|  |
| --- |
|  |
| **CALIFICACIÓN DE ÁREAS Y EQUIPOS** |
|  |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | **ELABORÓ: Y. Pérez** | **REVISÓ: J. Castella** | **AUTORIZÓ: C. Pedraza** | | **FECHA: / /** | **FECHA: / /** | **FECHA: / /** | | **PUESTO: Auxiliar de Validación** | **PUESTO: Coordinador de Validación** | **PUESTO: Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad** | | **FIRMA:** | **FIRMA:** | **FIRMA:** | |

1. **OBJETIVO**
   1. Evaluar, demostrar y documentar los aspectos a evaluar, metodologías y criterios de aceptación a emplear para demostrar que el área o equipo a calificar están diseñados, instalados, operan y se desempeñan de acuerdo con sus requerimientos de usuario, normativas y guías aplicables, tales como las Buenas Prácticas (GxP).
2. **ALCANCE**
   1. El presente procedimiento aplica para todas las áreas y equipos sujetos a las etapas de calificación dentro de las instalaciones de Laboratorios Cosmedilab S.A de C. V.
   2. Se excluye de este procedimiento a todos los equipos que no tienen un impacto a la calidad de los productos o procesos. Estos equipos o sistemas solo estarán sujetos a las buenas prácticas de un buen comisionamiento.
3. **RESPONSABILIDADES**
   1. ***Dueño de equipo o sistema***

* Elaborar los requerimientos de usuario.
* Asegurar que la documentación relacionada con la calificación del equipo se encuentre completa y actualizada.
  1. ***Auxiliar de Validación***
* Elaborar los protocolos de las diferentes etapas de Calificación de áreas y equipos.
* Realizar la ejecución de las actividades de este procedimiento.
* Realizar los reportes de las diferentes etapas de Calificación de áreas y equipos.
* Ejecutar los protocolos de Calificación de las diferentes etapas.
  1. ***Coordinador de Validación***
* Liderar la calificación para el aseguramiento de todos los riesgos asociados a la calidad del producto, durante la calificación de diseño.
* Coordinar y facilitar los recursos necesarios para la elaboración, ejecución de las diferentes etapas de Calificación de áreas y equipos.
* Revisar las etapas de Calificación de áreas y equipos.
  1. ***Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad***
* Verificar que el presente documento cumpla con la regulación sanitaria vigente.
* Autorizar los protocolos de las diferentes etapas de Calificación, previo a su ejecución.
* Autorizar reportes referentes a las diferentes etapas de Calificación de áreas y equipos.
  1. ***Dirección General***
* Proveer los recursos necesarios para la implementación del presente procedimiento.
* Cuando se acepte un riesgo alto autorizar los protocolos de calificación y documentos generados.

1. **DEFINICIONES Y ABREVIATURAS**
   1. **ACCIÓN CORRECTIVA:** a la actividad que es planeada y ejecutada, con el fin de eliminar la causa de una desviación o no conformidad, con el objeto de prevenir su recurrencia.
   2. **ANALÍSIS DE VARIANZA:** método estadístico que permite descubrir si los resultados de una prueba son significativos, es decir, permiten determinar si es necesario rechazar la hipótesis nula o aceptar la hipótesis alternativa.
   3. **ÁREA:** al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.
   4. **ÁREA LIMPIA:** al lugar en el que debe ser controlado el número de partículas viables y no viables con condiciones de humedad, presión y temperatura establecidas para una situación particular.
   5. **ASEGURAMIENTO DE CALIDAD:** al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una organización, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.
   6. **BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN:**  al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los dispositivos médicos elaborados tengan y mantengan los requisitos de identidad y pureza (cuando aplique), calidad, seguridad, eficacia, efectividad y funcionalidad para su uso.
   7. **CALIDAD:** al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
   8. **CALIFICACIÓN:** a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.
   9. **CALIFICACIÓN DE LA EJECUCIÓN O DESEMPEÑO:** a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.
   10. **CALIFICACIÓN DE DISEÑO:**  a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.
   11. **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN:** a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado conforme a las especificaciones de diseño previamente establecidas.
   12. **CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN:** a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, conforme a las especificaciones de diseño establecidas
   13. **CAPACITACIÓN:** a las actividades encaminadas a generar o reforzar conocimientos en el personal.
   14. **CONTROL EN PROCESO:** a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso.
   15. **CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:** a las condiciones, especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas
   16. **DESVIACIÓN O NO CONFORMIDAD:** al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.
   17. **DIAGRAMA DE CAUSA – EFECTO:** representación de varios elementos (causas) de un sistema que pueden contribuir a un problema (efecto).
   18. **DIAGRAMA DE CONCENTRACIÓN:** representación visual, generalmente un diagrama o mapa, que muestra todos los defectos o áreas problemáticas en lo que se analiza.
   19. **DIAGRAMA DE CORRELACIÓN:** herramienta gráfica que permite demostrar la relación existente entre dos clases de datos y cuantificar la intensidad de dicha relación.
   20. **DIAGRAMA DE PARETO:** técnica que permite clasificar gráficamente la información de mayor a menor relevancia, con el objetivo de reconocer los problemas más importantes en los que deberías enfocarte y solucionarlos.
   21. **DISEÑO DE EXPERIMENTOS:** enfoque estadístico para la optimización de las reacciones y los procesos que permite la variación de distintos factores simultáneamente con el objetivo de cribar el espacio de reacción para obtener los valores óptimos.
   22. **DISPOSITIVO MÉDICO:** al instrumento, aparato, utensilio, máquina, *software*, producto o material implantable, agente de diagnóstico, material, sustancia o producto similar, para ser empleado, solo o en combinación, directa o indirectamente en seres humanos; con alguna(s) de las siguientes finalidades de uso:
   * Diagnóstico, prevención, vigilancia o monitoreo, y/o auxiliar en el tratamiento de enfermedades;
   * Diagnóstico, vigilancia o monitoreo, tratamiento, protección, absorción, drenaje, o auxiliar en la cicatrización de una lesión;
   * Sustitución, modificación o apoyo de la anatomía o de un proceso fisiológico;
   * Soporte de vida;
   * Control de la concepción;
   * Desinfección de dispositivos médicos;
   * Sustancias desinfectantes;
   * Provisión de información mediante un examen *in vitro* de muestras extraídas del cuerpo humano, con fines diagnósticos;
   * Dispositivos que incorporan tejidos de origen animal y/o humano, y/o
   * Dispositivos empleados en fertilización *in vitro* y tecnologías de reproducción asistida;

Y cuya finalidad de uso principal no es a través de mecanismos farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, sin embargo, pueden ser asistidos por estos medios para lograr su función. Los dispositivos médicos incluyen a los Insumos para la salud de las siguientes categorías: equipo médico, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos.

* 1. **ENTIDAD:** a la colectividad considerada como una unidad.
  2. **ESPECIFICACIÓN:** a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
  3. **GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD:** al proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los dispositivos médicos a través de su ciclo de vida.
  4. **HISTOGRAMA:** gráfico de barras que representa como se distribuye un conjunto de datos.
  5. **INSTRUCTIVO DE TRABAJO:** a la descripción detallada, secuencial y específica de una tarea.
  6. **INSUMOS:** a aquellas materias primas, componentes para ensamble, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en un establecimiento.
  7. **MÉTODO ESTÁDISTICO:** herramientas para contribuir al proceso de realizar juicios científicos frente a la incertidumbre y la variación, teniendo una mejor orientación respecto de dónde efectuar mejoras a la calidad del proceso.
  8. **PEOR CASO:** a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de un proceso, dentro de procedimientos normalizados de operación, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.
  9. **PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN:** al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará el establecimiento, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas
  10. **PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE OPERACIÓN:** al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.
  11. **RASTREABILIDAD O TRAZABILIDAD:**  a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento, un componente o de una actividad, utilizando los registros como evidencia.
  12. **REFERENCIA CRUZADA:** a la cita de otros documentos que sirven de referencia, apoyo o complemento a otro.
  13. **REGISTRO:**  al documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones.
  14. **SEGURIDAD:**a la valoración del beneficio que produce un dispositivo médico frente a sus posibles riesgos en un momento dado.
  15. **SISTEMA COMPUTARIZADO:**a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.
  16. **SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD:**  a la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.
  17. **SISTEMAS CRÍTICOS:** a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

*Tabla 1*. Abreviaturas y/o acrónimos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Acrónimo** | **Definición** | **Acrónimo** | **Definición** |
| BPF | Buenas Prácticas de Fabricación | COFEPRIS | Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios |
| CAPA | Acciones Correctivas y Acciones Preventivas | GxP | Buenas Prácticas de en general |
| PNO | Procedimiento Normalizado de Operación | RU | Requerimientos de usuario |
| CD | Calificación de Diseño | FEUM | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos |
| CI | Calificación de Instalación | PMV | Plan Maestro de Validación |
| CO | Calificación de Operación | N/A | No Aplica |
| CE | Calificación de Desempeño |  |  |

1. **GENERALIDADES**
   1. **Fundamento Regulatorio Nacional**

La Norma Oficial Mexicana de Buenas Prácticas de Fabricación de Dispositivos Médicos (NOM-241-SSA1-2021), indica que los equipos de fabricación, los equipos y equipos automatizados que impacten en la calidad del producto deben ser calificados:

* **11.1.1** Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la calificación y validación, que permite demostrar que la fabricación de los dispositivos médicos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los mismos.
* **11.6** *Protocolos de calificación y validación*. Se debe contar con protocolos escritos donde se especifique cómo se realizará la calificación y validación, éstos deben especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.
* 11.6.1 *Reportes de calificación y validación.* Se debe contar con reportes escritos de la calificación y validación que demuestren la trazabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y conclusiones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.
* **11.7** *Calificación.* La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:
* **11.7.1** Deben contar con CD basada en los requisitos de usuario, que incluyan requisitos funcionales y regulatorios.
* **11.7.2** Deben contar con CI de acuerdo con la CD y los requisitos del fabricante.
* **11.7.3** Deben contar con CO basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.
* **11.7.4** Deben contar con CE que demuestre que el equipo y sistema cumplen con los requisitos previamente establecidos en condiciones de uso rutinario y dentro de los intervalos de trabajo permitidos para cada producto.
* **11.7.5** Para continuar con la siguiente etapa de calificación deben concluir satisfactoriamente la precedente. Podrán iniciar la siguiente etapa, sólo cuando demuestren que no existen no conformidades mayores abiertas y haya una evaluación documentada de que no hay un impacto significativo en la siguiente etapa.
* **11.7.5.1** Los instrumentos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados con trazabilidad a los patrones nacionales y/o internacionales.
* **11.7.6** Cuando la fabricación de dispositivos médicos involucre procesos manuales, se deben establecer controles que garanticen la consistencia del proceso, considerando el alcance de la calificación y/o calibración a elementos como personal, equipos o instrumentos.
  1. **Fundamento Regulatorio Internacional**

No solamente la normativa nacional nos indica que los equipos de fabricación que impacten en la calidad del producto deben de ser calificados.

La regulación de la Unión Europea (EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines, Annex 15: Qualification and Validation), dice que:

* Deben prepararse protocolos de validación que definan los sistemas, atributos y parámetros críticos y los criterios de aceptación asociados. *Validation protocols should be prepared which defines the critical systems, attributes and parameters and the associated acceptance criteria.*
* Las actividades de calificación deben considerar todas las etapas desde el desarrollo inicial de los requerimientos de usuario, hasta el final del uso del equipo, instalación, servicio o sistema. *Qualification activities should consider all stages from initial development of the user requirements specification through to the end of use of the equipment, facility, utility, or system.*

La regulación de los Estados Unidos (CFR Title 21 Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals) dice que:

* Los equipos automáticos, mecánicos o electrónicos u otros tipos de equipos, incluidas las computadoras o los sistemas relacionados que desempeñarán una función satisfactoriamente, pueden usarse en la fabricación, procesamiento, empaque y almacenamiento de un medicamento. Si se utiliza dicho equipo, deberá calibrarse, inspeccionarse o verificarse de manera rutinaria de acuerdo con un programa escrito diseñado para garantizar el rendimiento adecuado. Se mantendrán registros escritos de esas comprobaciones e inspecciones de calibración. *Automatic, mechanical, or electronic equipment or other types of equipment, including computers, or related systems that will perform a function satisfactorily, may be used in the manufacture, processing, packing, and holding of a drug product. If such equipment is so used, it shall be routinely calibrated, inspected, or checked according to a written program designed to assure proper performance. Written records of those calibration checks and inspections shall be maintained.*
  1. **Fundamentos de Guías para la Industria**

A continuación, se mencionan las guías para la industria relevantes para la calificación de equipos y equipos automatizados.

## *INTERNATIONAL COUNCIL OF HARMONIZATION (ICH)*

* Esta guía, ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, en la sección 5 habla de que los sistemas computarizados relacionados con GMP deben validarse, y la profundidad y el alcance de la validación dependen de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación computarizada, además de que una adecuada calificación de instalación y calificación de operación deben demostrar la idoneidad del hardware y software de la computadora para realizar las tareas asignadas[[1]](#footnote-2).
* También, en la sección 12 habla de que se debe establecer un protocolo de validación escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación de un proceso en particular, especificando los pasos críticos del proceso y los criterios de aceptación[[2]](#footnote-3).

## *PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S)*

* Esta guía, en la sección 5.40 habla de que los sistemas computarizados relacionados con actividades GMP deben de ser validados; la profundidad y el alcance de la validación dependen de la diversidad, complejidad y criticidad de la aplicación computacional[[3]](#footnote-4).
* Además, en la sección 12.20 dice que se debe establecer un protocolo de validación escrito que especifique cómo se realizará la validación de un proceso en particular, y este protocolo debe ser revisado y aprobado por la(s) unidad(es) de calidad y otras unidades designadas[[4]](#footnote-5).

## *INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL ENGINEERING (ISPE)*

* Una guía utilizada para asegurar las buenas prácticas al momento de realizar la calificación de los equipos automatizados es la GAMP: A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems (2nd Edition), la cual reconoce que, para equipos de fabricación automatizados, se debe evitar la validación del sistema de control por separado; la especificación del sistema de control y sus verificaciones deben formar parte de un enfoque integrado para garantizar el cumplimiento y la idoneidad para el uso previsto del equipo automatizado completo11. Esta guía también reconoce y promueve el uso de las actividades y documentación del fabricante, para evitar duplicidad, costos y desperdicios innecesarios12.
* Esta guía provee guías adicionales y ejemplos para la correcta aplicación de la verificación a los sistemas de control automatizado de procesos.
* Los sistemas de control automatizados de procesos algunas veces se componen de muchos componentes de diferentes tipos y dentro de un componente en particular pueden tener varias capas diferentes de software. La categorización correcta de los componentes es un concepto clave que permite enfocar adecuadamente el esfuerzo del ciclo de vida, en función de la relativa novedad y complejidad de los elementos dentro del sistema. Los límites entre las categorías 3, 4 y 5 pueden no ser claros, ya que los sistemas pueden mostrar características de más de una categoría[[5]](#footnote-6).
* Estas categorías las encontramos en la guía GAMP 5, la cual sirve como base para asegurar las buenas prácticas en equipos automatizados, realizando esto por medio de la verificación de sus características y que estas están conforme al uso previsto y en cumplimiento con las regulaciones aplicables, teniendo como propósito la calidad del producto, la salud del paciente y la integridad de los datos obtenidos.
* La validación de los sistemas de control está basada en el modelo “V” de validación, la cual detalla que, dependiendo de las características del sistema a validar, es el modelo que se utiliza y la complejidad con la que debe ser verificado un sistema para comprobar que cumple correctamente con las características para su correcto uso. Las categorías de software, utilizadas junto con las valuaciones de riesgo y valuaciones de proveedores, ayudan a determinar una estrategia de validación apropiada. Las categorías se basan en el incremento de riesgo de falla del sistema con la progresión de software y hardware estándar a software y hardware personalizado.
* De acuerdo con la guía, se consideran 4 categorías principales de software para equipos automatizados o sistemas de control de proceso, las cuales se detallan a continuación.

*SOFTWARE DE INFRAESTRUCTURA (CATEGORÍA 1)14*

* La categoría 1 habla del software de infraestructura, el cual proporciona el entorno informático para ejecutar aplicaciones reguladas y no reguladas dentro de una organización. Los elementos de infraestructura se ligan para formar un ambiente integrado corriendo y soportando las aplicaciones y los servicios que se encuentren sobre ella. En esta categoría hay dos tipos de software:
  + Software en capas, establecidos o comercialmente disponibles: las actividades de las aplicaciones se desarrollan para funcionar bajo el control de este tipo de software, esto incluye a sistemas operativos, administradores de base de datos, lenguajes de programación, middleware, intérpretes de lógica de escalera, herramientas de programación estadística y paquetes de hojas de cálculo (pero no aplicaciones desarrolladas usando estos paquetes).
  + Herramientas de software de infraestructura: Esto incluye herramientas como software de monitoreo de red, herramientas de programación de trabajos por lotes, software de seguridad, antivirus y herramientas de gestión de la configuración. Sin embargo, la evaluación de riesgos debe llevarse a cabo en herramientas con alto impacto potencial, como la administración de contraseñas o la administración de seguridad, para determinar si los controles adicionales son apropiados.
* Las herramientas de software de infraestructura generalmente son altamente confiables y se eliminan significativamente de cualquier aspecto de riesgo del paciente. Todo el software de infraestructura debe ser controlado y administrado.

*SISTEMAS O EQUIPOS AUTOMATIZADOS NO CONFIGURABLES (CATEGORÍA 3)[[6]](#footnote-7)*

* Esta categoría incluye productos listos para usar utilizados con fines comerciales. Incluye sistemas que no se pueden configurar para ajustarse a los procesos comerciales y sistemas que son configurables, pero para los que solo se usa la configuración predeterminada. En ambos casos, la configuración para ejecutarse en el entorno del usuario es posible y probable (por ejemplo, en la configuración de una impresora). Para los sistemas donde se usa la configuración predeterminada, la administración de la configuración demuestra que los valores predeterminados se seleccionan con precisión.
* Muchos sistemas de control comprenden de productos de software disponibles comercialmente que se ejecutan en componentes de hardware estándar. Los productos de software que se usan en el mercado (es decir, que no son configurables para un proceso comercial específico o donde se usa la configuración predeterminada) generalmente se clasifican como Categoría 3. En tales casos, y con base en evaluaciones satisfactorias de proveedores y riesgos, generalmente es aplicable un enfoque simple que consiste en un nivel de especificación y verificación.
* Las pruebas generalmente cubren:
  + Instalación correcta.
  + Pruebas que demuestran la aptitud para el uso previsto y permiten la aceptación del sistema contra los requisitos.
  + Cualquier otra prueba que se vea factible para realizar en el sistema para probar una característica en específico.
* Si bien el sistema no está configurado para un proceso comercial, puede haber alguna configuración limitada, como los parámetros de tiempo de ejecución o la configuración de la impresora.
* Un ejemplo de software no configurable puede ser un controlador PID, el firmware del controlador junto con los elementos que son la funcionalidad estándar del producto, como la pantalla frontal estándar, o que solo requieren la entrada de parámetros a configurar: rango de entradas y salidas, parámetros de control del PID, límites de alarma y acceso de seguridad[[7]](#footnote-8).

*SISTEMAS O EQUIPOS AUTOMATIZADOS CONFIGURABLES (CATEGORÍA 4)17*

* Los productos de software configurable proveen interfaces estándar y funciones que permiten la configuración de los procesos de negocio específicos del usuario. Esto implica típicamente configurar los módulos de programación predefinidos. La mayoría del riesgo asociado al software es dependiente de que tan bien el sistema este configurado para cubrir las necesidades del proceso del usuario. Puede haber un cierto incremento en el riesgo asociado a nuevo software y a actualizaciones de mejoras importantes (upgrades). Los productos de software que están configurados para un proceso comercial específico generalmente se clasifican como Categoría 4. Como el sistema está configurado para un proceso comercial, las pruebas deben centrarse en esta configuración.
* Las pruebas generalmente cubren:
  + Instalación correcta.
  + Configuración del sistema.
  + Funcionalidad que respalda el proceso específico basado en el riesgo y las evaluaciones de proveedores (aprovechando la documentación del proveedor).
  + Pruebas que demuestran la aptitud para el uso previsto y permiten la aceptación del sistema contra los requisitos.
  + Cualquier otra prueba que se vea factible para realizar en el sistema para probar una característica en específico.
* La principal diferencia entre el software de categoría 3 y 4, es la capacidad de modificar la función del software para que coincida con un proceso del negocio. El usuario tiene los medios y el conocimiento para cambiar la funcionalidad del dispositivo de una manera que cambia los resultados generados por el dispositivo. Como consecuencia directa, esto desencadena un mayor esfuerzo de validación.
* La verificación debe asegurar que el software cumpla con las exigencias del usuario con atención particular en la configuración hacia el proceso del negocio. Puesto que el uso del software es específico para cada usuario, el soporte de tales sistemas necesita ser manejado cuidadosamente.
* Un ejemplo de software de esta categoría puede ser la configuración de los paneles de operación de un HMI para un sistema de control, la configuración de las recetas en un proceso, la configuración de los reportes presentados por el sistema, así como el análisis de proceso y control utilizando la librería de módulos de la aplicación[[8]](#footnote-9).

*SISTEMAS O EQUIPOS AUTOMATIZADOS PERSONALIZADOS (CATEGORÍA 5)19*

* Algunos sistemas computarizados se desarrollan para cumplir con los requisitos individuales de cada usuario, donde no es adecuada ninguna solución disponible comercialmente. Este es el software de mayor riesgo, ya que puede ser único y no estar sujeto a los mismos rigores de especificación y prueba que los productos comerciales, estos son mayores al no tener una línea base de su funcionamiento, pudiendo realizarse internamente o subcontratarse a una empresa de software comercial.
* Esta categoría de software incluye implícitamente macros escritas, por ejemplo, dentro de una aplicación de espectrómetro para producir un atajo para procesar o manipular datos; estas macros son softwares personalizados y no una aplicación en sí. Cada macro debe validarse y controlarse para garantizar su función de uso. Además, tenemos en esta categoría de software los programas definidos por el usuario desarrollados de cero, por lo cual cada uno deberá ser validado. Dichos sistemas se están volviendo menos comunes a medida que las empresas usan productos más estándar. El software desarrollado para tales sistemas está clasificado como Categoría 5.
* La cantidad de documentos necesarios para cubrir estos niveles dependerá de la complejidad y el impacto del sistema.
* Las pruebas generalmente cubren:
  + Instalación correcta.
  + Funcionalidad y diseño.
  + Pruebas que demuestran la aptitud para el uso previsto y permiten la aceptación del sistema contra los requisitos.
  + Cualquier otra prueba que se vea factible para realizar en el sistema para probar una característica en específico.
* Como el sistema es personalizado, se deben realizar pruebas rigurosas tanto a nivel funcional como de diseño. Los sistemas complejos pueden requerir una jerarquía de especificaciones adicional que cubra las especificaciones de diseño de hardware y las especificaciones de configuración.
* Estos sistemas o subsistemas se desarrollan para satisfacer las necesidades específicas de la empresa. El riesgo inherente al software personalizado es alto. El enfoque del ciclo de vida y las decisiones de escala deberían tener en cuenta este mayor riesgo, ya que no hay experiencia del usuario ni información disponible sobre la confiabilidad del sistema. El enfoque del ciclo de vida es similar a los productos configurados, con la adición del diseño. El enfoque de la evaluación del proveedor debe basarse en el riesgo y documentarse. El enfoque debe abordar las capas de software involucradas y sus respectivas categorías.
* Como ejemplo de la categoría del software se encuentra las fases de un lote que es desarrollado en específico para el proceso, así como también la aplicación lógica de escalera desarrollada para el funcionamiento en un PLC del proceso[[9]](#footnote-10).

1. **DESARROLLO DEL PROCESO**

| **Paso** | **Responsable** | **Actividad** |
| --- | --- | --- |
| ***Elaboración de Requerimientos de Usuario*** | | |
|  | Dueño del equipo o sistema | Elaborar los requerimientos de usuario listando cada requerimiento mediante el uso del formato VAL-PNO-001-FOR-001 “Requerimientos de Usuario”. Así también categorizar cada requerimiento conforme Regulatorio (Requerimientos de carácter obligatorio establecidos en la normatividad vigente), Necesario (Requerimientos para el óptimo funcionamiento del equipo o sistema) y Mejora (Requerimientos no obligatorios pero que propician la mejora continua o controles de proceso más estables). |
|  | Dueño del equipo o sistema | Elaborar cada requerimiento de usuario describiendo el requerimiento de la siguiente metodología (SMART).  Especifico (Specific), Medible (Meassurable), Alcanzable (Achivable), Realista (Realistic).  Nota: la T de SMART representa Tiempo (Time), sin embargo, los requerimientos de usuario no son específicos a lograr en un tiempo definido. |
|  | Coordinador de Validación. | Revisar y firmar de conformidad los requerimientos de usuario descritos por el área dueña del equipo o sistema. |
| ***Gestión de Riesgos*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Solicitar los requerimientos de usuario aprobados y autorizados, así como la documentación de entrada. Al departamento dueño del equipo o sistema.  Documentación de entrada para la calificación de Diseño:   * Especificación Funcional (FSP) * Especificación de Diseño (DSP) * Especificaciones Técnicas (TRS) * Lay out del equipo * P&ID (DTI) * Arquitectura de control * Diagrama de flujo del sistema * Acuerdo de servicio con el proveedor   *Nota: Los nombres de los documentos pueden variar de acuerdo con cada proveedor, así como la aplicación de los documentos varía conforme al grado de complejidad de cada equipo. Por lo que el presente listado es ejemplificativo y no limitativo a estos documentos.* |
|  | Auxiliar de Validación | Con la documentación de entrada de diseño, realizar la gestión de riesgo del equipo o sistema a calificar mediante el uso del formato VAL-INS-001 “Gestión de Riesgos para Equipos”, para la identificación y valoración de los riesgos. |
|  | Coordinador de Validación | Con la gestión de riesgos elaborada, revisar el contenido y evaluación del sistema o equipo. Verificar que todos los riesgos asociados del equipo o sistema presente para la calidad del producto o servicio han sido evaluados y controlados. Cuando exista un riesgo alto y este sea aceptado asegurar que Dirección conozca y entienda los riesgos mediante su firma de autorización en la gestión de riesgos y en lo sucesivo en los protocolos y reportes de calificación. |
|  | Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar la gestión de riesgos y autorizar los riesgos y controles establecidos para evaluar durante la calificación del equipo o sistema. En caso de que no se acepte algún riesgo, definir los lineamientos para establecer los controles necesarios para mitigar o controlar el riesgo. |
| ***Calificación de Diseño*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar los datos del equipo o sistema con el formato VAL-PNO-001-FOR-002 “Protocolo de Calificación”. Para la elaboración del protocolo de calificación de diseño. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el procedimiento del protocolo con las siguientes pruebas según aplique conforme a su complejidad y aplicabilidad de la prueba:  *Tabla 1*. Pruebas para la Calificación del Diseño   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Código de Prueba** | **Titulo** | **Objetivo** | | **CD.00** | Registro de firmas | Proveer un registro del personal que realiza actividades en este protocolo. | | **CD.01** | Verificación de documentación | Verificar que exista la documentación de referencia necesaria para realizar esta calificación.  Los requerimientos de usuarios y especificaciones técnicas y/o regulatorias son satisfechas a nivel documental por el sistema y/o equipo. |   *Nota: Las pruebas antes declaradas tienen el enfoque para todos los equipos o sistemas, independientemente de su grado de complejidad o funciones.* |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez elaborado el protocolo de calificación de diseño, llevar a revisión con el coordinador de validación. |
|  | Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar y Autorizar el protocolo de calificación correspondiente a la etapa de diseño. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el cumplimiento a cada requerimiento de usuario y la ubicación de resguardo de cada documentación relacionada con el equipo o sistema. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez que ha terminado de documentar la evidencia de cumplimiento a todos los requerimientos de usuario; documenta los resultados obtenidos en el formato VAL-PNO-001-FOR-003 “Reporte de Calificación”. En caso de haber encontrado desviaciones documentar los hallazgos en el reporte de igual forma. |
|  | Coordinador de Validación / Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar de forma individual cada evidencia contra el resultado documentado y verifica el cumplimiento de cada uno. Posteriormente junto con el Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad, revisar y autorizar el reporte generado a partir de los resultados obtenidos de la revisión de los requerimientos de usuario. |
| ***Calificación de Instalación*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar los datos del equipo o sistema con el formato VAL-PNO-001-FOR-002, “Protocolo de Calificación”. Para la elaboración del protocolo de calificación de instalación. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el procedimiento del protocolo con las siguientes pruebas según aplique conforme a su complejidad y aplicabilidad de la prueba:  *Tabla 2*. Pruebas para la Calificación de la Instalación   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Código de Prueba** | **Titulo** | **Objetivo** | | **CI.00** | Registro de firmas | Proveer un registro del personal que realiza actividades en este protocolo. | | **CI.01** | Verificación de documentación | Verificar que exista la documentación de referencia necesaria para realizar la calificación del equipo. | | **CI.02** | Verificación de aspectos físicos generales | Hacer una primera inspección visual del estado físico del equipo, del sistema de control, gabinetes y equipo en general para demostrar que se encuentran íntegros y sin daños evidentes. | | **CI.03** | Verificación de conformidad de planos | Verificar que los planos/diagramas principales del equipo corresponden a lo instalado en campo y a su vez al diseño autorizado. | | **CI.04** | Verificación de conformidad de componentes | Verificar que el equipo mayor este completo y que las características principales de sus Elementos Críticos de Diseño (CDE) corresponden a lo indicado en la documentación de referencia. | | **CI.05** | Verificación de la Instalación | Verificar que el equipo haya sido instalado en un área conforme a las recomendaciones del proveedor. | | **CI.06** | Verificación de servicios externos | Verificar que se le están suministrando al equipo los servicios de planta necesarios para su Instalación. | | **CI.07** | Verificación de seguridad física / lógica | Verificar que el acceso a los parámetros del sistema de control esté protegido contra acceso no autorizado e interferencia física. | | **CI.08** | Verificación de materiales de construcción | Verificar que el contacto del equipo con el producto no contamine a este último, por lo que se incluirá en esta prueba la verificación de la calidad de los materiales de construcción del equipo y de los lubricantes que utilice.  La verificación de materiales de construcción y lubricantes aplica para los componentes del equipo que tengan contacto con el producto o servicio producido. | | **CI.09** | Verificación de calibración de instrumentos | Verificar que los instrumentos del equipo son apropiados para su uso y que están calibrados. | | **CI.10** | Verificación de diagramas, Instalación y configuración de hardware | Verificar que los diagramas del equipo o sistema de control corresponden a lo instalado en campo, además de que el hardware instalado este completo, sea el correcto y este configurado acorde a la intención de uso. | | **CI.11** | Verificación de Instalación y respaldo de software | Verificar y documentar la Instalación y respaldo de las aplicaciones/software. | | **CI.12** | Verificación de configuración de software | Verificar que la configuración del software del sistema de control se encentre acorde a la intención de uso del equipo o sistema. |   *Nota: Las pruebas antes declaradas pueden estar o no presentes en el protocolo de calificación las pruebas antes mencionadas tienen un enfoque para sistemas o equipos de alta complejidad y con sistema automatizado que genere, procese o almacena datos.* |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez elaborado el protocolo de calificación de instalación, llevar a revisión con el Coordinador de Validación. |
|  | Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar y Autorizar el protocolo de calificación correspondiente a la etapa de instalación. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el cumplimiento a cada prueba de instalación aplicable al equipo o sistema de calificación. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez que ha terminado de documentar la evidencia de cumplimiento a cada prueba; documenta los resultados obtenidos en el formato VAL-PNO-001-FOR-003 “Reporte de Calificación”. En caso de haber encontrado desviaciones documentar los hallazgos en el reporte de igual forma. |
|  | Coordinador de Validación / Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar de forma individual cada evidencia contra el resultado documentado y verificar el cumplimiento de cada uno. Posteriormente junto con el Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad, revisar y autorizar el reporte generado a partir de los resultados obtenidos de cada prueba aplicable. |
| ***Calificación de Operación*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Documenta los datos del equipo o sistema con el formato VAL-PNO-001-FOR-002, Protocolo de Calificación. Para la elaboración del protocolo de calificación de operación. |
|  | Auxiliar de Validación | Documenta el procedimiento del protocolo con las siguientes pruebas según aplique conforme a su complejidad y aplicabilidad de la prueba:  *Tabla 3*. Pruebas para la Calificación de Operación   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Código de Prueba** | **Titulo** | **Objetivo** | | **CO.00** | Registro de firmas | Proveer un registro del personal que realiza actividades en este protocolo | | **CO.01** | Verificación de procedimientos normalizados de operación | Verificar que haya procedimientos o instrucciones de trabajo referentes a la operación del equipo y/o sistema automatizado de control. | | **CO.02** | Verificación de capacitación de personal | Verificar que el personal asignado a operar el equipo esté debidamente capacitado para hacerlo. | | **CO.03** | Verificación de mantenimiento preventivo | Verificar que el equipo esté incluido en un programa de mantenimiento preventivo. | | **CO.04** | Prueba de secuencia de operación | Hacer una verificación preliminar de que el equipo puede operar conforme a como fue diseñado | | **CO.05** | Verificación de entradas y salidas del sistema de control | Verificar que las entradas y salidas del sistema de control estén adecuadamente direccionadas y conectadas a los dispositivos de campo. | | **CO.06** | Prueba de configuración y navegación de pantallas | Verificar que el sistema de control del equipo; que las pantallas, el menú principal y los sub-menús; los botones y su funcionalidad; los enlaces entre pantallas y las ventanas con mensajes de avisos y/o confirmación sean acordes al diseño definido | | **CO.07** | Prueba de alarmas e interlocks | Verificar que el equipo o sistema responde conforme a lo que fue diseñado ante condiciones de alarma e interlocks | | **CO.08** | Prueba de falla de energía | Verificar que el sistema reaccione de una manera segura en el caso de presentarse una falla repentina de energía y además que el sistema guarde los valores críticos del sistema (setpoints) al restablecerse la falla. | | **CO.09** | Verificación de falla de comunicación | Verificar y documentar que el sistema tiene la habilidad de reconocer la pérdida de comunicación entre los componentes críticos, y que posee la lógica apropiada para manejar la situación hasta que la comunicación sea establecida nuevamente. | | **CO.10** | Verificación de resguardo y restauración de datos | Verificar que se esté realizando el respaldo de los datos almacenados por el sistema de control de acuerdo con el PNO aplicable para que se asegure su integridad y disponibilidad. | | **CO.11** | Verificación de seguridad del software | Verificar que el acceso a los parámetros del sistema se encuentra restringido con el nivel especificado de seguridad, y que solo se puede acceder mediante el correcto ingreso de un código de acceso. | | **CO.12** | Prueba de valores límite o frontera | Verificar el comportamiento del sistema de control cuando, en los campos de entrada de datos del HMI, son recibidos valores justamente sobre y debajo del rango de operación. | | **CO.13** | Prueba de interferencia electromagnética/radio frecuencia | Verificar que el equipo con alta probabilidad de acercarse al sistema de control, y que producen radio frecuencia y electromagnetismo, no interfieran con el funcionamiento correcto del sistema de control de la máquina. | | **CO.14** | Verificación de reportes, Registros Electrónicos y/o Audit Trail | Verificar que cuando el sistema genere reportes, Registros Electrónicos y/o Audit Trail estos contengan los campos de información definidos en el diseño. | | **CO.15** | Prueba de Funcionalidad del Software | Verificar que las funciones del software operen conforme a como fue diseñado. |   *Nota: Las pruebas antes declaradas pueden estar o no presentes en el protocolo de calificación las pruebas antes mencionadas tienen un enfoque para sistemas o equipos de alta complejidad y con sistema automatizado que genere, procese o almacena datos.* |
|  | Auxiliar de Validación | En caso de aplicar pruebas específicas para el equipo o sistema, por origen normativo o por principio de funcionamiento del equipo o incluso derivado de una necesidad de evaluación por riesgo documentar la prueba en el protocolo continuando la numeración de CO.## en el protocolo de calificación. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez elaborado el protocolo de calificación de operación, llevar a revisión con el coordinador de validación. |
|  | Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar y Autorizar el protocolo de calificación correspondiente a la etapa de operación. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el cumplimiento a cada prueba de operación aplicable al equipo o sistema de calificación. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez que ha terminado de documentar la evidencia de cumplimiento a todas las pruebas; documenta los resultados obtenidos en el formato VAL-PNO-001-FOR-003 “Reporte de Calificación”. En caso de haber encontrado desviaciones documentar los hallazgos en el reporte de igual forma. |
|  | Coordinador de Validación / Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar de forma individual cada evidencia contra el resultado documentado y verificar el cumplimiento de cada uno. Posteriormente junto con el Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad, revisar y autorizar el reporte generado a partir de los resultados obtenidos de cada prueba aplicable. |
| ***Calificación de Desempeño*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar los datos del equipo o sistema con el formato VAL-PNO-001-FOR-002 “Protocolo de Calificación”. Para la elaboración del protocolo de calificación de desempeño. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el procedimiento del protocolo con las siguientes pruebas según aplique conforme a su complejidad y aplicabilidad de la prueba:  *Tabla 4.* Pruebas para la Calificación de Desempeño   |  |  |  | | --- | --- | --- | | **Código de Prueba** | **Titulo** | **Objetivo** | | **CE.00** | Registro de firmas | Proveer un registro del personal que realiza actividades en este protocolo | | **CE.01** | Registro de parámetros de operación | Proveer un registro de los parámetros de operación sobre los cuales se realiza la calificación de desempeño del equipo. | | **CE.02** | Verificación de CQA | Verificación de los Atributos Críticos de Calidad del producto o servicio. | | **CE.03** | Verificación de CPP | Verificar que los controles de operación, funciones, así como controles de diseño mantienen o controlan los CPPs determinados para el correcto desempeño del equipo o sistema. | | **CE.04** | Verificación de Materiales | Verificar que los atributos críticos de materiales son los correctos y los requeridos para el tipo de proceso o servicio que realiza el equipo o sistema. |   *Nota: Las pruebas antes declaradas pueden estar o no presentes en el protocolo de calificación las pruebas antes mencionadas tienen un enfoque para sistemas o equipos de alta complejidad y con sistema automatizado que genere, procese o almacena datos.* |
|  | Auxiliar de Validación | En caso de aplicar pruebas específica para el equipo o sistema, por origen normativo o por principio de funcionamiento del equipo o incluso derivado de una necesidad de evaluación por riesgo documentar la prueba en el protocolo continuando la numeración de CE.## en el protocolo de calificación. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez elaborado el protocolo de calificación de desempeño, llevar a revisión con el coordinador de validación. |
|  | Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar y Autorizar el protocolo de calificación correspondiente a la etapa de desempeño. |
|  | Auxiliar de Validación | Documentar el cumplimiento a cada prueba de desempeño aplicable al equipo o sistema de calificación. |
|  | Auxiliar de Validación | Una vez que ha terminado de documentar la evidencia de cumplimiento a todas las pruebas; documentar los resultados obtenidos en el formato VAL-PNO-001-FOR-003 “Reporte de Calificación”. En caso de haber encontrado desviaciones documentar los hallazgos en el reporte de igual forma. |
|  | Auxiliar de Validación | En caso de existir una o más desviaciones abiertas el equipo no podrá ser liberado a la manufactura comercial hasta concluir cada una de las desviaciones que se han abierto durante la calificación. En caso de ser cerradas posteriormente se pueden realizar reportes con la modificación de dictamen en forma de adenda a cada etapa de calificación impactada. |
|  | Coordinador de Validación / Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad | Revisar de forma individual cada evidencia contra el resultado documentado y verificar el cumplimiento de cada uno. Posteriormente junto con el Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad, revisar y autorizar el reporte generado a partir de los resultados obtenidos de cada prueba aplicable. |
| ***Actualización de Listado de Equipos Calificados*** | | |
|  | Auxiliar de Validación | Al terminar de calificar el sistema o equipo se actualiza el listado de sistemas o equipo con el formato VAL-PNO-001-LIS-001, Listado de Entidades Calificables |

1. **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

| No. | Referencia |
| --- | --- |
|  | Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación de dispositivos médicos. 20 de diciembre de 2021. |
|  | ICH – Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7 – Section 12.2 |
|  | ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems |
|  | ISPE Commissioning and Qualification |
|  | Real Academia Española. (s.f). Entidad. En *Diccionario de la lengua española.* Recuperado el 25 de enero de 2024, de <https://dle.rae.es/entidad> |

1. **REGISTROS**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Código** | **Nombre** | **Versión** | **Tiempo de resguardo** | **Lugar de resguardo** |
| VAL-PNO-001-FOR-001 | Requerimientos de Usuario | 02 | 4 años | Oficina de Dirección General |
| VAL-PNO-001-FOR-002 | Protocolo de Calificación | 01 | 4 años | Oficina de Dirección General |
| VAL-PNO-001-FOR-003 | Reporte de Calificación | 01 | 4 años | Oficina de Dirección General |
| VAL-PNO-001-LIS-001 | Listado de Entidades Calificables | 02 | 4 años | Oficina de Dirección General |

1. **CONTROL DE CAMBIOS**

| **Fecha** | **Realizado por** | **Descripción del cambio** | **Versión** | **Aprobado por** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 02/ENE/2023 | Y.Pérez | * Creación del documento. | 00 | I.López |
| 24/ENE/2023 | Y. Pérez | * Elaboración del documento nuevo | 00 | I. López |
| 24/ENE/2024 | Y. Pérez | * Cambio de Responsable Sanitario y Gerente de Aseguramiento de Calidad. * Actualización del Desarrollo del Proceso, se mejora y actualiza procedimiento de acuerdo con la regulación vigente. * Actualización de la estructura de los Formatos, VAL-PNO-001-FOR-001, VAL-PNO-001-FOR-002, VAL-PNO-001-FOR-003. * Se da de baja el VAL-PNO-001-FOR-004. | 01 | C. Pedraza |
| 22/ABR/2024 | Y. Pérez | * Cambio de nombre del documento por reestructuración de contenido. * Actualización de las pruebas para cada etapa de Calificación. * Se adiciona el en generalidades el fundamento normativo nacional, internacional y guías para la industria. * Se elimina el punto de codificación y se coloca la referencia cruzada. * Actualización de la estructura de los Formatos VAL-PNO-001-FOR-001, VAL-PNO-001-FOR-002, VAL-PNO-001-FOR-003 y VAL-PNO-001-LIS-001. | 02 | C. Pedraza |

1. **ANEXOS**

* N/A

1. ICH – Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7 – Section 5.4 [↑](#footnote-ref-2)
2. ICH – Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7 – Section 12.2 [↑](#footnote-ref-3)
3. PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - GMP Guide for Medicinal Products Part II – Section 5.40 [↑](#footnote-ref-4)
4. PIC/S – Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme - GMP Guide for Medicinal Products Part II – Section 12.20 11 GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems 2nd Edition – Section 11.1 12 GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems 2nd Edition – Section 2.5 [↑](#footnote-ref-5)
5. GAMP Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems 2nd Edition – Appendix E1 Section 13 14 ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix M4 Section 3.3 [↑](#footnote-ref-6)
6. ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix M4 Section 3.3 [↑](#footnote-ref-7)
7. ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix E1 Section 13.7 17 ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix M4 Section 3.4 [↑](#footnote-ref-8)
8. ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix E1 Section 13.4-13.5 19 ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix M4 Section 3.5 [↑](#footnote-ref-9)
9. ISPE GAMP 5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems – Appendix E1 Section 13.4-13.5 [↑](#footnote-ref-10)