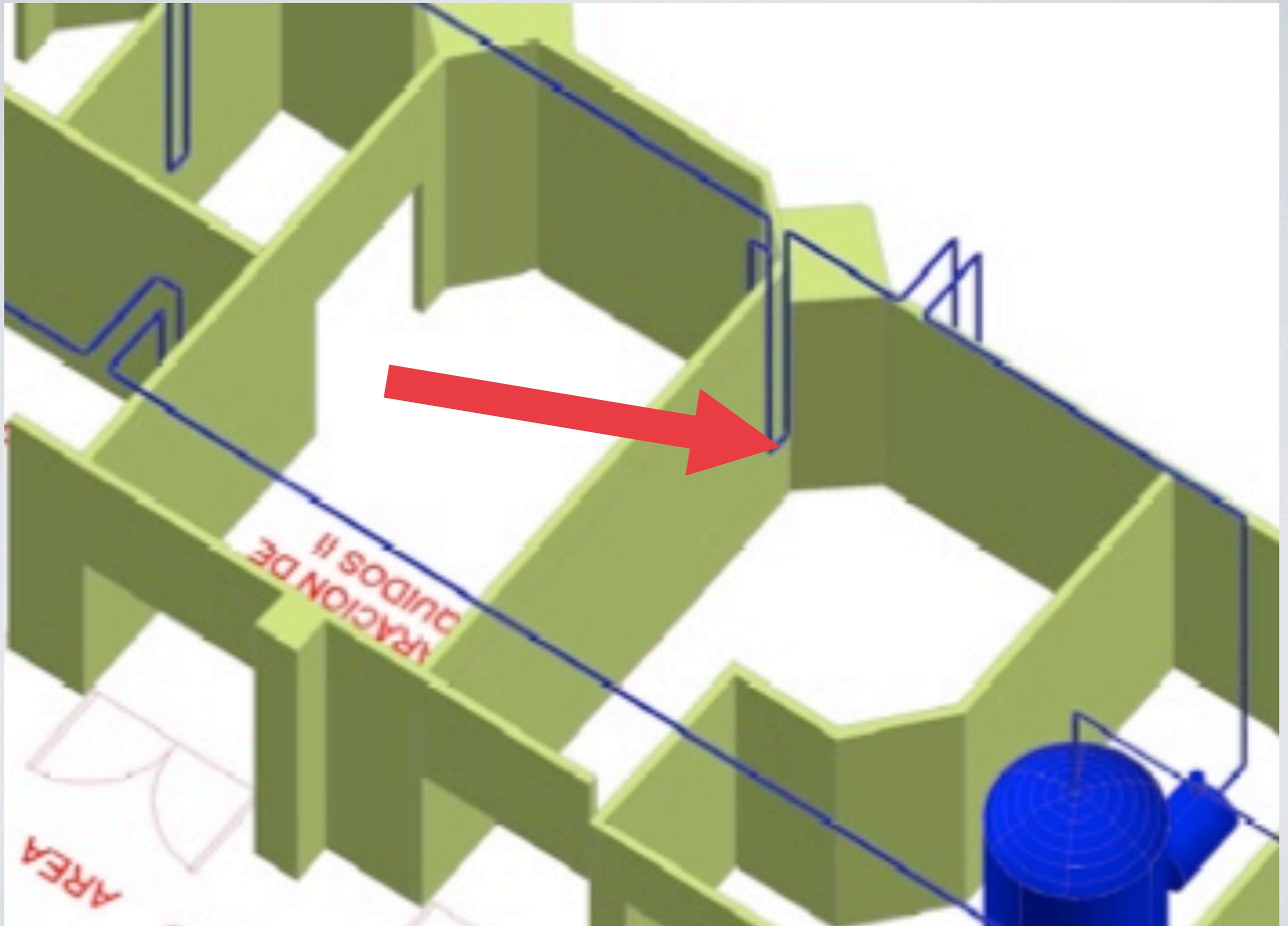
Tubería

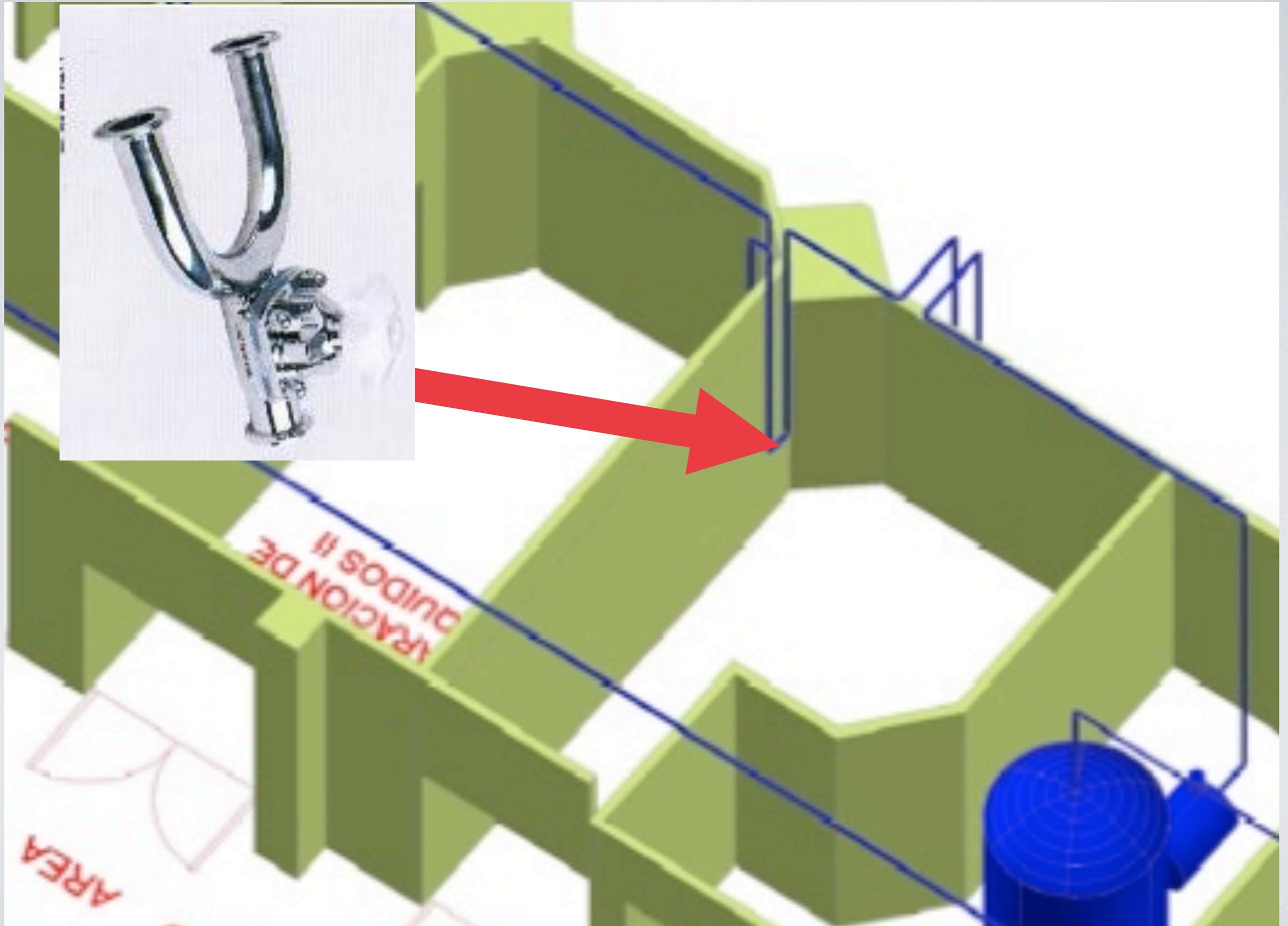
Sanitaria para Agua Purificada

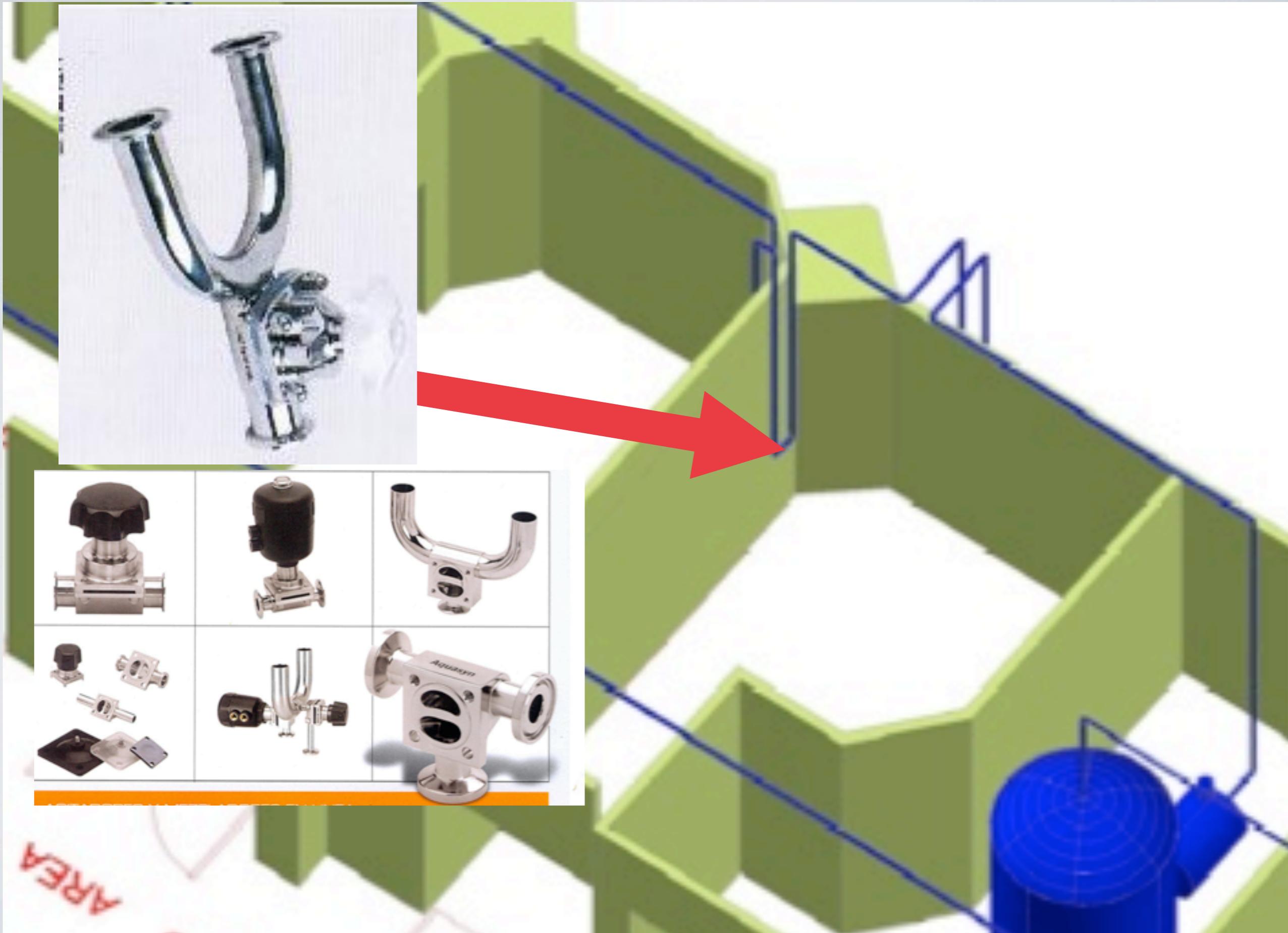
Puntos de uso o bajadas

Sanitaria para Agua Purificada





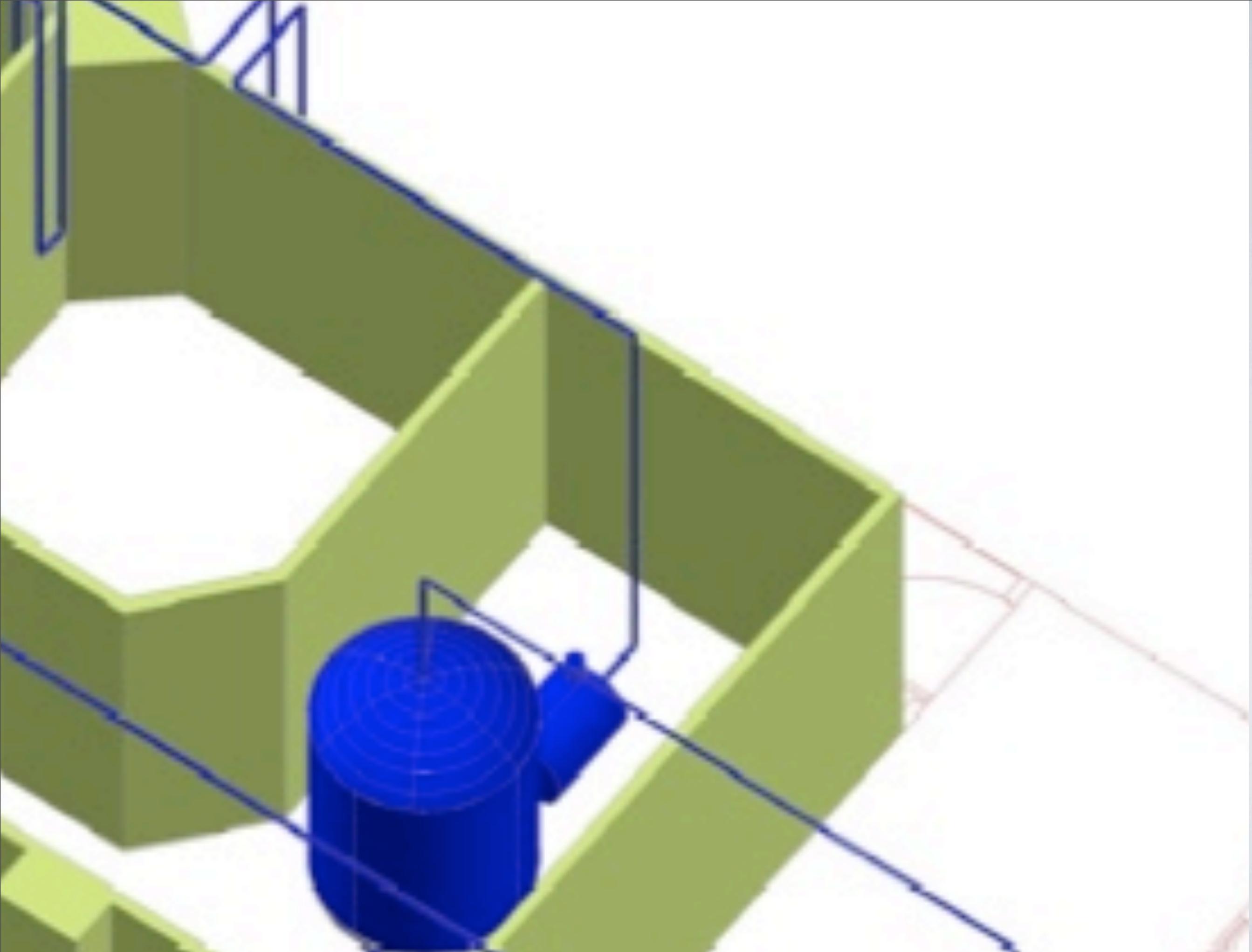


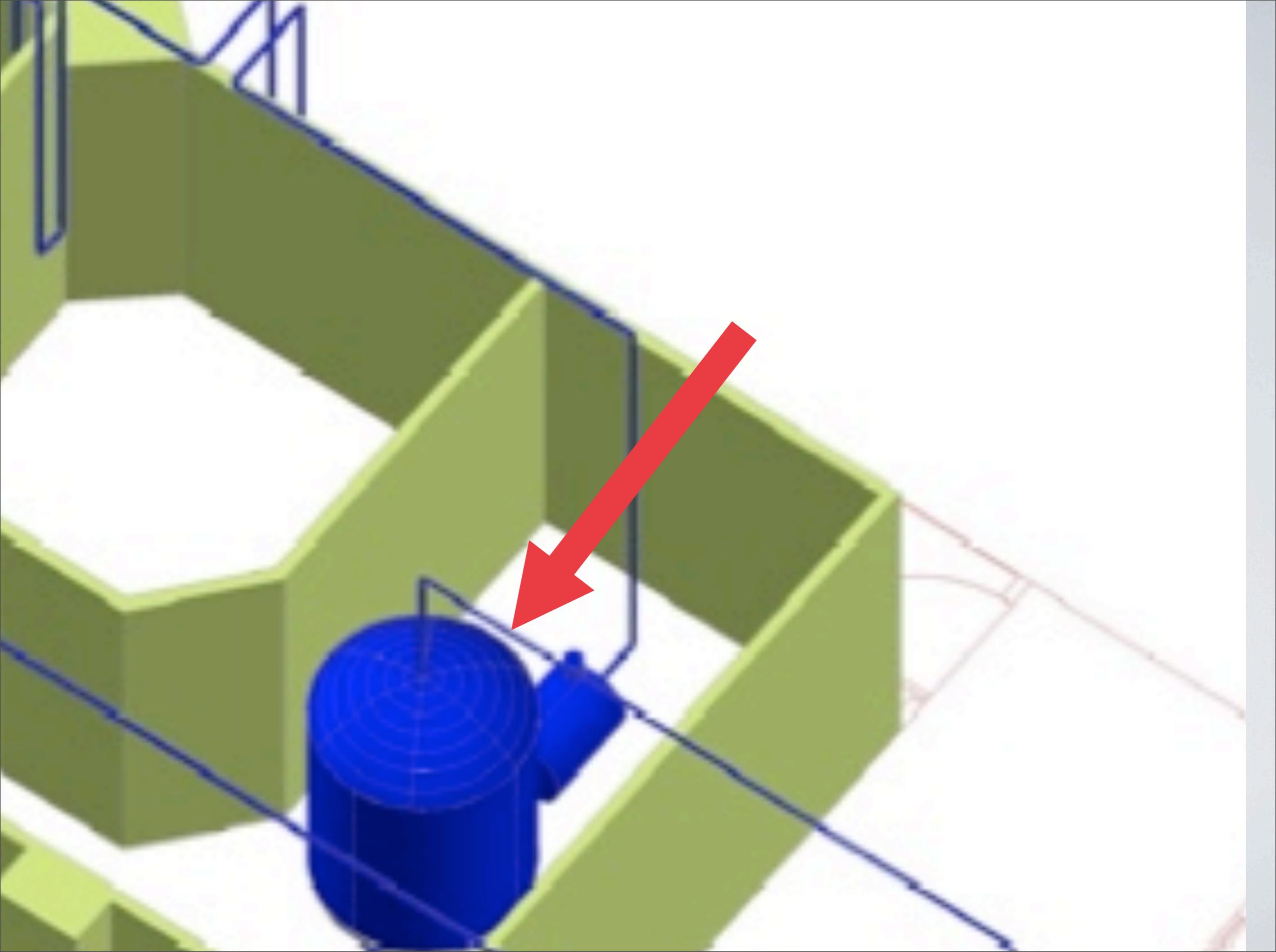


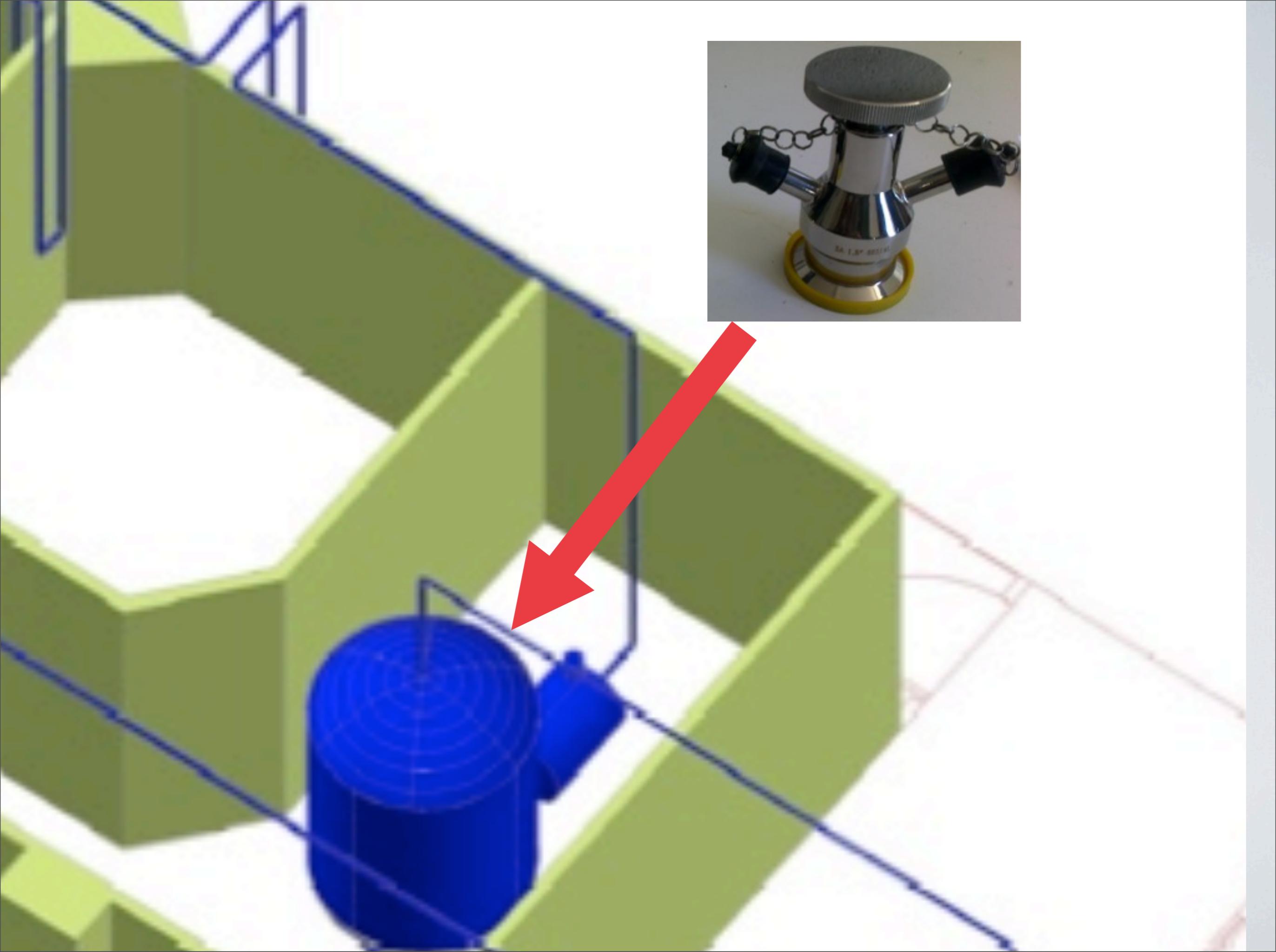
AREA

VÁLVULAS DE MUESTREO

Sanitaria para Agua Purificada







CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

OPERACIÓN

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BASICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BASICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BÁSICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BASICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
 - MUESTREO

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BASICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
 - MUESTREO
 - MANTENIMIENTO

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BÁSICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
 - MUESTREO
 - MANTENIMIENTO
 - ALERTAS MICROBIOLÓGICAS

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BÁSICOS DEL SISTEMA A CALIFICAR:
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA (EN TODOS SUS COMPONENTES).
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
 - MUESTREO
 - MANTENIMIENTO
 - ALERTAS MICROBIOLÓGICAS
 - CALIFICACIÓN DEL PERSONAL

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

DESEMPEÑO

Especificaciones Agua Purificada

| Especificación | Rango | Norma | Norma |
|---|-------------------------------|--------------|--------------|
| TOC | < 0.5 ppm | USP 34 | FEUM |
| Conductividad | < 1.3 $\mu\text{m}/\text{cm}$ | USP 34 | FEUM |
| pH | 5.0 - 7.0 | | FEUM |
| Microbiológico Identificar cepas | < 100 UFC/mL | USP 34 | FEUM |

Especificaciones Agua para Inyección

| Especificación | Rango | Norma | Norma |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------|-------|
| Endotoxinas | < 0.25 UE | USP 34 | FEUM |
| TOC | < 500 ppb | USP 34 | FEUM |
| Conductividad | < 1.3 $\mu\text{m}/\text{cm}$ | USP 34 | FEUM |
| pH | 5.0 - 7.0 | USP 34 | FEUM |
| Microbiológico Identificar cepas | < 10 UFC/100 mL | USP 34 | FEUM |

Guía de Verificación RTCA Capítulo 16:16.4:f

Se ha realizado la calificación de desempeño (performance) del sistema de agua (CD o PQ):

- Fase 1, Fase 2 y Fase 3?
- Validación Fase 1:
 - Están definidos los parámetros operacionales?
 - Están definidos los procedimientos de limpieza y sanitización; incluyendo sus frecuencias?
 - Cuentan con los registros de muestreo diario de cada punto de pre-tratamiento y de cada punto de uso, efectuado durante un período de 2 a 4 semanas?
 - Tienen los procedimientos escritos del sistema de agua?
 - Los resultados de estos registros demuestran que el sistema está controlado?
 - Disponen del informe resumen de la validación?
 - Los componentes del sistema se encuentran en buen estado?

Guía de Verificación RTCA Capítulo 16:16.4:f

- Validación Fase 2:
 - Cuentan con los registros de muestreo diario de cada punto de pre-tratamiento y de cada punto de uso, efectuado durante las siguientes 4 a 5 semanas después de cumplida la Fase 1?
 - Los resultados de estos registros demuestran que el sistema está controlado (cumple con los parámetros definidos en las especificaciones respecto de la calidad de agua y cumple con los parámetros del sistema de agua)?
 - Disponen de los informes que resumen los resultados de las fases 1 y 2 de la validación?

Guía de Verificación RTCA Capítulo 16:16.4:f

- Validación Fase 3:
 - Cuentan con los registros de muestreo semanal de todos los puntos de uso correspondientes a un período de un año?
 - Los resultados de estos registros demuestran que el sistema está controlado?
 - Disponen del informe resumen de la validación?
 - Los componentes del sistema se encuentran en buen estado?

BIBLIOGRAFÍA



WHO Technical Report Series
929

WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Thirty-ninth report

ANEXO 3



World Health Organization
Geneva

IDEA PRINCIPAL DEL AGUA

“EL AGUA ES LA
PRINCIPAL MATERIA
PRIMA.

LA CONSISTENCIA DE
SU CALIDAD DEPENDE
DE LA VALIDACIÓN
DEL SISTEMA.

EN TIEMPO ES LA MÁS
LARGA VALIDACIÓN”



4/6: CUARTO TEMA: VALIDACIÓN AIRE

RTCA: CAPITULO 16



INFORME OMS 40: ANEXO 2

INFORME 45: ANEXO 5

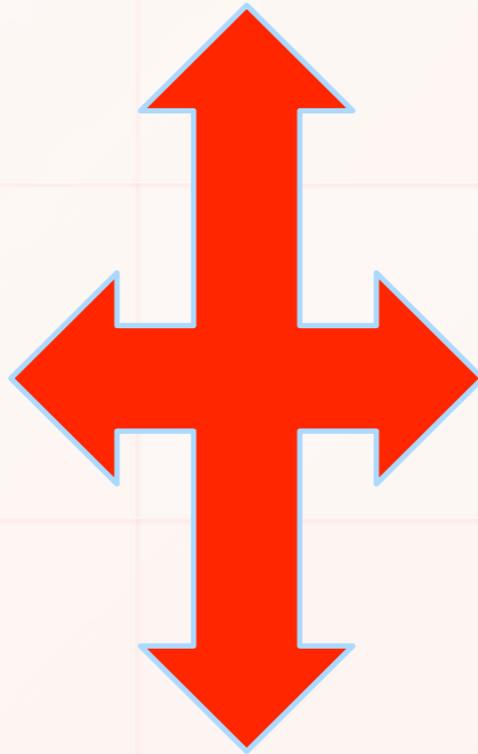
VALIDACIÓN DEL SISTEMA HVAC



BASADO EN GUIA DE BPM RTCA E INFORMES 40 (Anexo 2) y 45 (Anexo 5), OMS

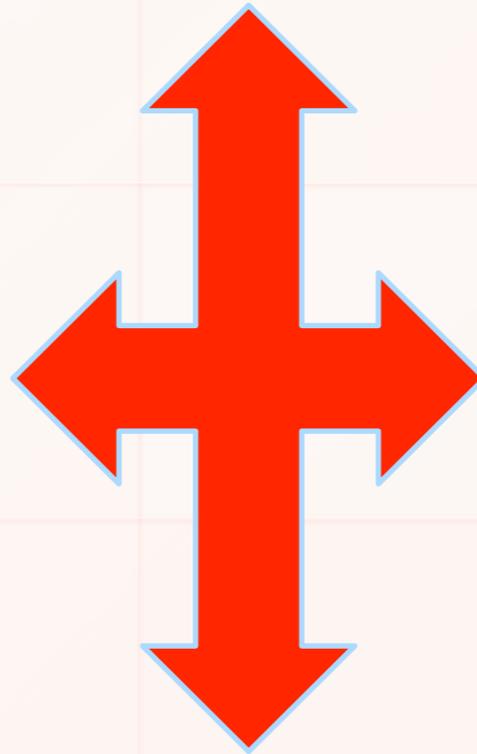
HVAC

HVAC



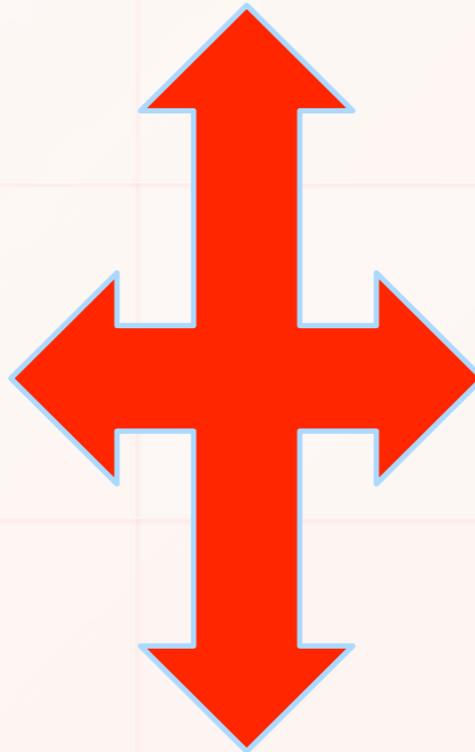
HVAC

**ESTERILES
RTCA BPM, ANEXO
A. E INFORME 44,
ANEXO 4, INFORME
45, ANEXO 6**



HVAC

**ESTERILES
RTCA BPM, ANEXO
A. E INFORME 44,
ANEXO 4, INFORME
45, ANEXO 6**



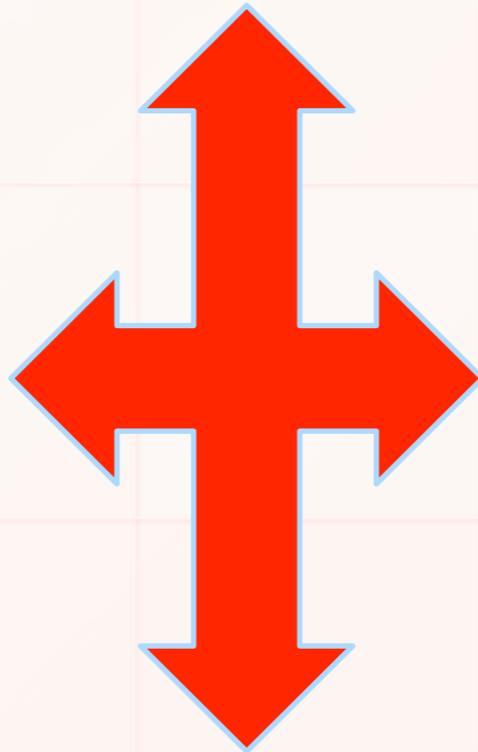
**SOLIDOS NO
ESTÉRILES INFORME
40 ANEXO 2 y 45
ANEXO 5**

HVAC

**ESTERILES
RTCA BPM, ANEXO
A. E INFORME 44,
ANEXO 4, INFORME
45, ANEXO 6**

**SOLIDOS NO
ESTÉRILES INFORME
40 ANEXO 2 y 45
ANEXO 5**

**LIQUIDOS Y SEMISOLIDOS
NO ESTÉRILES, NO
NORMADO
ESPECIFICAMENTE**

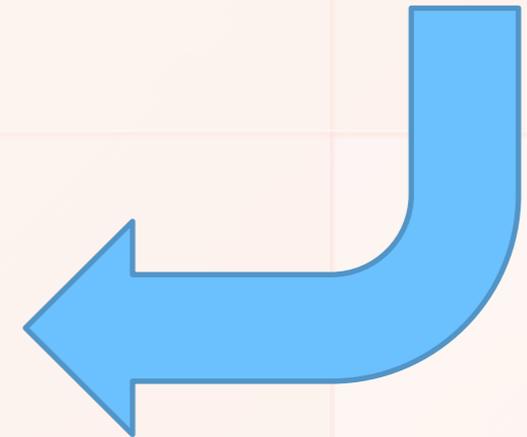
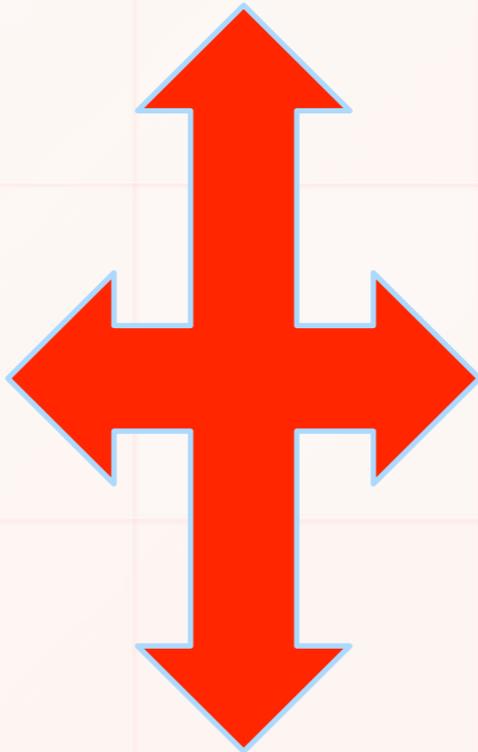


HVAC

**ESTERILES
RTCA BPM, ANEXO
A. E INFORME 44,
ANEXO 4, INFORME
45, ANEXO 6**

**SOLIDOS NO
ESTÉRILES INFORME
40 ANEXO 2 y 45
ANEXO 5**

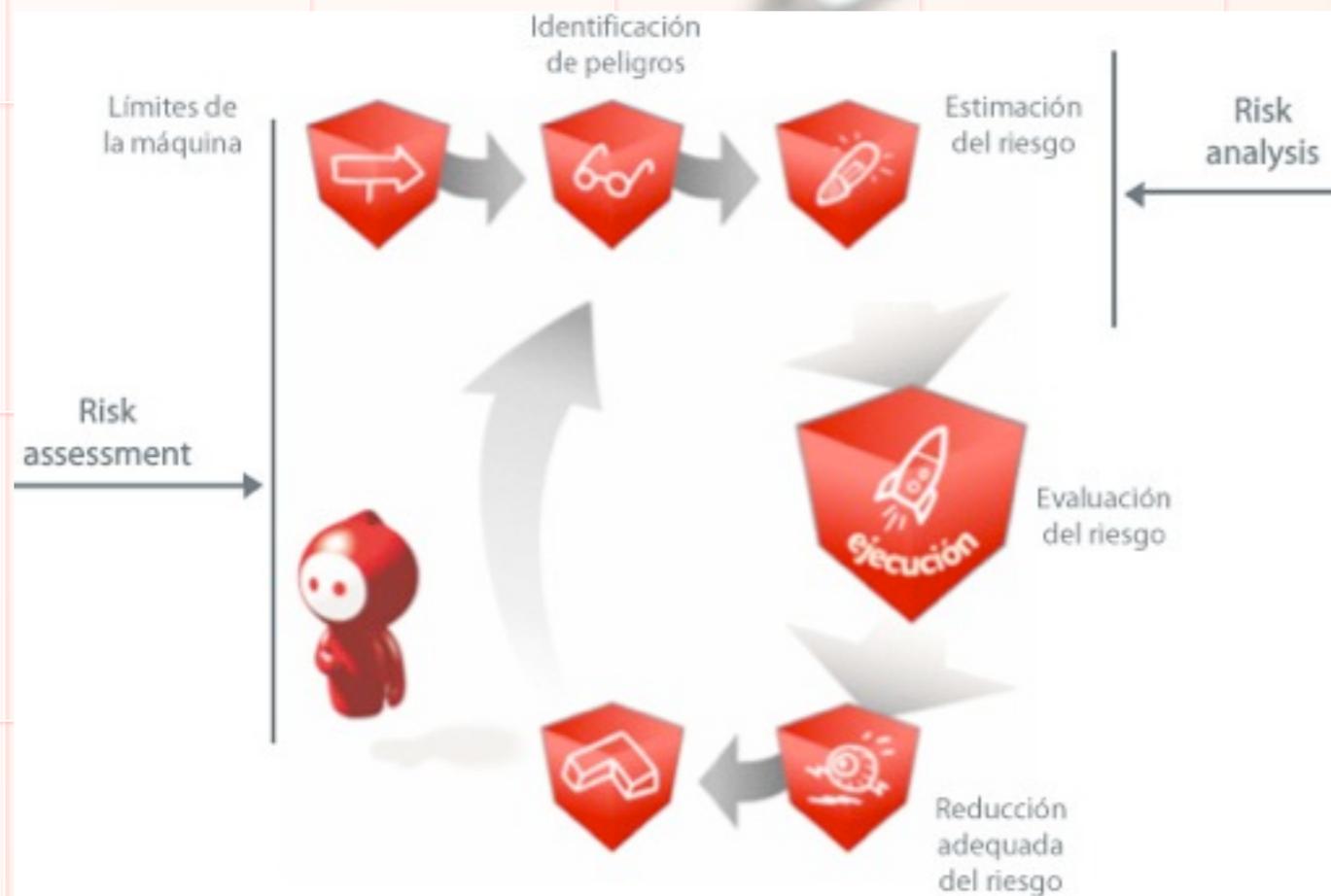
**LIQUIDOS Y SEMISOLIDOS
NO ESTÉRILES, NO
NORMADO
ESPECIFICAMENTE**



3 CRITERIOS PARA EL HVAC



VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE HVAC



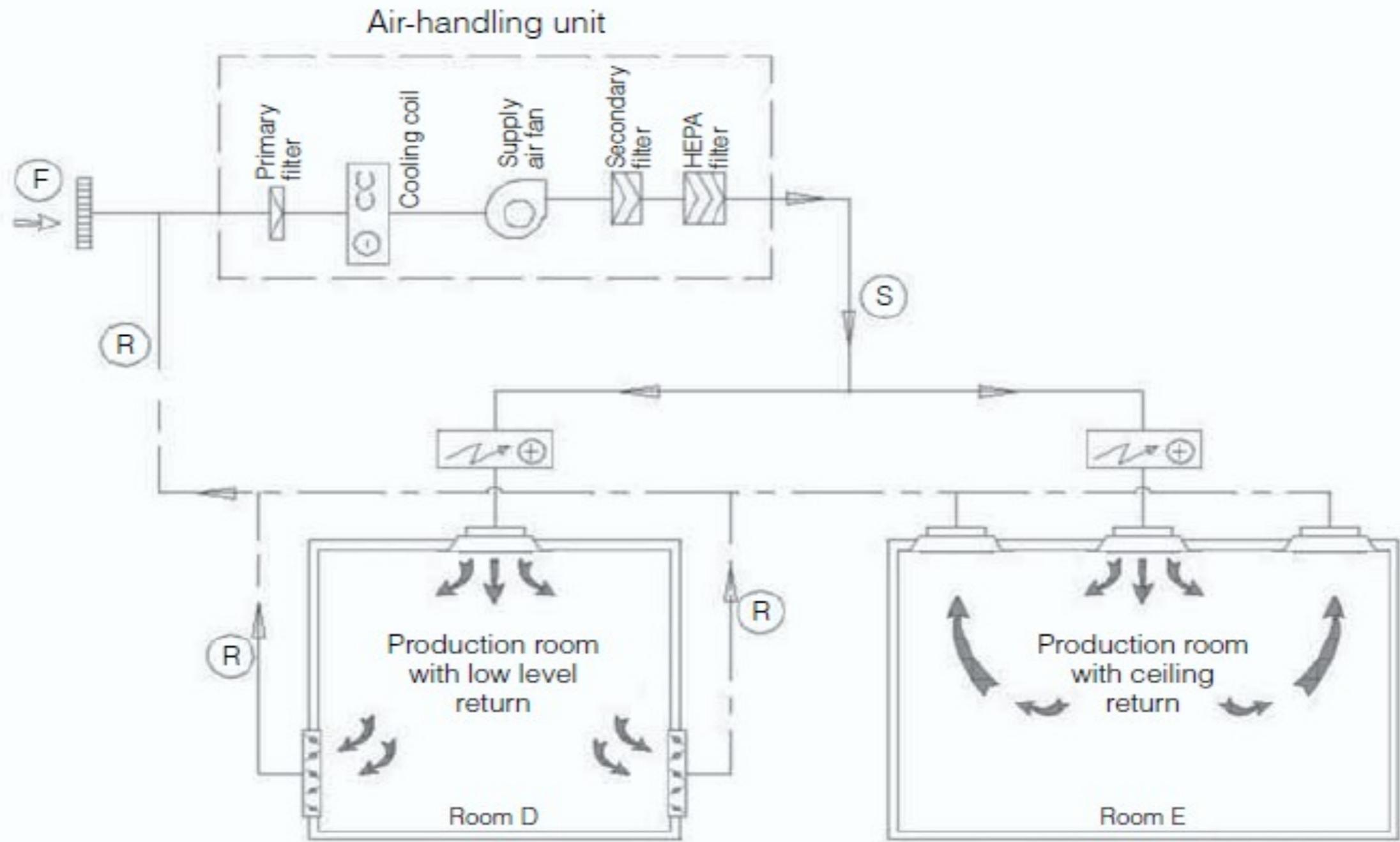
**GUIA DE BPM'S, CAPITULO 16,
INCISO 16.4, PUNTO G**

CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN



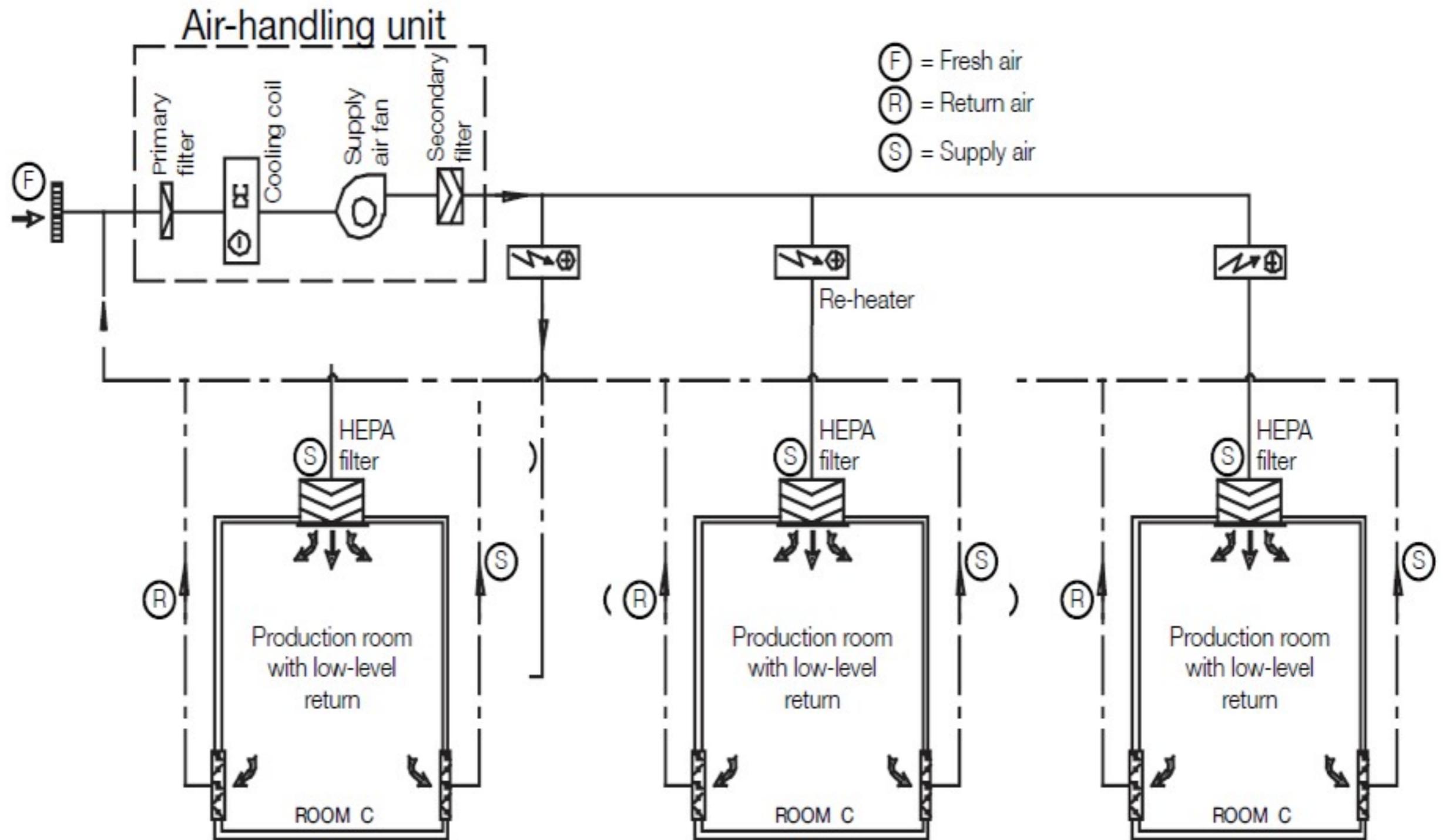
Sistema con filtro HEPA en la manejadora

Air-handling system with high-efficiency particulate air filters in air-handling unit

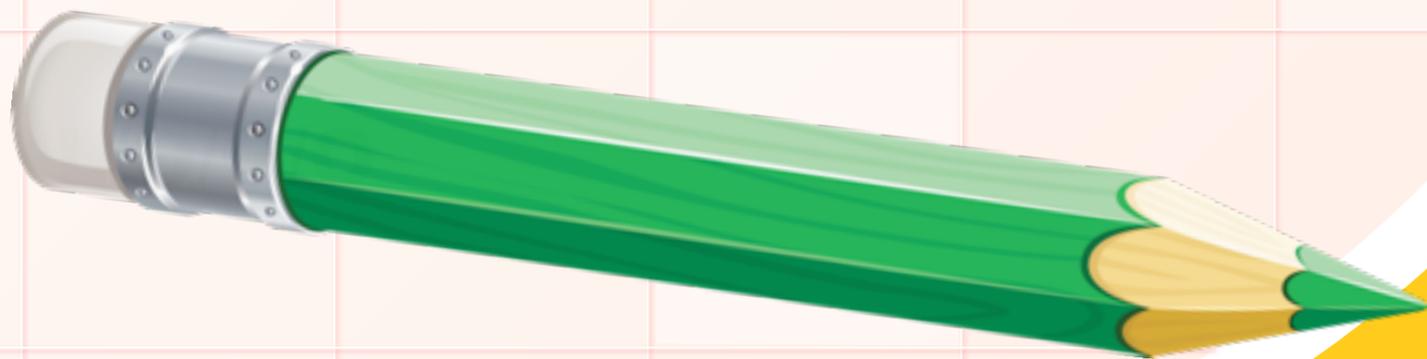


HEPA, high-efficiency particulate air

Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN Y DESEMPEÑO



CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN

- PROCEDIMIENTOS BÁSICOS DEL SISTEMA
 - OPERACIÓN DEL SISTEMA
 - LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
 - MUESTREO
 - MANTENIMIENTO
 - PRUEBAS ESPECIALES

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN PRUEBAS ESPECIALES

El **PROTOCOLO** incluye lo siguiente:

- Tipo de flujo
- Diferencial de presión sobre el filtro
- Diferencial de presión del área
- Velocidad/ Uniformidad del flujo del aire
- Volumen/ Velocidad del flujo de aire
- Paralelismo
- Patrón del flujo de aire
- Tiempo de recuperación
- Integridad de filtros
- Clasificación del área (partículas transportadas por el aire)
- Temperatura y Humedad
- Recuento microbiano
- Procedimientos: Operación, recolección de muestras, limpieza y sanitización y mantenimiento del sistema.
- Sistemas de Alertas y Alarmas

TIPO Y PATRÓN DE FLUJO: generador de humo

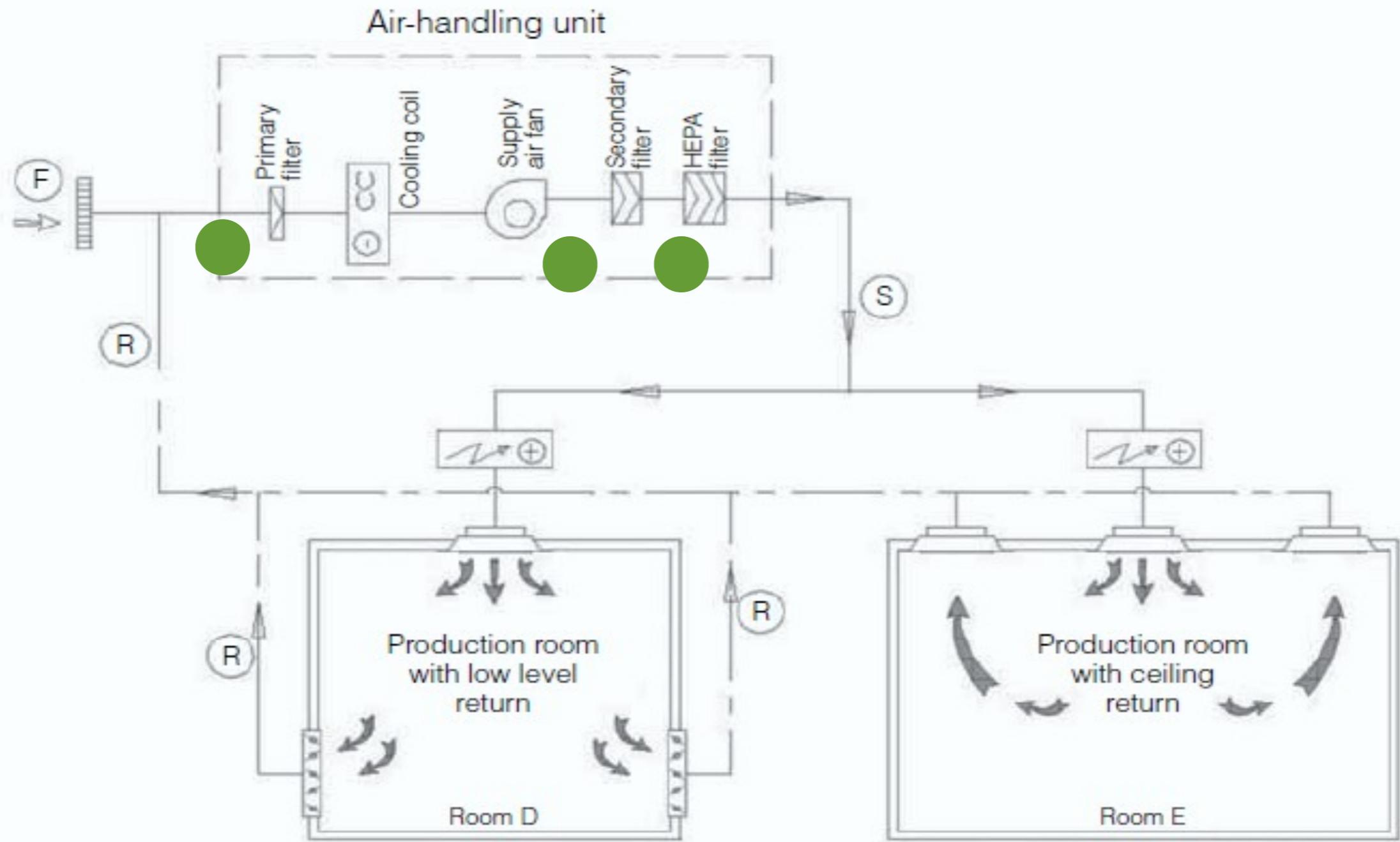


Tipo y patrón de flujo



Sistema con filtro HEPA en la manejadora MANOMETROS

Air-handling system with high-efficiency particulate air filters in air-handling unit



HEPA, high-efficiency particulate air

Diferencial de Presión sobre el filtro.



Diferencial de Presión del Área: manómetro



Velocidad y uniformidad del aire: anemómetro



Volúmen y Velocidad del aire: Balómetro.

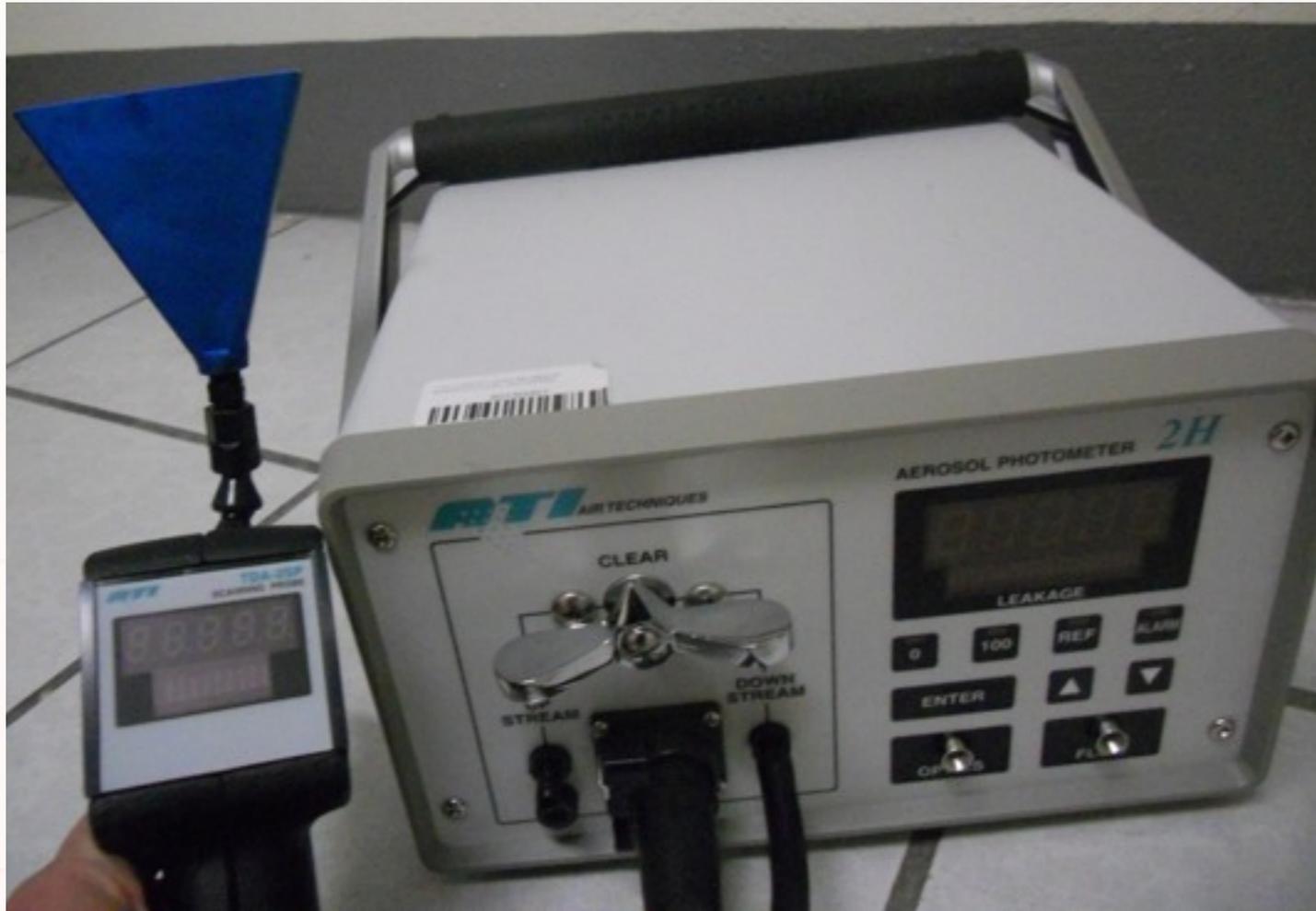


PARALELISMO ó LAMINARIDAD: para flujos laminares

Recobro y conteo de partículas, clasificación de aire: contador de partículas NO VIABLES

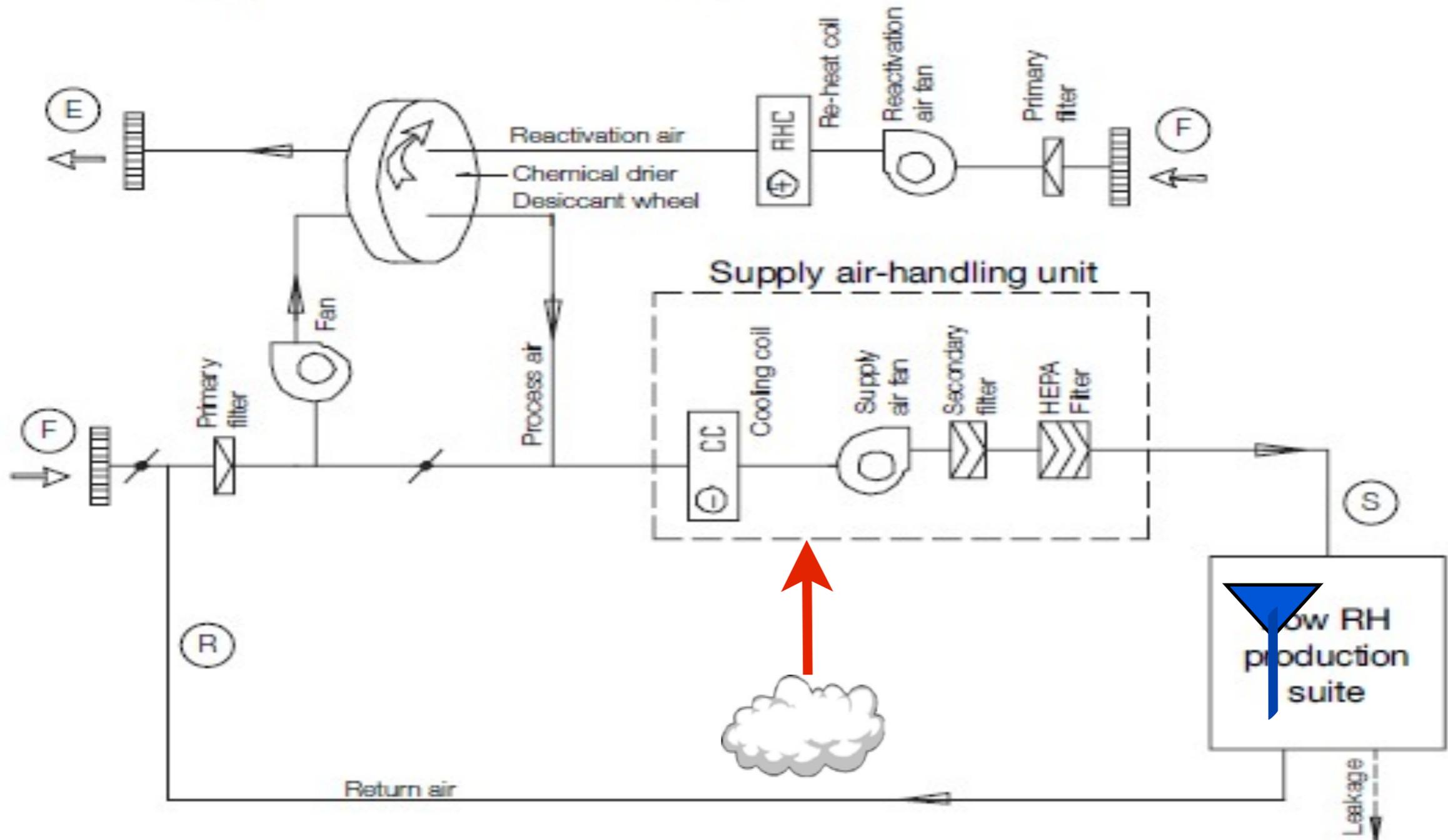


Integridad de filtros: Emery y fotómetro



Sistema con secador químico

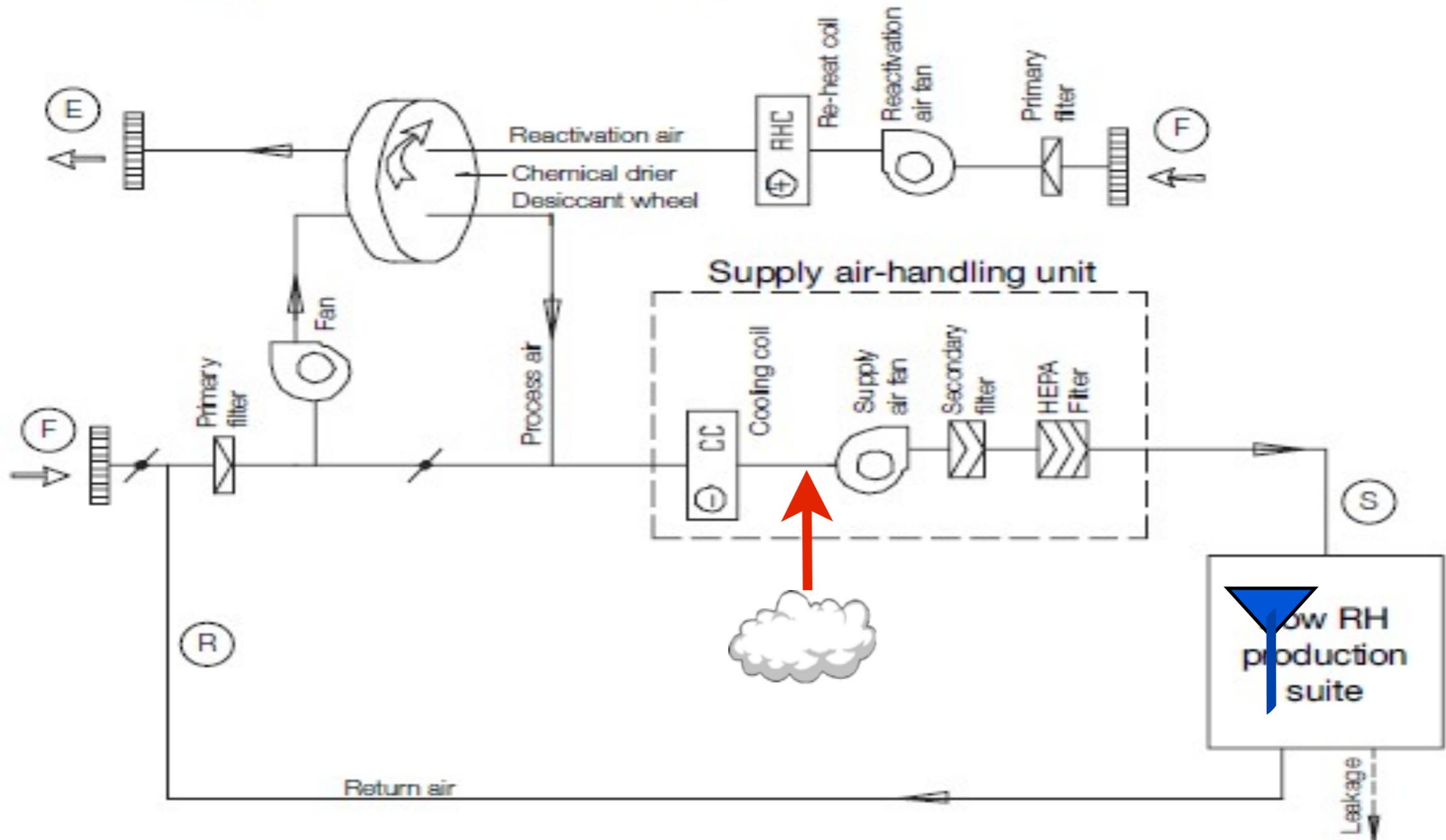
Air-handling system with chemical drying



HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Sistema con secador químico

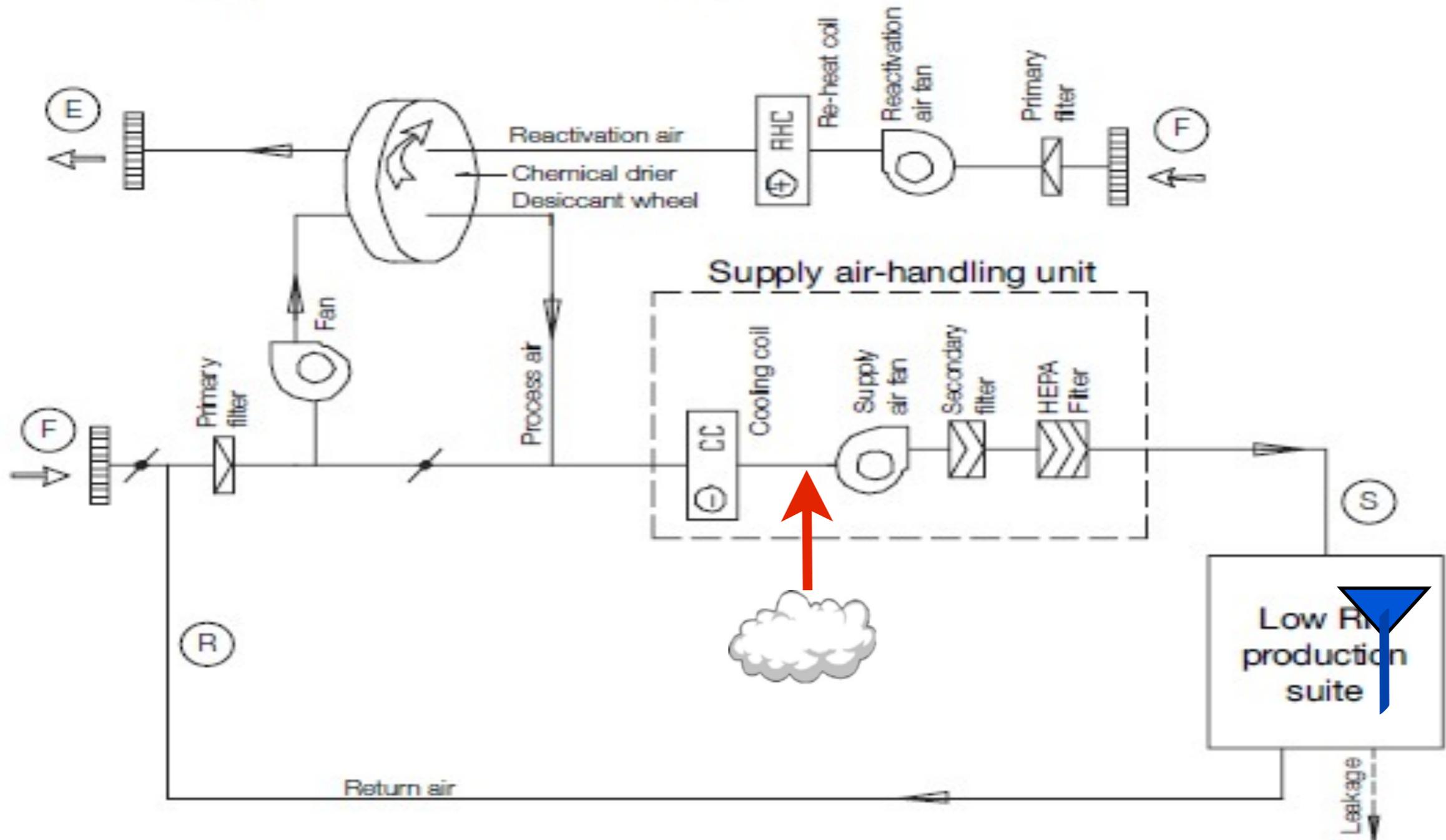
Air-handling system with chemical drying



HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Sistema con secador químico

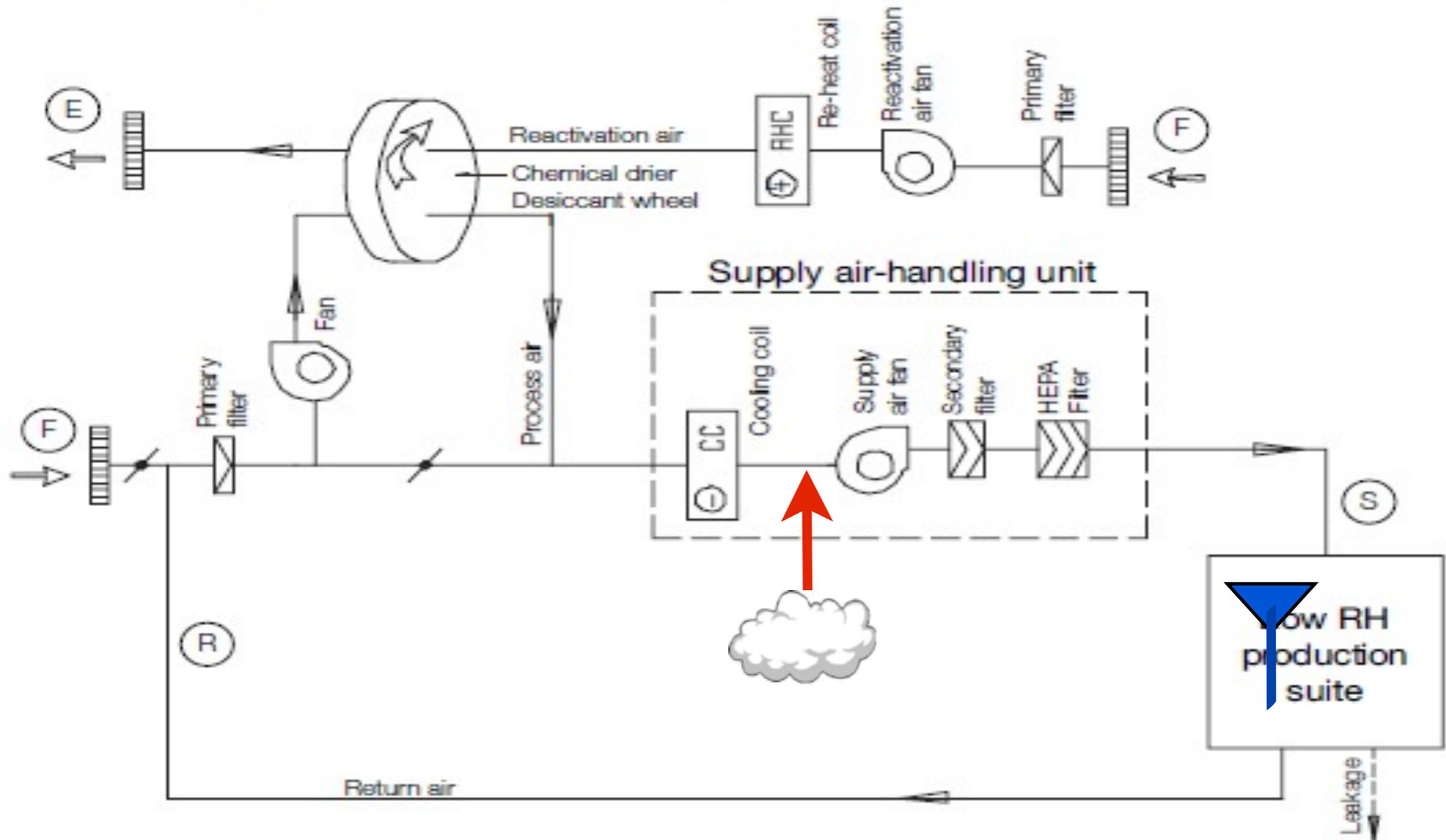
Air-handling system with chemical drying



HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Sistema con secador químico

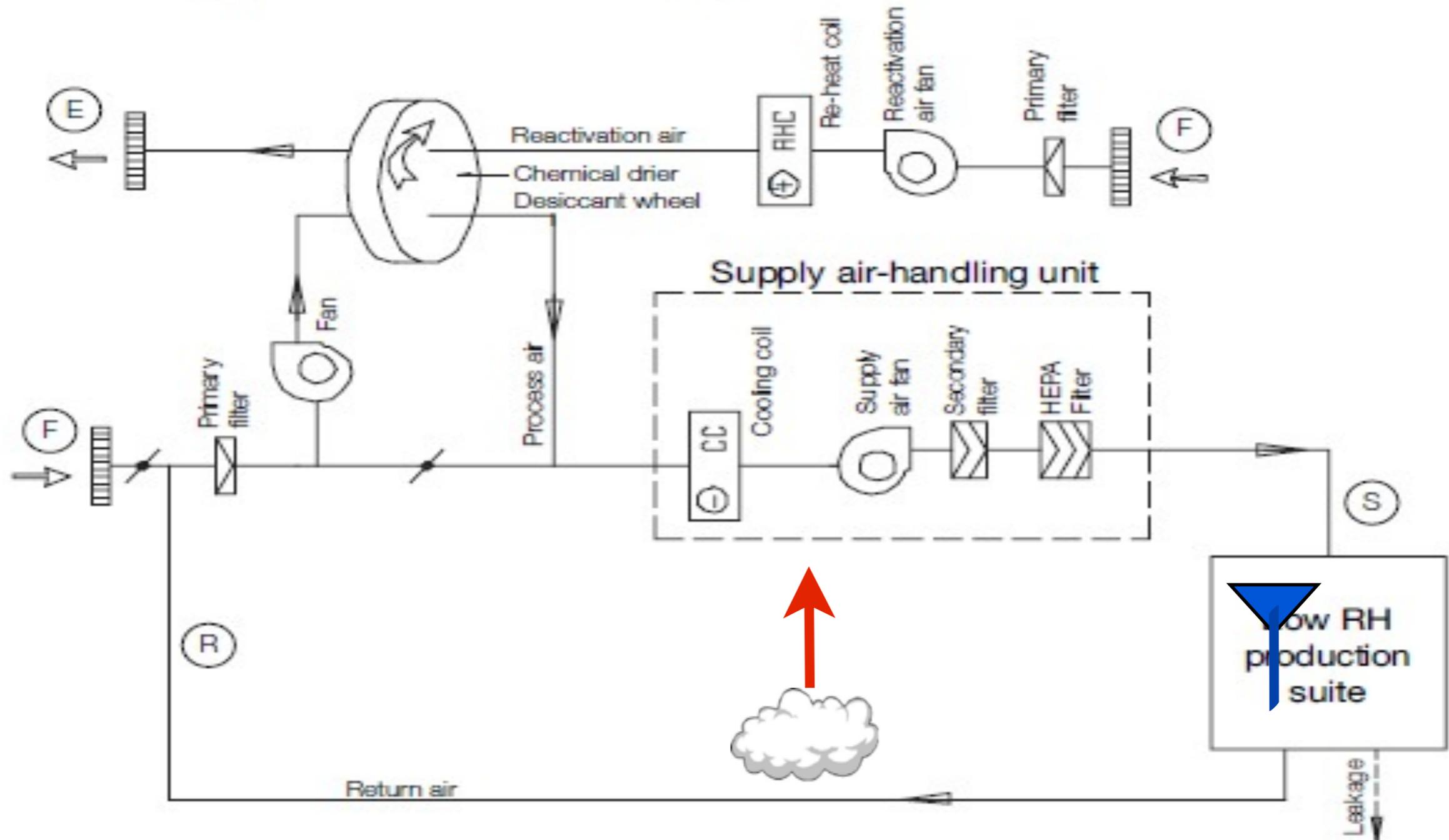
Air-handling system with chemical drying



HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Sistema con secador químico

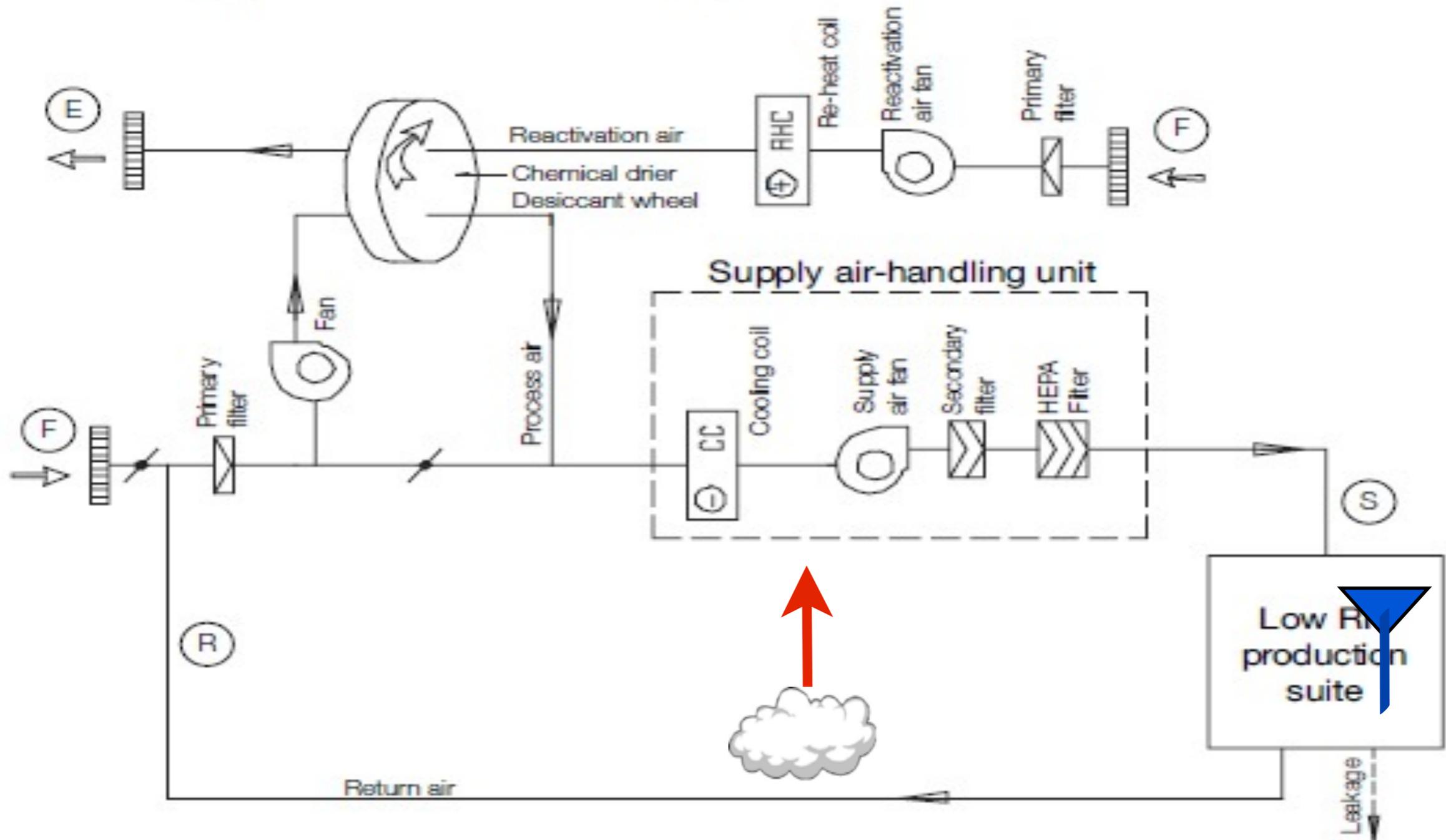
Air-handling system with chemical drying



HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Sistema con secador químico

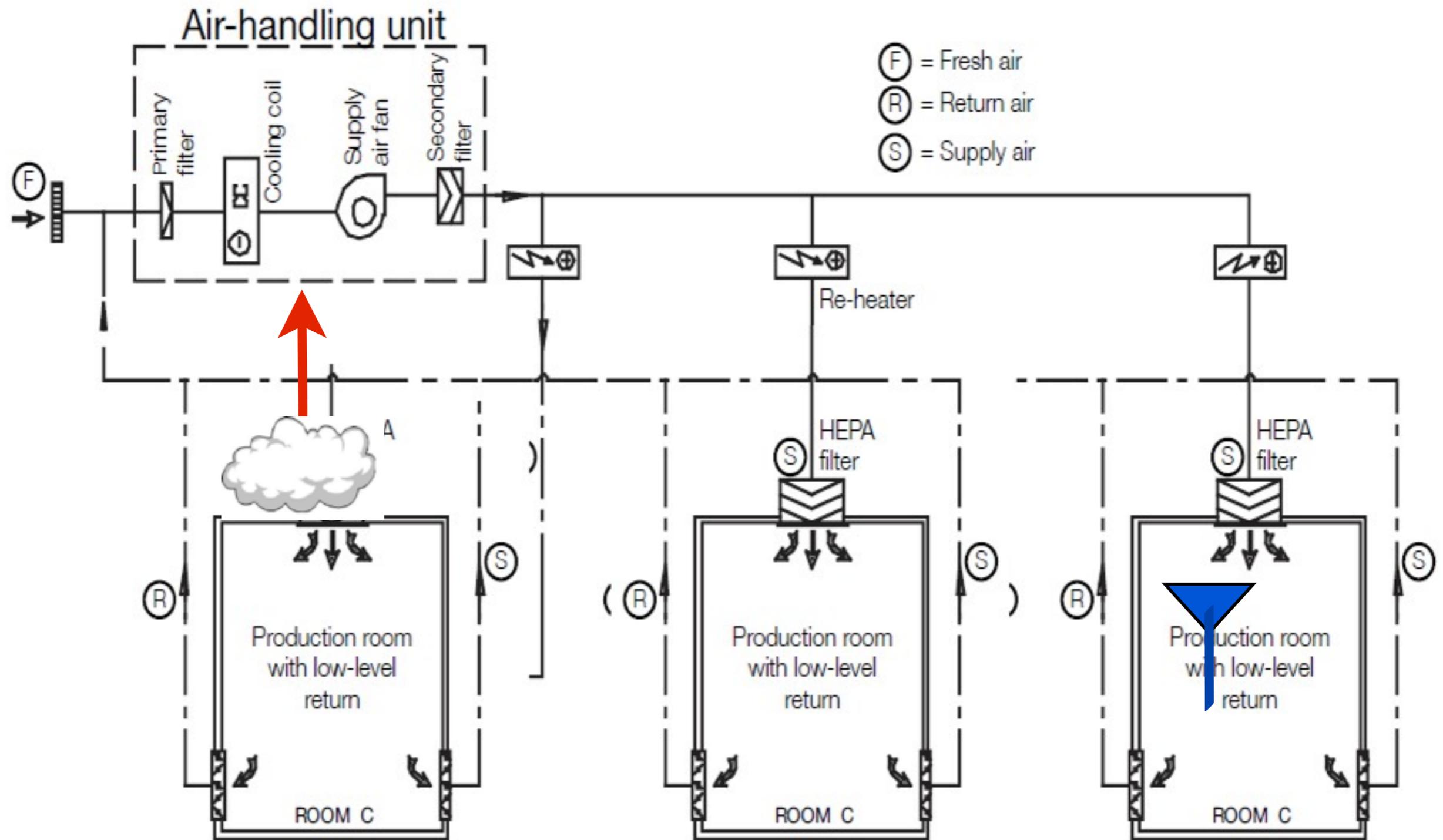
Air-handling system with chemical drying



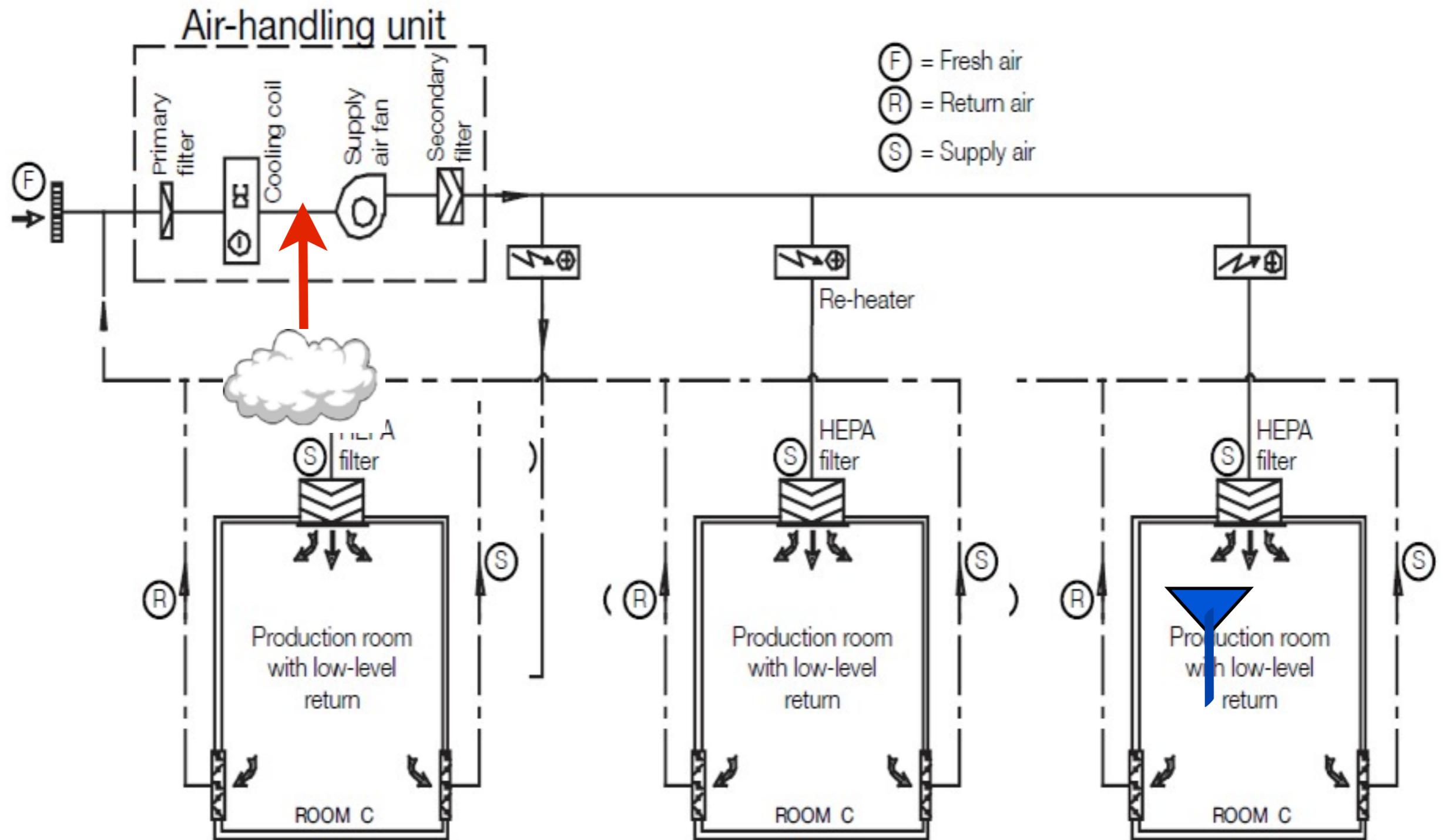
HEPA, high-efficiency particulate air; RH, relative humidity.

Integridad de filtro hepa en manejadora: Prueba Emery

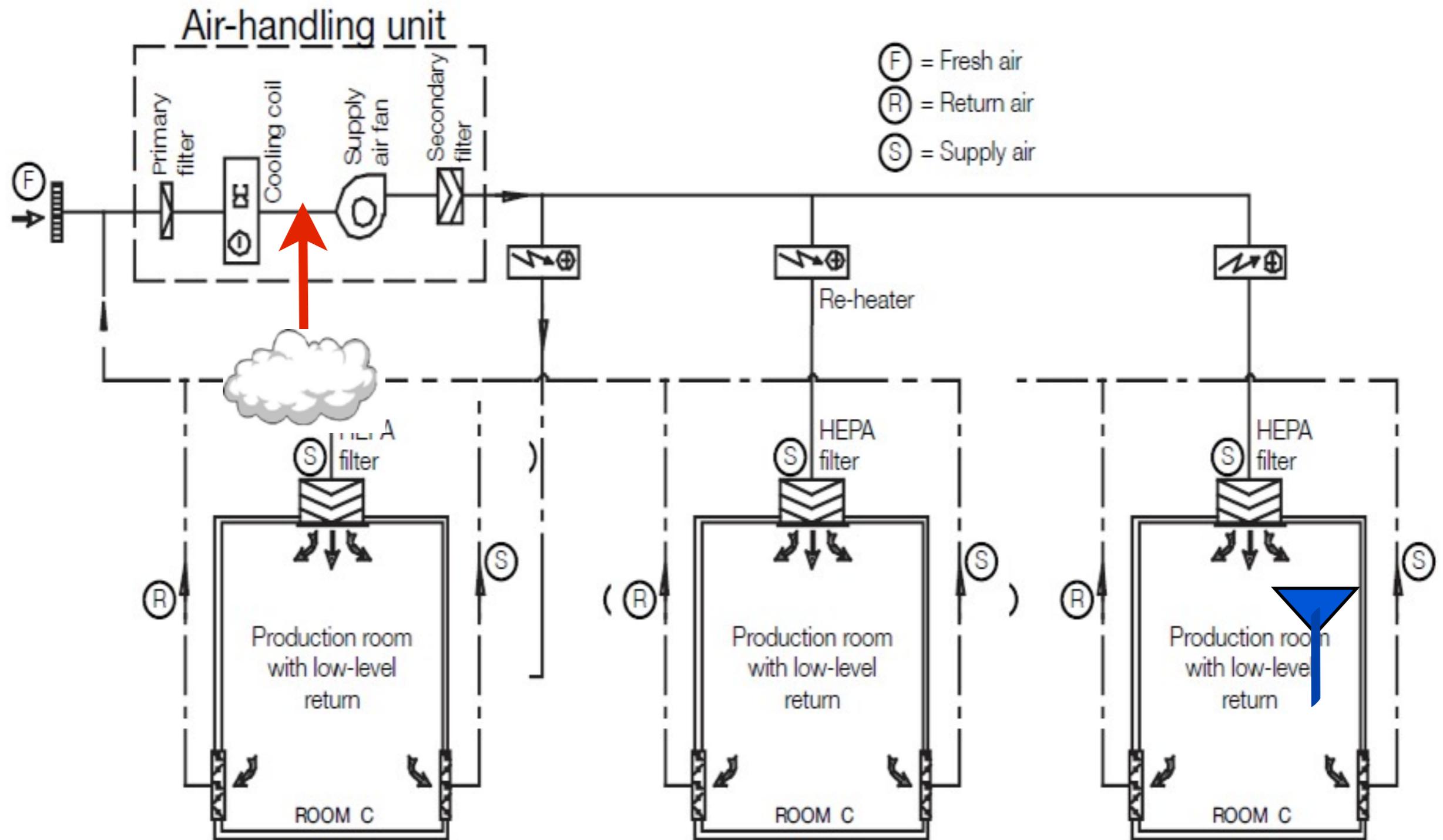
Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



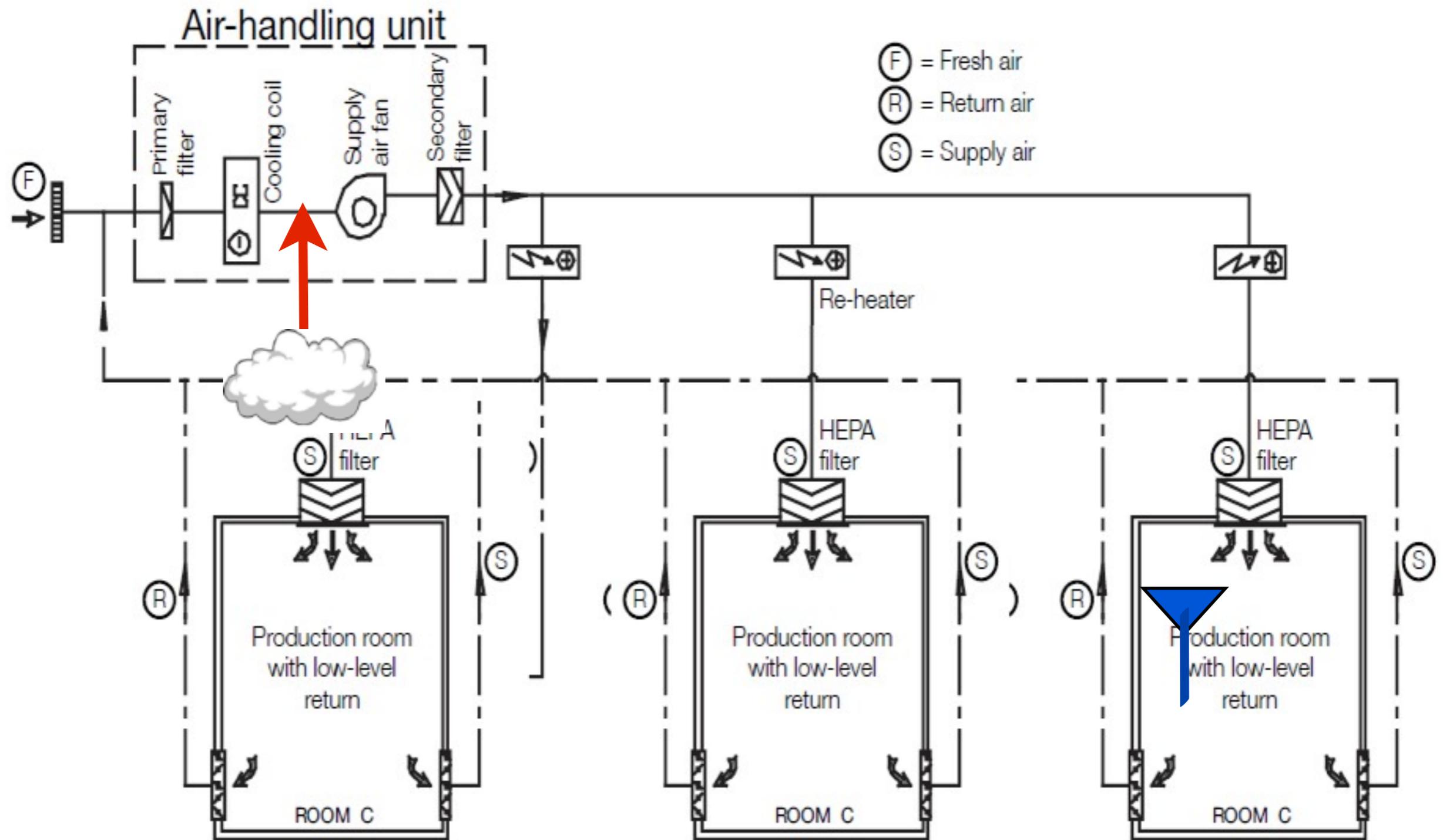
Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



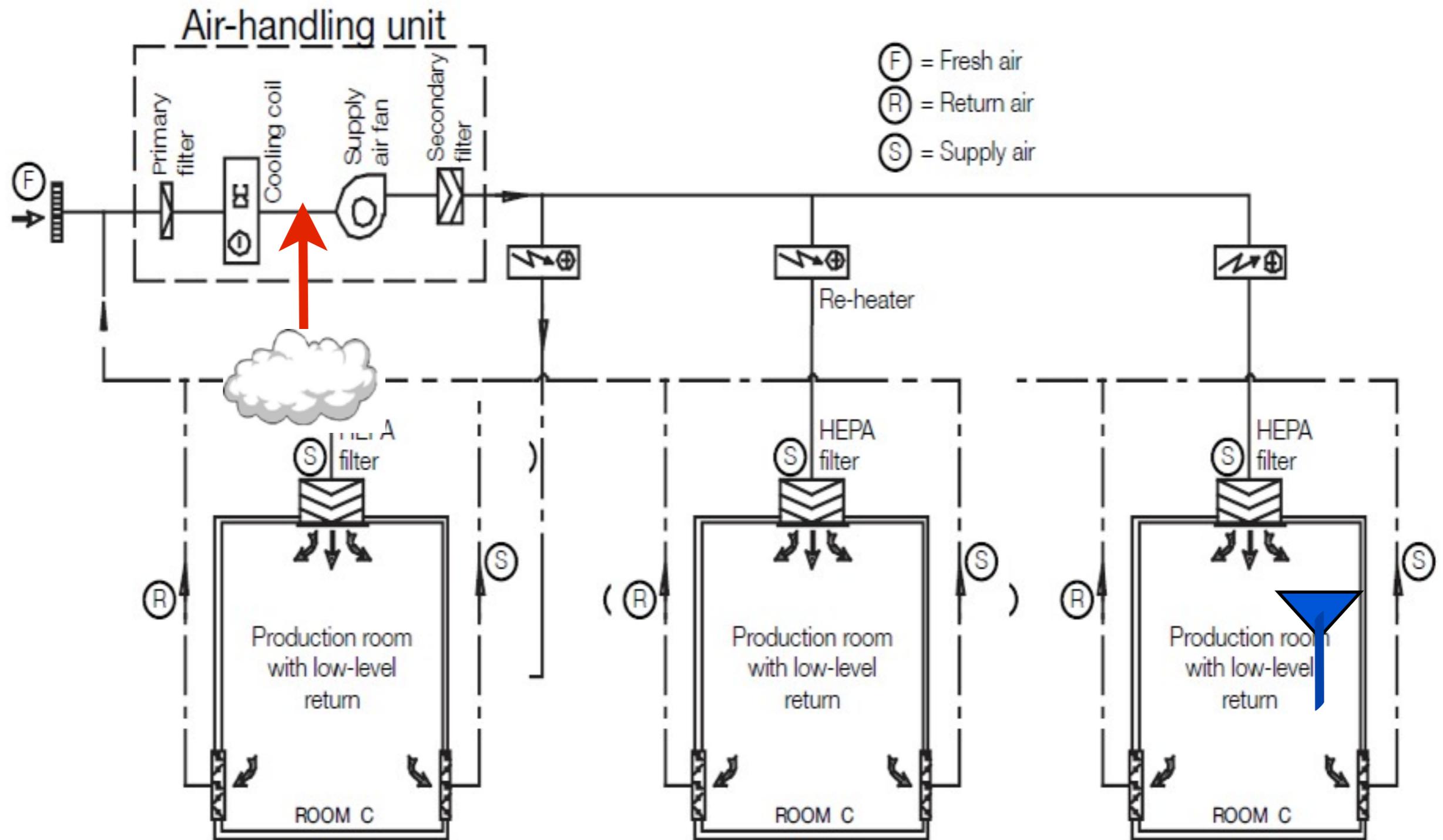
Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



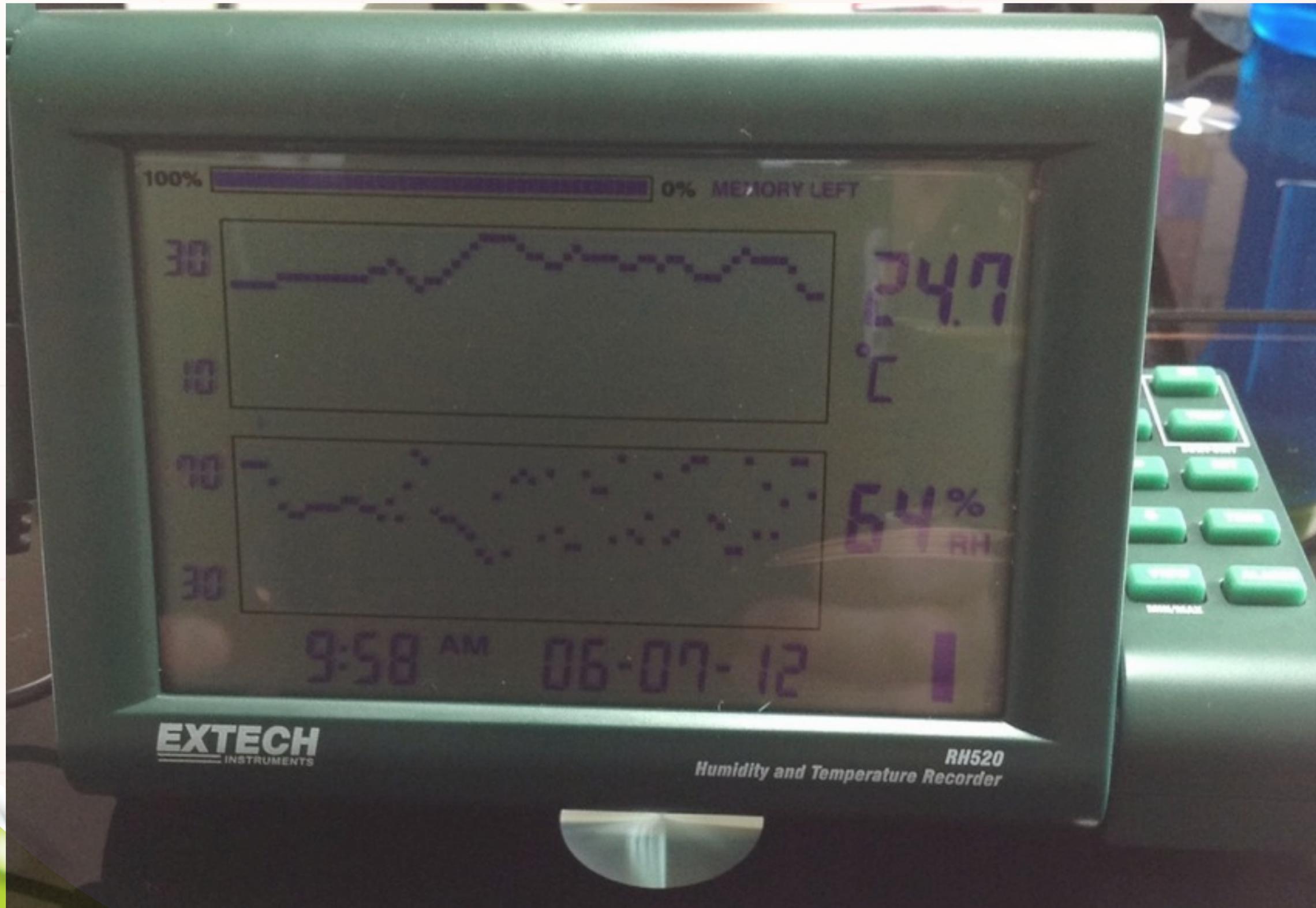
Sistema con filtro HEPA en las áreas de trabajo



Integridad de filtro terminal: Prueba Emery



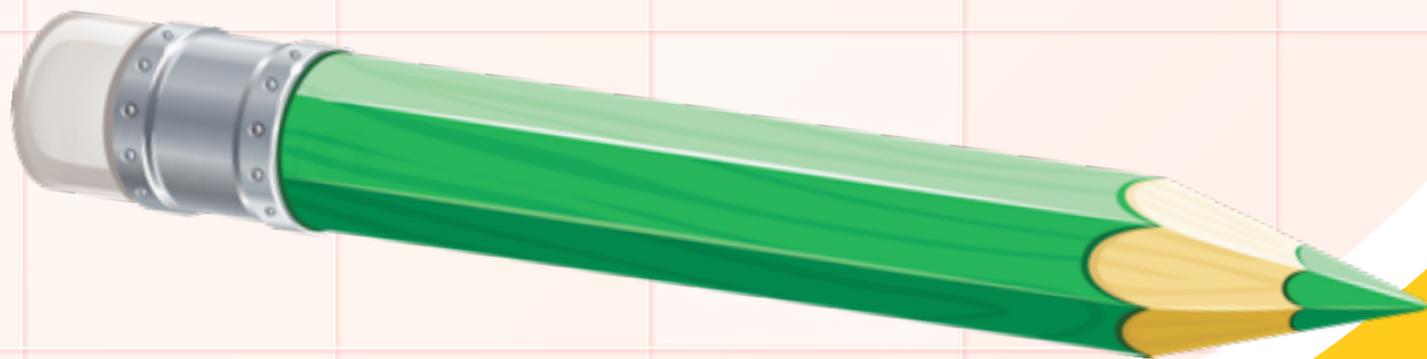
Temperatura y humedad relativa: termohigrómetro



Muestreo Microbiológico



CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO



PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables
(MICROBIOLOGICO)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)
- Temperatura

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)
- Temperatura
- Humedad

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)
- Temperatura
- Humedad
- Alertas microbiológicas y

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)
- Temperatura
- Humedad
- Alertas microbiológicas y
- Alarmas de fallas (desafío)

PRUEBAS DE DESEMPEÑO Y MONITOREO

- Conteo de partículas viables (MICROBIOLOGICO)
- Conteo de partículas no viables (CLASE)
- Temperatura
- Humedad
- Alertas microbiológicas y
- Alarmas de fallas (desafío)
- **NOTA: 20 días correlativos.** Guia de la OMS sobre los requisitos de las prácticas de fabricación PAF, segunda parte.

RTCA: ANEXO A, ESTERILES

TABLA A1-CLASIFICACION DE PARTICULAS DE AIRE CORRESPONDIENTE A LOS DIFERENTES GRADOS.

| | EN REPOSO (b) | | EN FUNCIONAMIENTO | |
|-------|--|--------|-------------------|------------------|
| GRADO | Número máximo permitido de partículas/m ³ . | | | |
| | 0.5-5µm | >5µm | 0.5-5 µm | >5µm |
| A | 3 500 | 0 | 3 500 | 0 |
| B(a) | 3 500 | 0 | 350 000 | 2 000 |
| C(a) | 350 000 | 2 000 | 3 500 000 | 20 000 |
| D(a) | 3 500 000 | 20 000 | Sin definir (c) | Sin definir (c) |

RTCA: ANEXO A, ESTERILES

TABLA A3 Limites permitidos para el monitoreo microbiológico

| | <i>Máximo número de microorganismos viables permitidos</i> | | | |
|--------------|--|--|--|--|
| <i>GRADO</i> | <i>Muestra de aire ufc/m³</i> | <i>Placas de sedimentación (diámetro 90mm) ufc/4 horas (a)</i> | <i>Placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa</i> | <i>Impresión de guantes 5 dedos ufc/guante</i> |
| <i>A</i> | <3 | <3 | <3 | <3 |
| <i>B</i> | 10 | 5 | 5 | 5 |
| <i>C</i> | 100 | 50 | 25 | - |
| <i>D</i> | 200 | 100 | 50 | - |

NOM-059

22. Apéndice Normativo A. Áreas de Fabricación Farmacéutica, NOM 059 REV. 2006

| Clase | Ejemplos de Procesos | Partículas no viables/m ³ | | Partículas Viables | | Velocidad y Cambios de aire | Retenciones de Partículas > 0.5µm | Presión diferencial de flujo de aire, temperatura y humedad | Vestimenta | |
|----------|--|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|--|-----------------------------|--|---|--|---|
| | | Condiciones Estadísticas/Dinámicas | | Frecuencia de monitoreo | Frecuencia de monitoreo | | | | | (UFC) |
| | | (0.5 - 5µm) | > 5µm | | | | | | | |
| A | Preparación y llenados asepticos, llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal, pruebas de esterilidad, Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles, Llenado de productos biológicos | ≤ 3 520/ ≤ 3 520 | 29 | Por turno de Producción | ≤ 1/m ³ y ≤ 1/placa# y ≤ 1/huella ## | Diaria/turno de producción | Flujo vertical laminar 0.3 m/s* Flujo horizontal laminar 0.45 m/s ± 20% | Filtros terminales 99.997% eficiencia | ≥ 15Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR | Uniforme para áreas aseptica Estéril, cofia cubrebocas, cubrezapatos, guantes y goggles |
| B | Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Exclusas a cuartos de llenado, Cuartos vestidores para áreas Clase A | ≤ 3 5200/ ≤ 3 52000 | 0/2930 | C/ 6 meses | ≤ 10/m ³ y ≤ 5/placa# y ≤ 5/huella ## | Diaria/turno | n.a./ ≥ 20/H | Filtros terminales 99.997% eficiencia | ≥ 15Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR | Igual que las áreas A |
| C | Preparación de soluciones para filtración esterilizante y para esterilización terminal y componentes Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal | ≤ 3 52000/ ≤ 3 520000 | ≤ 2930 ≤ 29300 | C/ 6 meses | ≤ 100/m ³ y ≤ 50/placa# | Semanalmente | n.a./ ≥ 20/H | Filtros terminales 99.997% eficiencia | ≥ 10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR | Uniforme de planta limpio, cabella, barba y bigote cubierto |

NOM-059

22. Apéndice Normativo A. Áreas de Fabricación Farmacéutica, NOM 059 REV. 2006

| Clase | Ejemplos de Procesos | Partículas no viables/m ³ | | Partículas Viables | | Velocidad y Cambios de aire | Retenciones de Partículas > 0.5µm | Presión diferencial de flujo de aire, temperatura y humedad | Vestimenta | |
|-------|---|---|----------|-------------------------|---|-----------------------------|--|---|--|---|
| | | Condiciones Estadísticas/Dinámica | | Frecuencia de monitoreo | (UFC) | | | | | Frecuencia de monitoreo |
| | | (0.5 - 5µm) | > 5µm | | | | | | | |
| D | Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores | ≤3 52000/ 2 | 20 000/2 | C/ 6 meses | ≤200/m ³ o ≤100 placa # | Mensualmente | n.a/≥ 10/H | 95% | ≥ 5% | Uniforme de planta limpio, cabella, barba y bigote cubierto |
| E | Preparación de formas farmacéuticas No Estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, Pesado y Surtido de materias primas no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) No Estériles | Deben ser definidos por cada establecimiento de acuerdo a su programa de monitoreo ambiental ² | | | ≤200/m ³ o ≤100 placa # | Mensualmente | n.a/≥ 10/H | 95% de eficiencia | Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de excedr de 25° C y 65% de HR | Uniforme de planta limpio, cabella, barba y bigote cubierto, cubre bocas y guantes. |
| F | Empaque Secundario Areas Técnicas dentro de Producción | n.a. | | | n.a. | n.a. | n.a/≥ 10/H | 85% de eficiencia | Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes. | Uniforme de planta limpio, cabello cubierto |
| G | Almacén Laboratorio de Control de Calidad | n.a. | | | n.a. | n.a. | n.a/≥ 6/H solo para los laboratorios de Control de Calidad | n.a. | n.a. respecto a las áreas de Producción y empaque primario y presión positiva respecto al medio ambiente externo | Ropa de seguridad |

notas del apéndice 22

- NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644. ISO 14644-1.

2. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

3. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

4. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

5. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12.

* O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.

Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.

Huella de 5 dedos a placa de contacto.

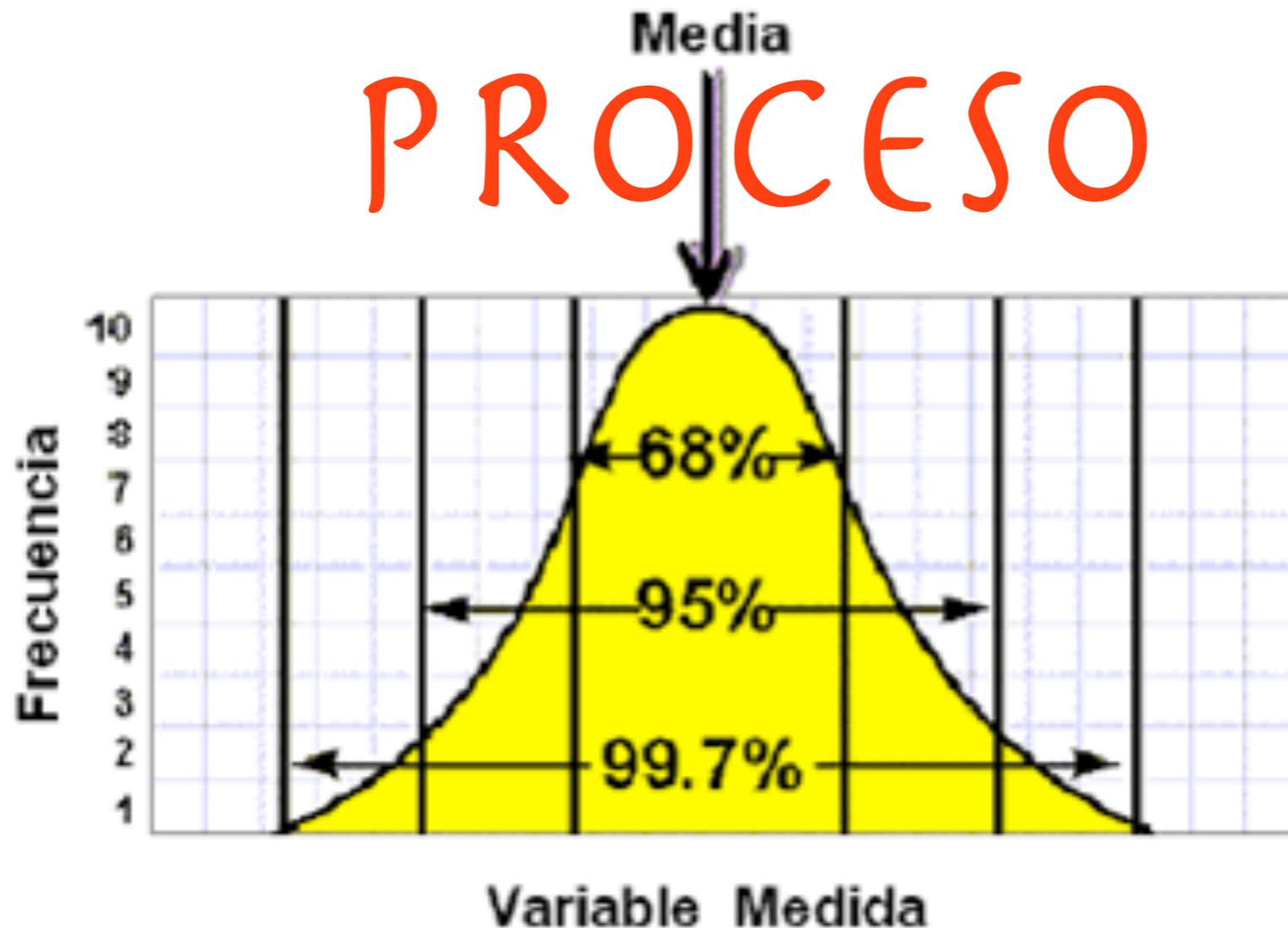
n.a. No aplica.

IDEA PRINCIPAL DEL AIRE

“EL AIRE ES EL PRINCIPAL MEDIO PARA EVITAR LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y MICROBIOLÓGICA, SU EFECTIVIDAD DEPENDE DE LA VALIDACIÓN DEL SISTEMA”



5/6: QUINTO TEMA: VALIDACIÓN DE PROCESO



RTCA: CAPITULO 16

PROCESOS A VALIDAR

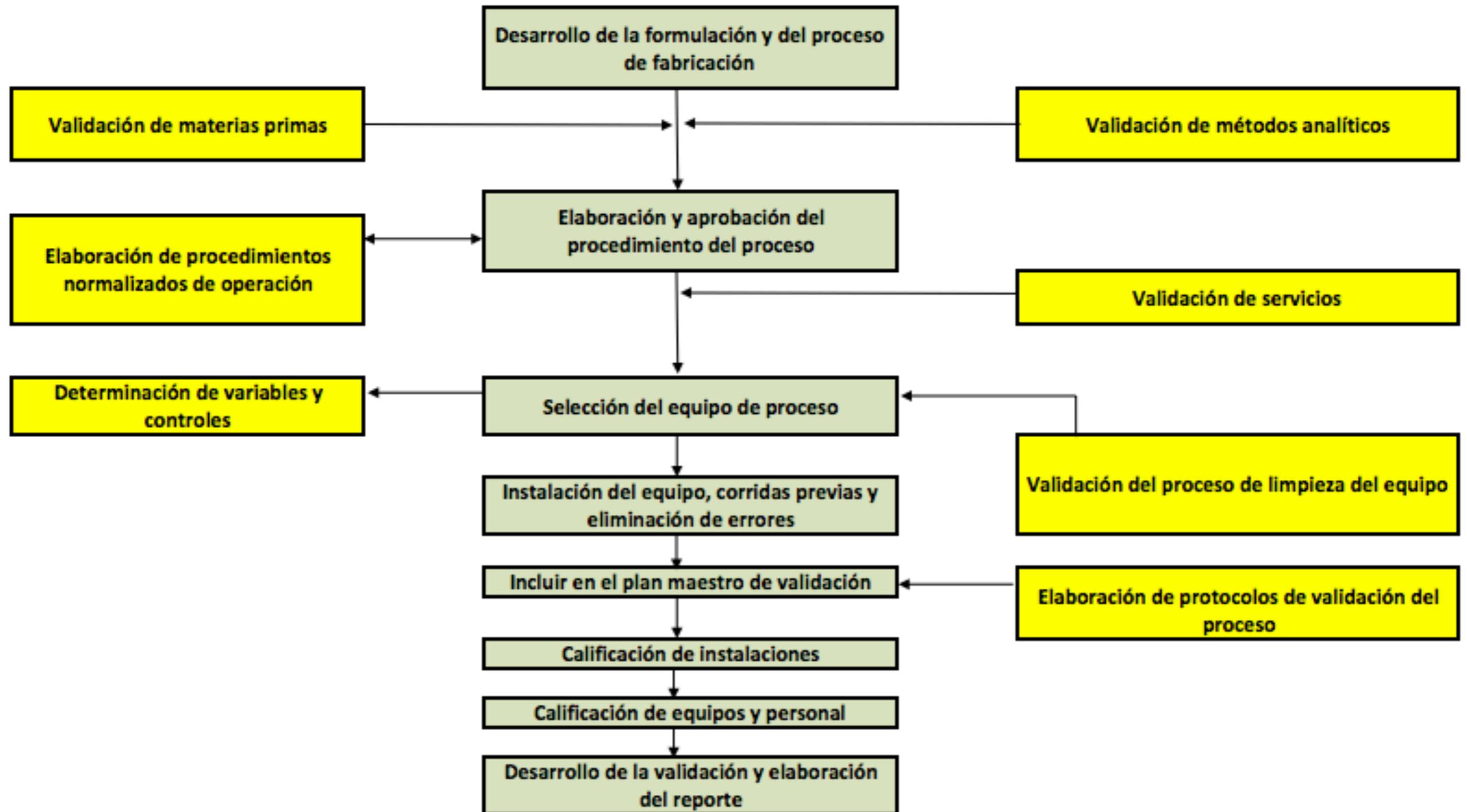
PROCESOS NO ESTÉRILES:

- FABRICACIÓN TABLETAS
- FABRICACIÓN CÁPSULAS
- FABRICACIÓN SUSPENSIONES Y JARABES
- FABRICACIÓN CREMAS Y TÓPICOS

PROCESOS PARA PRODUCTOS ESTERILES:

- ESTERILIZACIÓN CALOR SECO
- ESTERILIZACIÓN CALOR HUMEDO
- ESTERILIZACIÓN CON OXIDO DE ETILENO O RADIACIÓN
- PROCESO ASEPTICO (LLENADO SIMULADO)

ESQUEMA GENERAL DE UN PROCESO PARA UNA FORMA SÓLIDA: ETAPAS PREVIAS

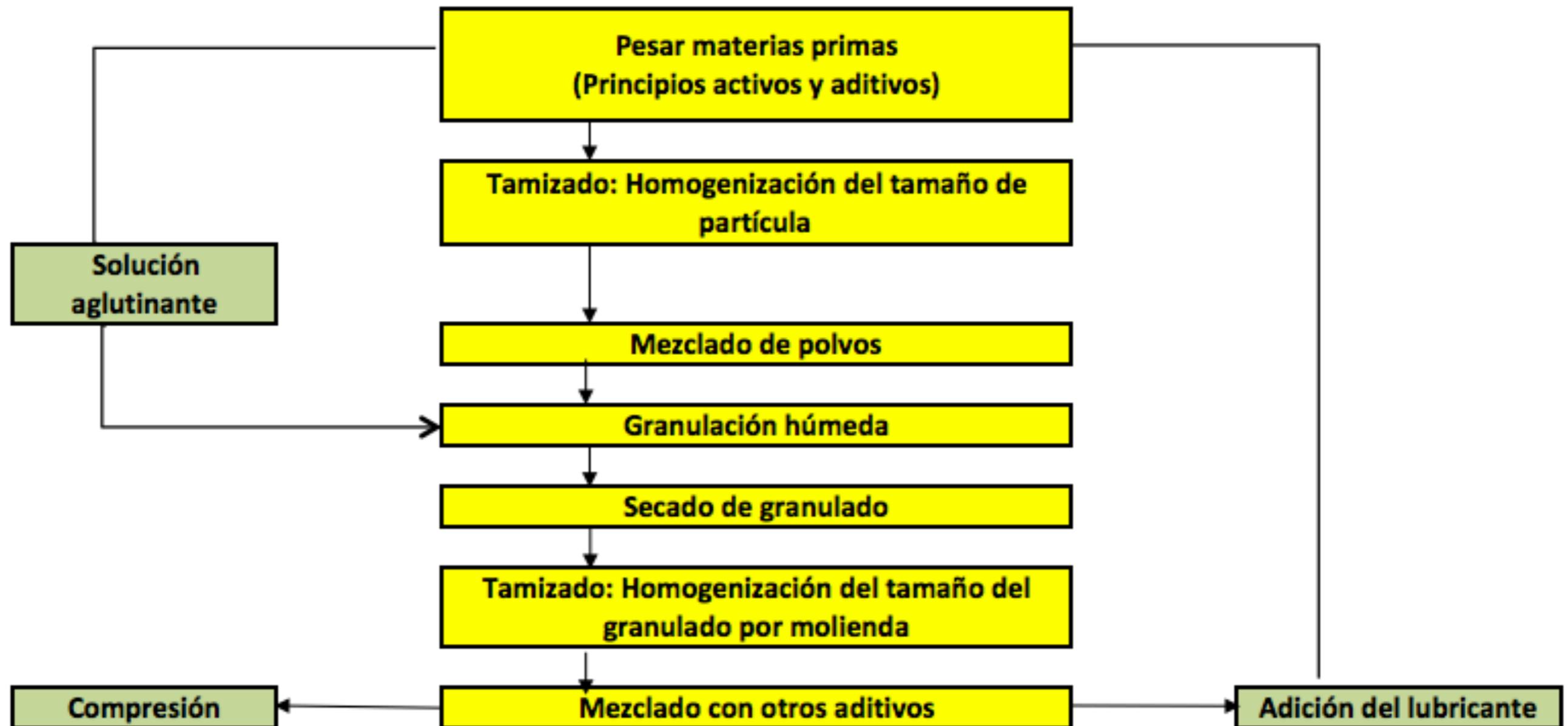


VALIDACIÓN DE PROCESO

- **Paso 1: Diagramar el Proceso.**
- **Paso 2: Matriz de riesgo para definir variables y controles de proceso**
- **Paso 3: Definir las variables y los controles de procesos.**
- **Paso 4: Hacer el protocolo de trabajo.**
- **Paso 5: Hacer 3 corridas del proceso a validar.**
- **Paso 6: Verificar la capacidad del proceso**
- **Paso 7: Hacer el informe final.**

PASO 1: DIAGRAMAR EL PROCESO

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UNA TABLETA POR GRANULACIÓN HUMEDA



PASO 2:
MATRIZ DE RIESGO:
PARA DEFINIR VARIABLES A CALIFICAR

Control de variables del proceso de Ibuprofeno 400 mg, tabletas recubiertas

| <i>Fase</i> | <i>Riesgo</i> | <i>Probabilidad de falla</i> | <i>Severidad</i> | <i>Facilidad de detección</i> | <i>Acciones</i> |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|--|
| Principio Activo | Variación en granulometría | Media | Media | Baja | Revisión de granulometría de principio activo |
| Dispensación | Error de pesada del principio activo | Baja | Alta | Baja | Calibración/Calificación de Balanzas Calificación del personal que pesa |
| | Contaminación cruzada | Baja | Alta | Baja | Revisión del Procedimiento de limpieza |
| Granulación | Exceso de aglutinación | Baja | Media | Alta | Revisión de tiempos de mezcla y amasado |
| Secado | Secado excesivo o insuficiente | Baja | Media | Alta | Revisión de temperatura de salida del aire |
| Tamizado | Rompimiento de malla | Baja | Alta | Alta | Revisión de malla antes y después de tamizar Pasar las tabletas por una revisora de metales |
| Mezclado | Mezcla no homogénea | Baja | Alta | Alta | Revisión del tiempo y velocidad de mezcla |
| Compresión | Variación de peso | Baja | Alta | Alta | Revisar el control de pesos |
| Filmeado | Aspecto no uniforme | Media | Media | Alta | Revisar los parámetros de aplicación del film |
| | Exceso o falta de film | Media | Media | Alta | Ganancia de Peso |

PASO 2:
MATRIZ DE RIESGO:
PARA DEFINIR VARIABLES A CALIFICAR

Control de variables del proceso de Ibuprofeno 400 mg, tabletas recubiertas

| <i>Fase</i> | <i>Riesgo</i> | <i>Probabilidad de falla</i> | <i>Severidad</i> | <i>Facilidad de detección</i> | <i>Acciones</i> |
|------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|--|
| Principio Activo | Variación en granulometría | Media | Media | Baja | Revisión de granulometría de principio activo |
| Dispensación | Error de pesada del principio activo | Baja | Alta | Baja | Calibración/Calificación de Balanzas Calificación del personal que pesa |
| | Contaminación cruzada | Baja | Alta | Baja | Revisión del Procedimiento de limpieza |
| Granulación | Exceso de aglutinación | Baja | Media | Alta | Revisión de tiempos de mezcla y amasado |
| Secado | Secado excesivo o insuficiente | Baja | Media | Alta | Revisión de temperatura de salida del aire |
| Tamizado | Rompimiento de malla | Baja | Alta | Alta | Revisión de malla antes y después de tamizar Pasar las tabletas por una revisora de metales |
| Mezclado | Mezcla no homogénea | Baja | Alta | Alta | Revisión del tiempo y velocidad de mezcla |
| Compresión | Variación de peso | Baja | Alta | Alta | Revisar el control de pesos |
| Filmeado | Aspecto no uniforme | Media | Media | Alta | Revisar los parámetros de aplicación del film |
| | Exceso o falta de film | Media | Media | Alta | Ganancia de Peso |

PASO 3:

DEFINIR LAS VARIABLES Y CONTROLES DEL PROCESO

Control de variables del proceso

| <i>Equipo/operación unitaria</i> | <i>Control de variables</i> | <i>Especificaciones</i> | <i>Límites</i> |
|----------------------------------|--|--|---|
| Balanzas | Calibración y calificación | Exactitud y precisión de los pesos obtenido | 0.05% |
| Mezclado de polvos | Tiempo de mezclado No. de revoluciones por minuto (rpm) Tamaño del mezclador Orden de adición | Densidad compactada uniformidad de contenido del producto | 0.60-0.80 90-110 % |
| Granulación | Cantidad de agente granulante Tamaño del gránulo, tipo de malla Velocidad de adición del disolvente rpm Tiempo de granulación | Tamaño de malla No. 6 | |
| Secado | Temperatura inicial Tamaño del lote y el secador Programa de temperatura de secado Programa del flujo de aire Tiempo de secado Tiempo de enfriamiento | Densidad compactada Contenido humedad | 0.75-0.85 menor de 3 % |
| Tamizado | Tipo de malla Tamaño de malla mesh 20 Velocidad de alimentación | Distribución de tamaño de partícula del granulado Densidad compactada | 60-70% se retiene en maya 25, 30 a 35% se retiene en maya 40% 0.75-0.95 % |
| Mezclado | Tamaño del lote rpm Tiempo de mezclado | Uniformidad del mezclado Angulo de reposo | 90-110% menor de 25 grados |
| Compresión (tableteado) | Velocidad de compresión Velocidad de alimentación del granulado Fuerza de pre-compresión Fuerza de compresión | Variación de peso Friabilidad Dureza Tiempo de desintegración Disolución Uniformidad de contenido grosor | 300 mg ± 7% menor 0.85% 8-15 N menor de 5 minutos Mayor de 80% 85-110% 5 mm |

PASO 4: HACER EL PROTOCOLO DE
TRABAJO.

PASO 5: HACER 3 CORRIDAS DEL PROCESO

PASO 6: VERIFICAR LA CAPACIDAD DEL PROCESO.

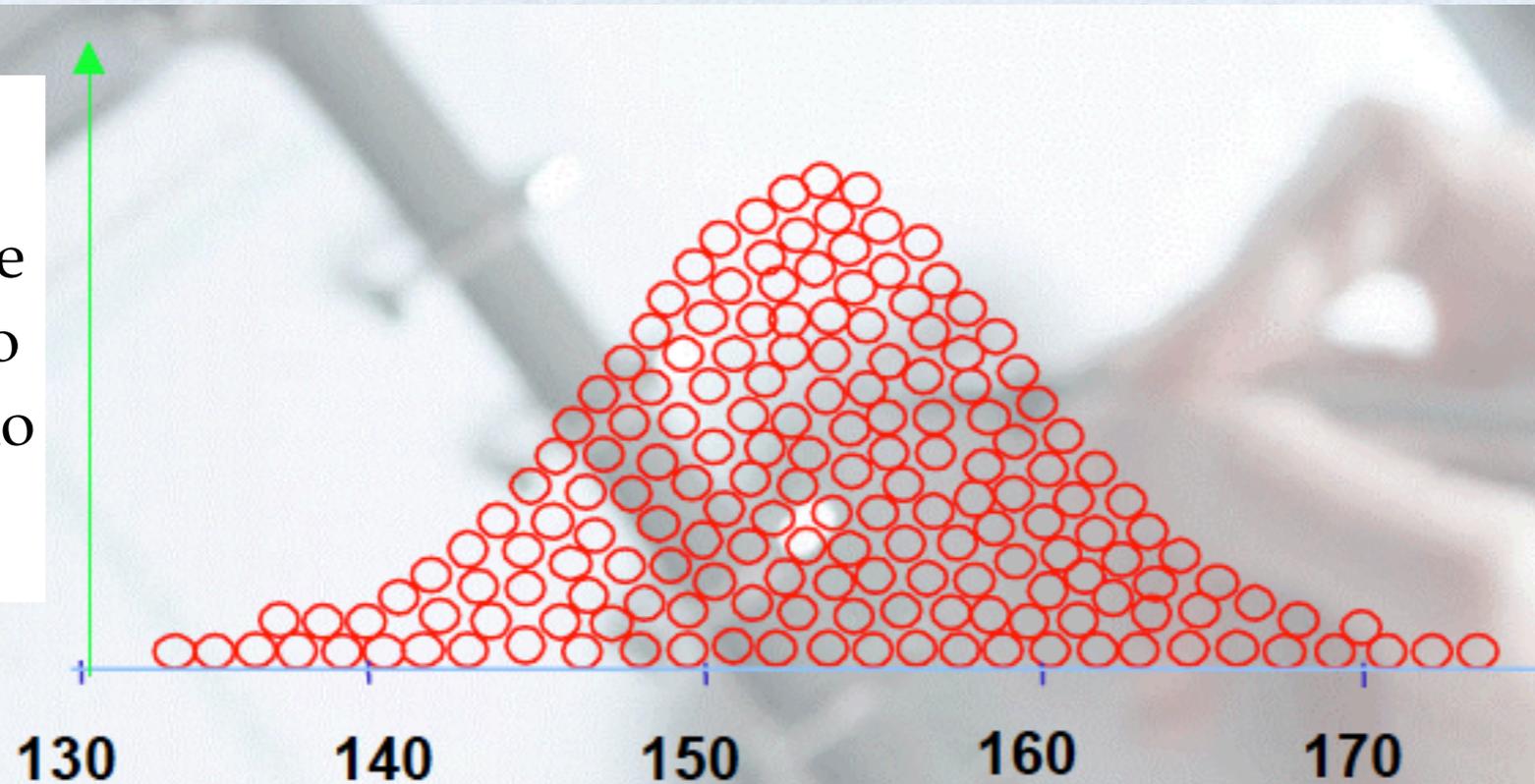
PASO 6: VERIFICAR LA CAPACIDAD DEL PROCESO.

Capacidad de un proceso

- La habilidad del proceso de generar productos que se encuentran dentro de los límites de especificación

DISTRIBUCIÓN NORMAL

veces que se presento el fenomeno



Centro del Proceso:

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}$$

Varianza del proceso:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n}$$

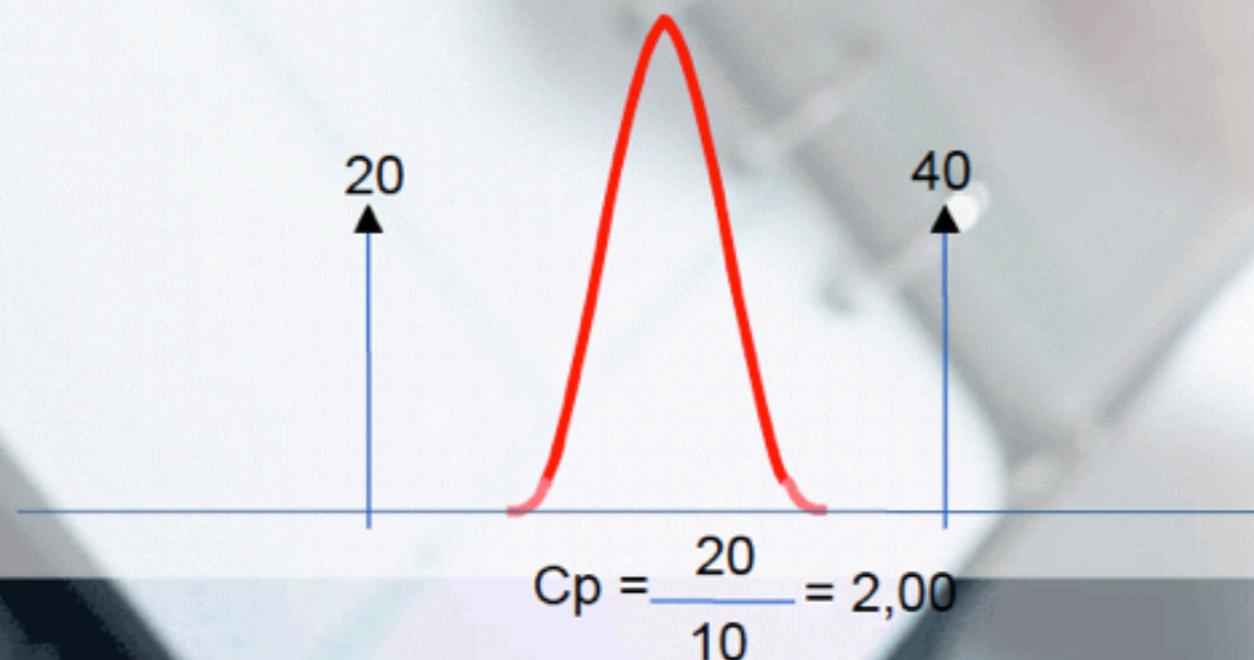
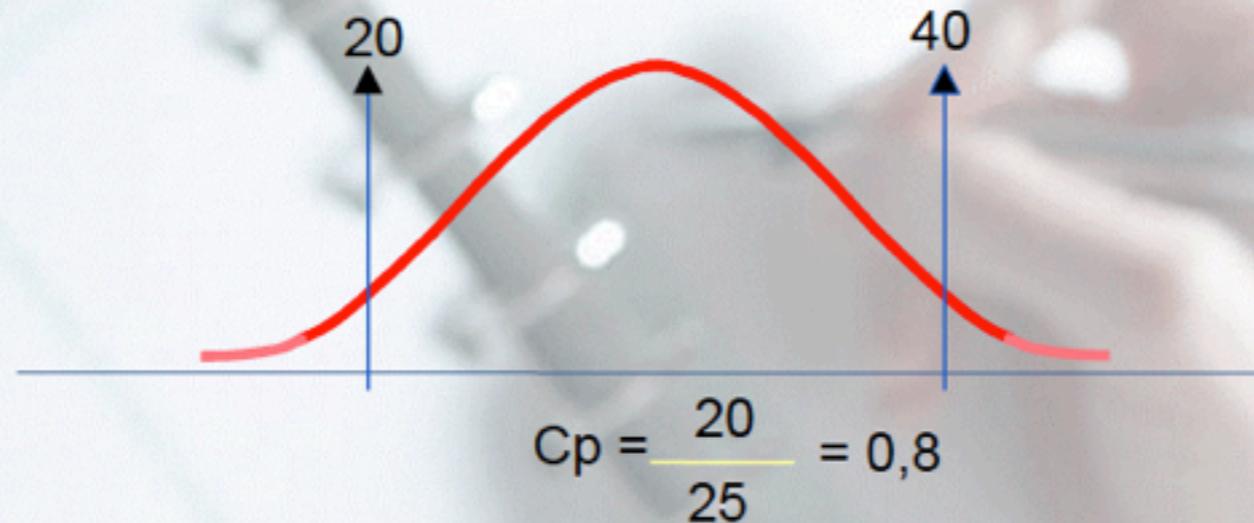
Desviación standard del proceso:

$$\sigma = \sqrt{\sigma^2}$$

6 SIGMA (± 3 DESVIACIONES ESTÁNDAR)

¿Qué es seis sigma?

Indice de capacidad del proceso



INDICE DE CAPACIDAD DEL PROCESO

La relación entre el ancho natural del proceso y las especificaciones del cliente pueden expresarse en forma numeral llamada “**Índice de Capacidad de Proceso**” (C_p). Este índice puede calcularse de la siguiente manera:

$$C_p = \frac{\text{Medida de Especificación}}{\text{Medida del Proceso}}$$

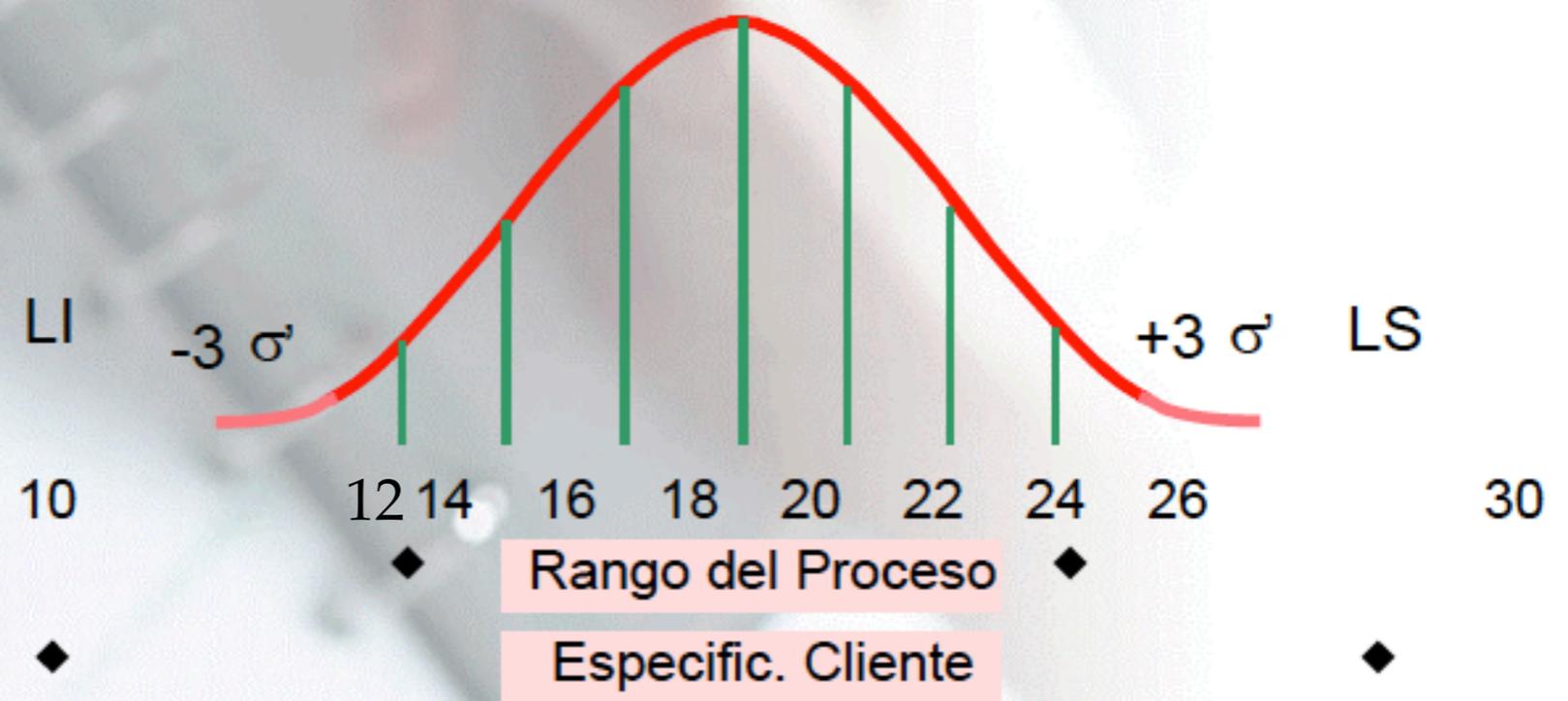
$$C_p = \frac{LS - LI}{6 \sigma'}$$

Donde:

LS = Límite superior

LI = Límite inferior

σ' = Desviación estándar de los puntos individuales del proceso



$$C_p = \frac{LS - LI}{6 \sigma'}$$

$$C_p = \frac{30 - 10}{6 (2)}$$

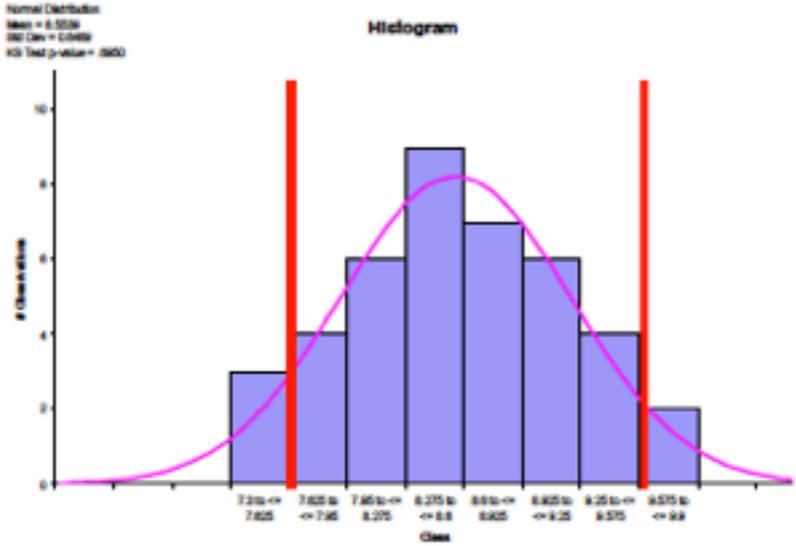
$$C_p = \frac{20}{12}$$

$$C_p = 1,667$$

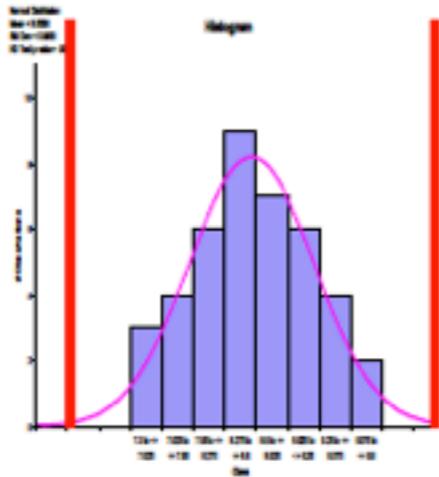
EL CUADRANTE DE CAPACIDAD VS ESTABILIDAD (CONTROL ESTADÍSTICO)

ESTABLE

$0.67 < ICP < 1$

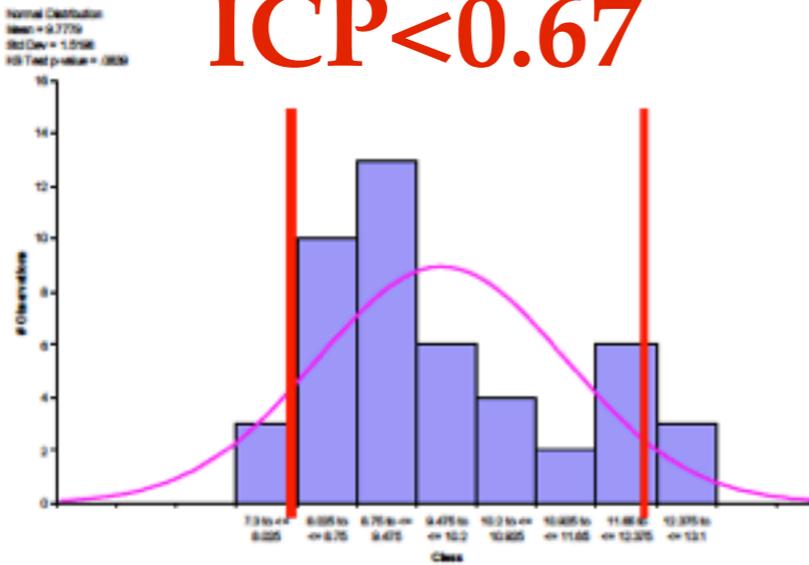


$1.33 < ICP < 2.22$

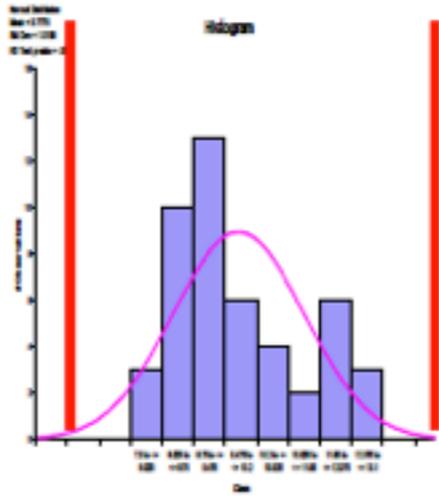


INESTABLE

$ICP < 0.67$



$1 < ICP < 1.33$



Mala capacidad

Buena capacidad

INTERPRETACIÓN DEL ÍNDICE DE CAPACIDAD DE PROCESO.

ICP

Decisión

$1.33 < ICP < 2.22$

Más que adecuado, incluso puede exigirse más en términos de su capacidad. Posee capacidad de diseño.

$1 < ICP < 1.33$

Adecuado para lo que fue diseñado. Requiere control estrecho si se acerca al valor de 1.

$0.67 < ICP < 1$

No es adecuado para cumplir con el diseño inicial. Requiere monitoreo constante.

$ICP < 0.67$

No es adecuado para cumplir con el diseño inicial.

PASO 7: INFORME FINAL DE VALIDACIÓN DE PROCESO

BIBLIOGRAFIA

Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

Segunda parte: Validación

Redactado por:

Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsult, Ottawa
Roger Anderson, Ph.D, Director de Operaciones de Calidad, Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts
Anik Egan, BSc, GCL Bioconsult, Ottawa

Con la colaboración de:

Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, M.Sc., Consultor en Garantía de la Calidad, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil
Dr. Jorge F. Gómez Herrera, Director de Garantía de la Calidad, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salud, México



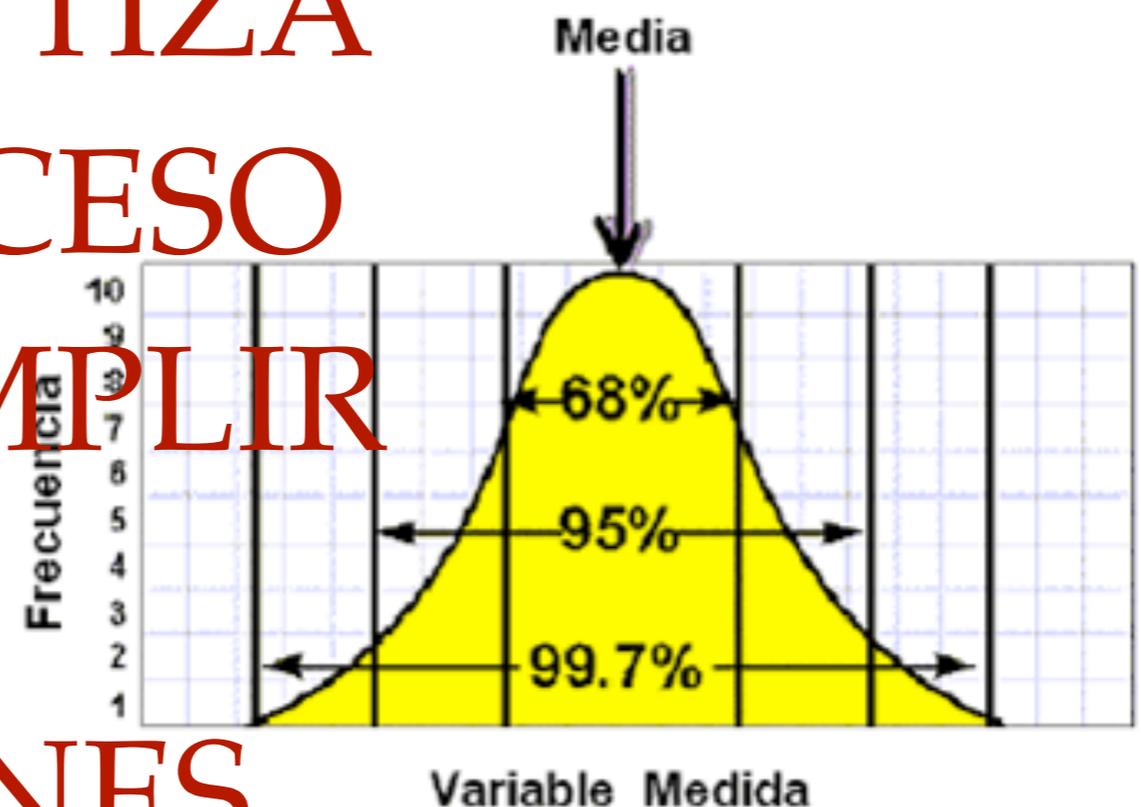
PROGRAMA MUNDIAL DE VACUNAS E IMMUNIZACIÓN
SUMINISTRO Y CALIDAD DE LAS VACUNAS
RED MUNDIAL DE CAPACITACIÓN



Organización Mundial de la Salud
Ginebra 1998

IDEA PRINCIPAL DEL PROCESO

“LA VALIDACIÓN DEL PROCESO GARANTIZA QUE DICHO PROCESO ES CAPAZ DE CUMPLIR CON LAS ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO”



6/6: SEXTO TEMA: VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

RTCA: CAPITULO 16



VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

PASOS DE IMPLEMENTACIÓN

VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

- **PASO 1:** Establecer 3 variantes de PEOs de limpieza.
- **PASO 2:** Hacer matriz del peor caso de limpieza.
- **PASO 3:** Validar el métodos de detección de trazas:
- **PASO 4:** Diagramar el Proceso y calcular el área por donde pasa el producto.
- **Paso 5:** Establecer los criterios de aceptación del nivel de trazas.
- **Paso 6:** Establecer el método de muestreo y el % de recuperación.
- **PASO 7:** Hacer el Protocolo
- **PASO 8:** Trabajo de campo ó recogida de datos y análisis de las misma
- **PASO 8:** Hacer el informe final.

Paso 1: Establecer 3 variantes PEOs de limpieza

- Limpieza radical: **VALIDAR**
- Limpieza ordinaria
- Limpieza tras período de inactividad.

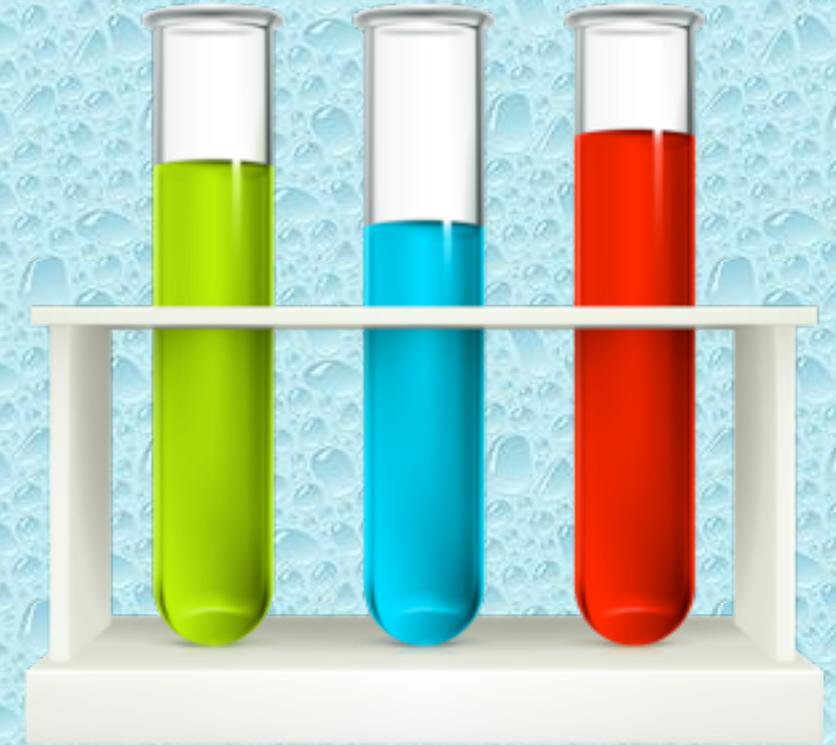


Paso 2: Matriz del Peor Caso.

Principales factores a tomar en cuenta



1. Toxicidad
2. Potencia
3. Solubilidad
4. Concentración
5. Compatibilidad
6. Dificultad de limpieza
7. Tamaño del Lote



Paso 2: Matriz del Peor Caso.

Principales factores a tomar en cuenta

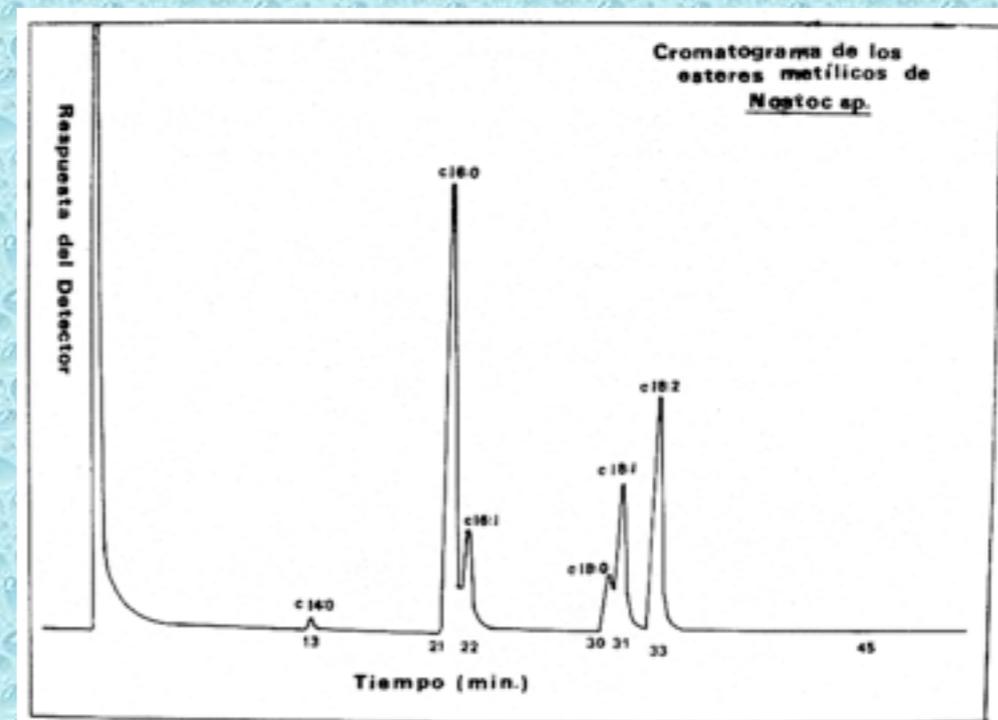
| CUADRO No. 1 :SELECCIÓN DEL PEOR CASO | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|--|--------------------------|---|--------------------------------------|---|---|
| No. | Producto | Peso Promedio de Llenado | Dificultad de limpieza | Solubilidad | Toxicidad DL50 | Mínima Dosis terapéutica diaria TDDB | Máxima Dosis terapéutica diaria TDDA | Tamaño de Lote | Compatibilidad |
| 1 | Principio Activo A | 1.22 g y 0.61 g | 2 | Fácilmente soluble en agua, muy poco soluble en alcohol, bastante soluble en metanol | > 2 g/Kg IV en ratas | 250 mg | 4 g | 1.75, 2.375, 2.745, 3.66, 5.49, 7.32 kg | Incompatible con soluciones de calcio y aminoglucósidos, fluconazol, labetalol, vancomicina, ampicilina, pentamidina. |
| 2 | Principio Activo B | 0.787 g | 2 | Fácilmente soluble en agua (500 mg/2.5 mL), muy poco soluble en alcohol, cloroformo éter y acetato de etilo, soluble en metanol | 4 g/kg I.V. en ratas | 2250 mg | 9 g | 5 kg | Incompatible con aminoglucósidos |
| 3 | Principio Activo C | 1.28 g | 3 | Muy soluble en agua, poco soluble en metanol | 1.3 g/kg I.V. en ratas | 500 mg | 4 g | 5 kg | Es inestable a pH ácido o alcalino, se debe conservar entre 2 y 8 grados |
| | Principio Activo D | | | Soluble en agua y metanol, poco soluble en alcohol absoluto | 5 g/kg I.V. en ratas | La cilastatina no desarrolla por si misma ninguna actividad antibacteriana, se administra junto con el Imepenem (1 : 1) con el objetivo de evitar el metabolismo renal de este. | | NA | ND |
| 4 | Principio Activo E | 1.17 g | 3 | Muy soluble en agua, poco soluble en metanol | 1.3 g/kg I.V. en ratas | 500 mg | 4 g | 5 kg | Es inestable a pH ácido o alcalino, se debe conservar entre 2 y 8 grados |
| | Principio Activo F | | | Muy soluble en agua y metanol, poco soluble en alcohol absoluto | 5 g/kg I.V. en ratas | El P.A. E no desarrolla por si misma ninguna actividad antibacteriana, se administra junto con el PA D (1 : 1) con el objetivo de evitar su metabolismo renal. | | NA | ND |
| 5 | Principio Activo G | 0.72 g | 3 | Muy soluble en agua, muy poco soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona y éter, soluble en dimetilformamida y en una solución de fosfato potásico monobásico. | >2 g/kg I.V. en roedores | 1.5 g | 6 g | 3.6, 4.32 kg | ND |
| 6 | Principio Activo H | 5.45 g | 3 | Fácilmente soluble en agua y alcohol, prácticamente insoluble en acetato de etilo | >6 g/kg I.V. en ratas | 12 g | 24 g | 7.3575, 11.94095 kg | Se han descrito incompatibilidades con aminoglucósidos y bicarbonato de sodio |
| | Principio Activo I | | | Muy soluble en agua. | | 1.5 g | 3 g | | ND |

Paso 3: Validar los métodos de detección de trazas

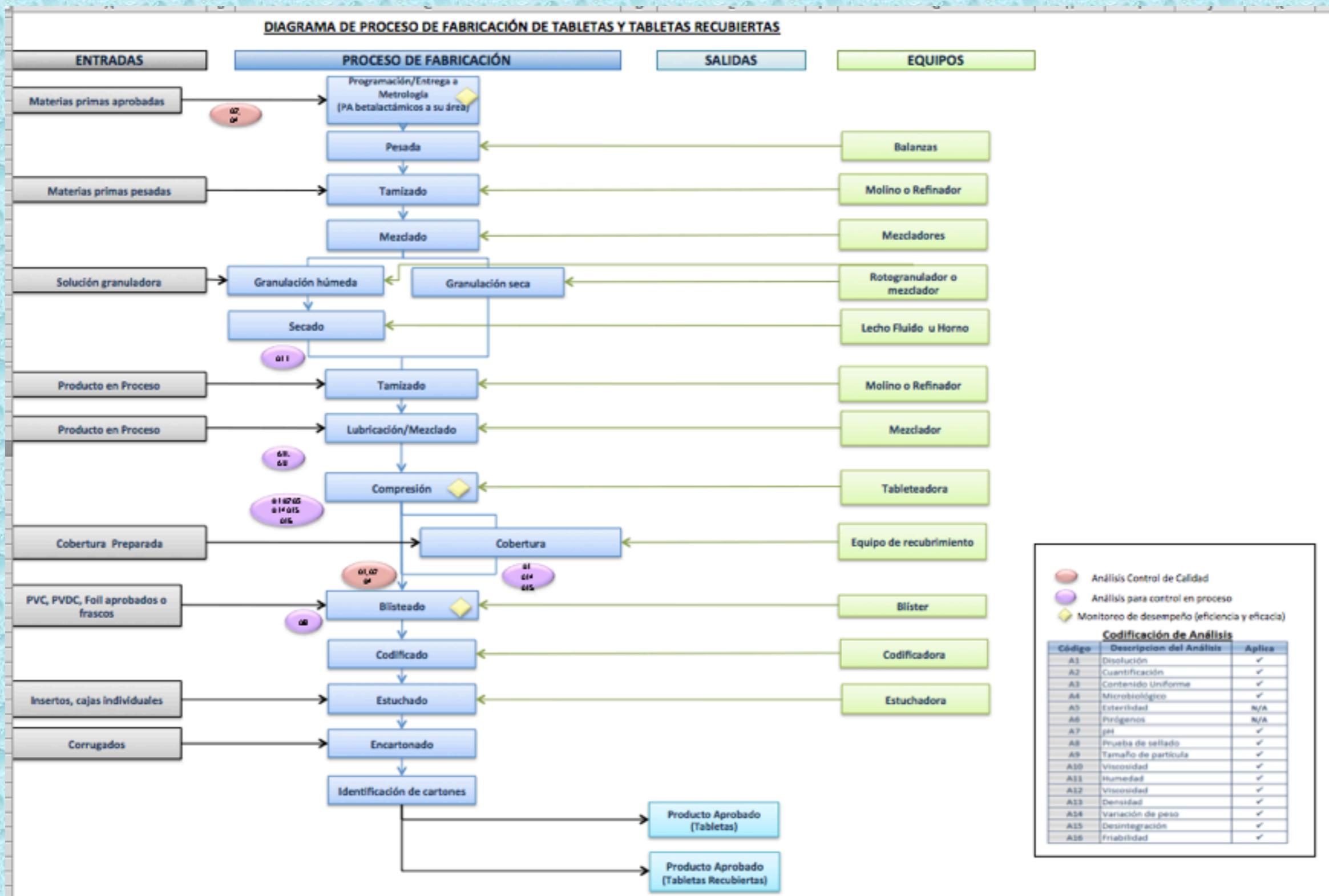
- Detergente:



- Principio Activo:



Paso 4: Diagramar el Proceso y calcular áreas.



Paso 5: Establecer los criterios de aceptación, EJEMPLO.

CALCULOS PARA DETERMINAR EL LIMITE MAXIMO DE RESIDUO DE PRINCIPIO ACTIVO

VALORES PARA EL CALCULO DEL LÍMITE MÁXIMO PERMISIBLE

| VARIABLE | DESCRIPCIÓN | VALOR | DIMENSIONAL |
|----------|---|----------|-----------------|
| Tddb | Dosis total diaria más baja del activo del producto considerado como el peor caso. | 500 | mg |
| TDDA | Dosis total diaria más alta del activo del producto considerado como el siguiente a producir después del fabricar el producto considerado el peor caso. | 28,170 | mg |
| BSmin | Tamaño del lote más pequeño de producto siguiente al considerado como el peor caso: A | 1.75 | Kg |
| SF | Factor de seguridad para productos inyectables | 10000 | |
| TSA | Área superficial total del equipo en contacto con el producto cm ² | 6,750.32 | cm ² |
| | * Equivalente a 27 g de Taxobactam + piperacilina | | |

A) 10 ppm del producto A en el producto B.

| | |
|---|---|
| Máximo residuo por cm ² = | $10 \text{ mg/Kg} \cdot \text{Bsmin}/\text{TSA}$ |
| Máximo residuo por cm ² = | $10 \text{ mg/Kg} \cdot 1.75 \text{ kg}/6750.32 \text{ cm}^2$ |
| Máximo residuo por cm ² = | 0.002592 mg/cm ² |
| máximo residuo por mg/cm ² = | 2.6 mg/cm ² |

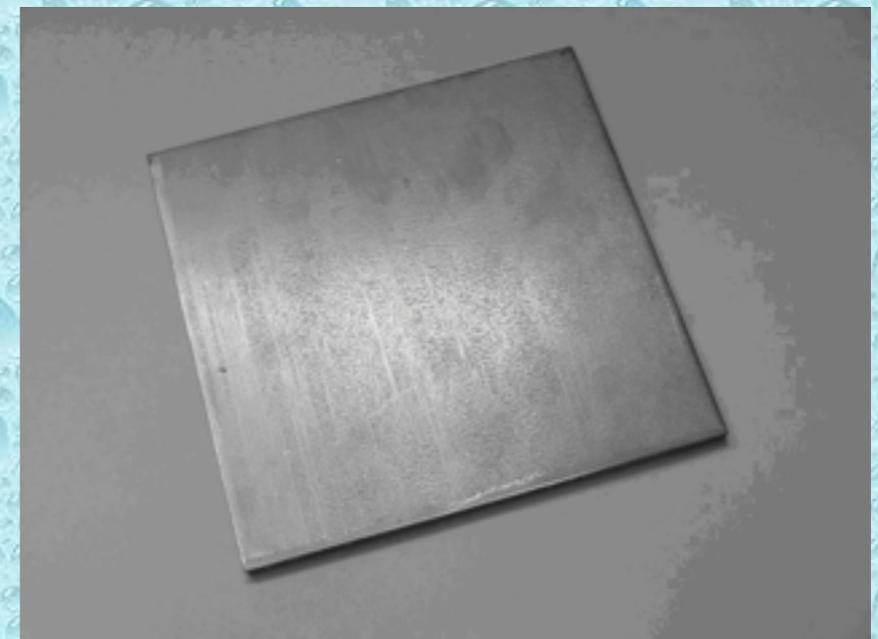
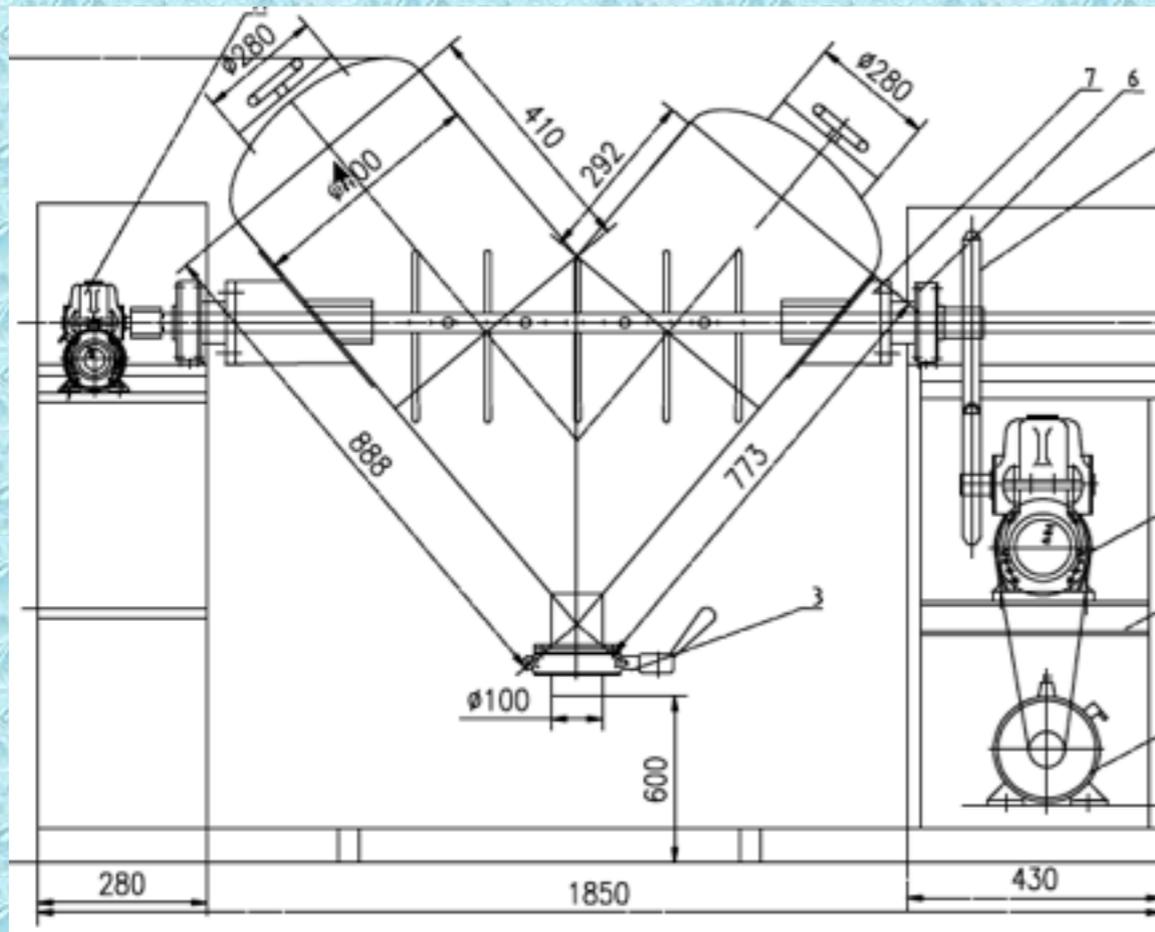
b) Un nivel equivalente a 4 mg/cm² (equivalente a visualmente limpio)

| | |
|---|-------------------------|
| máximo residuo por mg/cm ² = | 4.00 mg/cm ² |
|---|-------------------------|

c) Límite basado en una fracción de la dosis total diaria más baja del producto a limpiar

| | |
|---|--|
| Máximo residuo (mg)= | $\text{Tddb} \cdot \text{Bsmin}/\text{SF} \cdot \text{TDDA}$ |
| Máximo residuo por (mg)= | $500 \text{ mg} \cdot 1.75 \text{ Kg}/10000 \cdot 0.028170 \text{ Kg}$ |
| Máximo residuo total (mg)= | 3.1139 mg |
| máximo residuo por mg/cm ² = | $3.1139 \text{ mg}/6750.32 \text{ cm}^2$ |
| máximo residuo por mg/cm ² = | 0.462037355 |
| máximo residuo por mg/ 25 cm ² = | 11.55093388 |

Paso 6: Establecer puntos críticos y el método de muestreo y la recuperación.



ULTIMOS PASOS

- **PASO 7:** Hacer el Protocolo
- **PASO 8:** Trabajo de campo ó recogida de datos y análisis de las misma
- **PASO 9:** Hacer el informe final.

BIBLIOGRAFIA PARA CONSULTAR

VALIDACIÓN DE MÉTODOS DE LIMPIEZA

Asociación Española Farmacéuticos de la Industria (Sección Catalana)

VALIDATION OF PHARMACEUTICAL PROCESSES

Sterile Products

Frederick J. Carleton

GUIA DE LA OMS SOBRE REQUISITOS DE LAS PRACTICAS ADECUADAS
DE FABRICACIÓN (PAF)

Segunda Parte: VALIDACIÓN

IDEA PRINCIPAL DE LIMPIEZA

“LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA ES OTRA VALIDACIÓN CRÍTICA, PARA GARANTIZAR LA INTEGRIDAD FÍSICOQUÍMICA Y MICROBIOLÓGICA DEL PRODUCTO”





RESUMEN FINAL

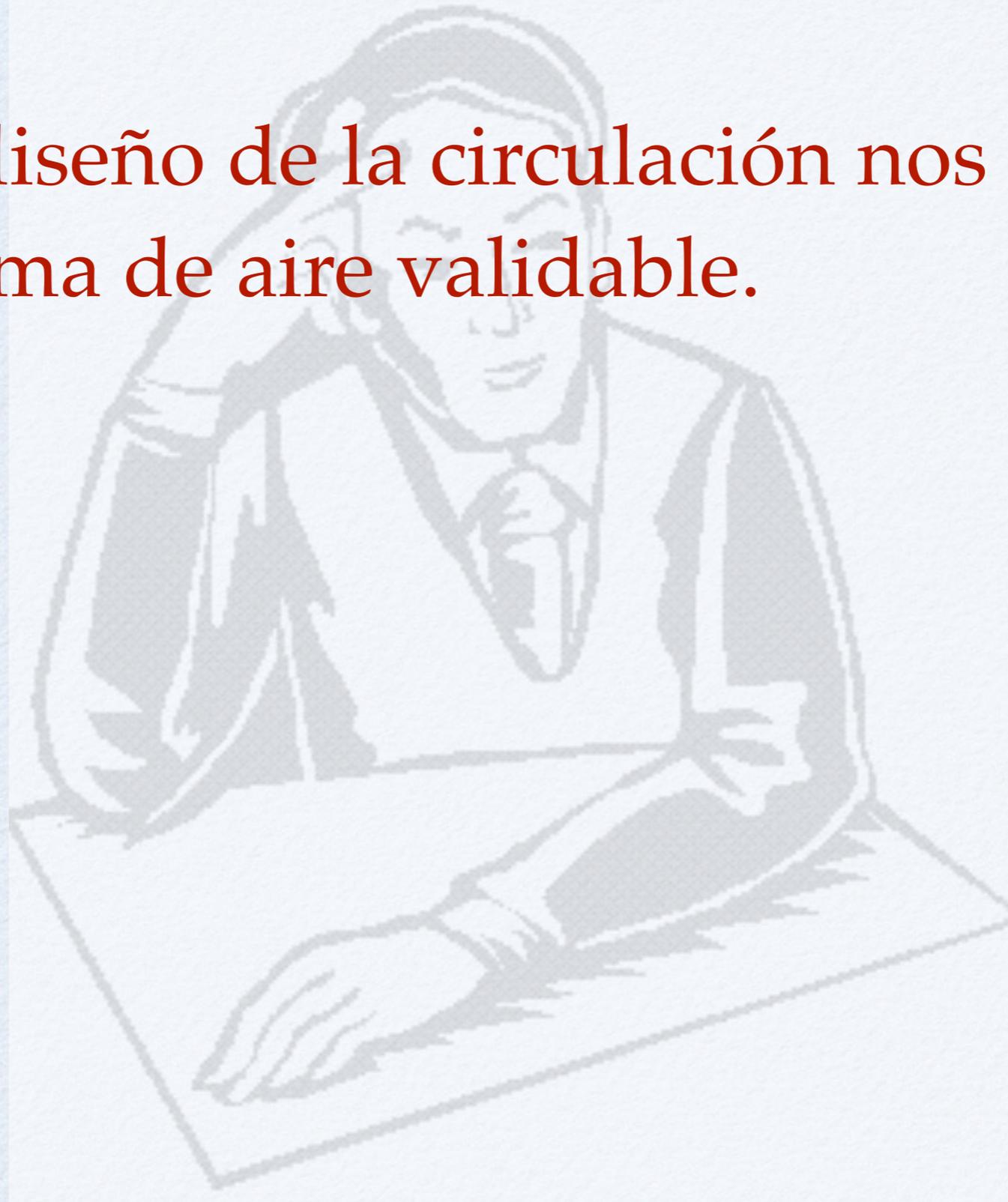




RESUMEN FINAL



- Un buen diseño de la circulación nos lleva a un buen sistema de aire validable.

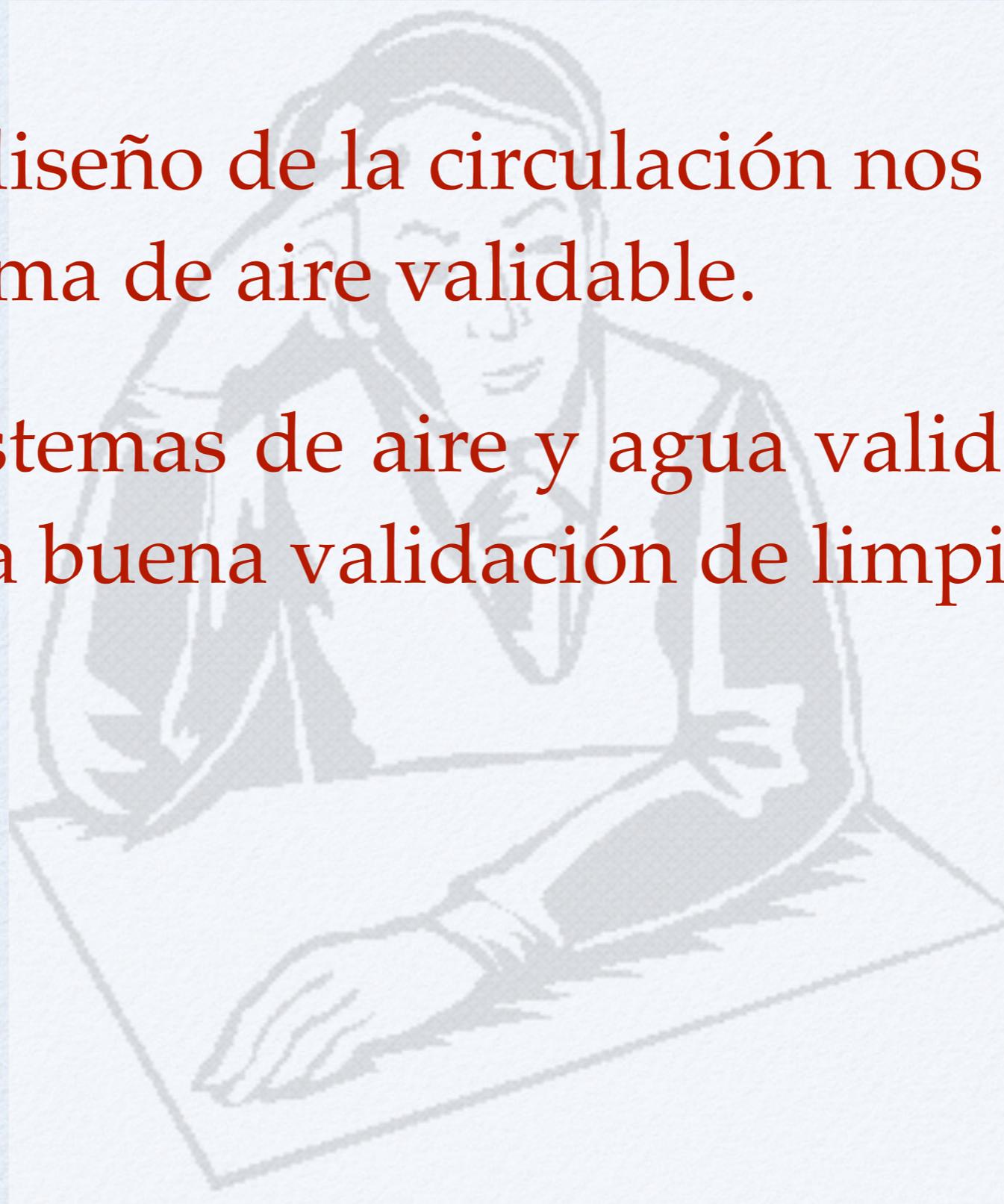




RESUMEN FINAL



- Un buen diseño de la circulación nos lleva a un buen sistema de aire validable.
- Buenos sistemas de aire y agua validables, nos lleva a una buena validación de limpieza.





RESUMEN FINAL



- Un buen diseño de la circulación nos lleva a un buen sistema de aire validable.
- Buenos sistemas de aire y agua validables, nos lleva a una buena validación de limpieza.
- Circulación, aire, agua y limpieza, más otros elementos de las BPM,s, nos llevan a un proceso estable y capaz de producir **PRODUCTOS SEGUROS Y EFICACES.**

**PIDAMOS MÁS CAPACITACIÓN EN
ESTOS TEMAS,
MEJOREMOS NUESTRA INDUSTRIA:**



**PIDAMOS MÁS CAPACITACIÓN EN
ESTOS TEMAS,
MEJOREMOS NUESTRA INDUSTRIA:**



AL COLEGIO

**PIDAMOS MÁS CAPACITACIÓN EN
ESTOS TEMAS,
MEJOREMOS NUESTRA INDUSTRIA:**



**AL COLEGIO
A LAS UNIVERSIDADES**

**PIDAMOS MÁS CAPACITACIÓN EN
ESTOS TEMAS,
MEJOREMOS NUESTRA INDUSTRIA:**



**PIDAMOS MÁS CAPACITACIÓN EN
ESTOS TEMAS,
MEJOREMOS NUESTRA INDUSTRIA:**



“La acción es de importancia vital; constituye la base de la vida y la muerte, el camino de la supervivencia y de la aniquilación”.

Sun-Tzu





TIEMPO DE PREGUNTAS

Marco Antonio Ramos Midence,
QF, MS.



Marco Antonio Ramos Midence,
QF, MS.