



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 1 - de 36

# PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES




Elaborado por: Jefe de Validación de Procesos	Firma:	Fecha: 15/08/2023
Revisado por: Ingeniero de Planta	Firma:	Fecha: 15/08/2023
Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de Calidad	Firma:	Fecha: 15/08/2023

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 2 - de 36


## 1. APROBACIONES

Elaborado Por:			
Nombre	Puesto	Fecha	Firma
Kevin Barraza	Jefe de Validación de procesos		
Revisado Por:			
Nombre	Puesto	Fecha	Firma
Rolando Paredes	Ingeniero de Planta		
Mauricio Veramendi	Gerente de Producción		
Margareth Cuellar	Jefe de Microbiología		
Melissa Ventura	Jefe de Validación de métodos analíticos		
Carlos Xuyá	Jefe de Control de Calidad		
Aprobado Por:			
Nombre	Puesto	Fecha	Firma
Marleny Paniagua	Director Técnico / Gerente de Aseguramiento de Calidad		

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 3 - de 36


## 2. ÍNDICE

No.	Descripción	No. Pág.
1.	Aprobaciones .....	2
2.	Glosario.....	4
3.	Propósito, alcance y responsabilidades.....	5
4.	Reseña.....	7
5.	Política de validación.....	8
6.	Entidades sujetas a validación .....	10
7.	Procesos previos a la validación.....	12
8.	Calificación y validación.....	13
9.	Calificación de áreas.....	15
10.	Calificación de sistemas críticos.....	16
11.	Calificación de equipos.....	27
12.	Validación de procesos críticos.....	28
13.	Validación de procesos de manufactura.....	31
14.	Validación de limpieza.....	32
15.	Validación de software. ....	33
16.	Mantenimiento del estado validado. .....	35
17.	Control de Cambios, Revalidación y Referencias bibliográficas.....	36

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 4 - de 36

### 3. GLOSARIO


- a. **Acción Correctiva:** a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.
- b. **Acción Preventiva:** a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.
- c. **Almacenamiento:** a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.
- d. **Análisis de Riesgo:** al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.
- e. **Calibración:** operación que bajo condiciones especificadas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medidas asociadas, obtenidas a partir de los patrones de medidas, y a las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas. En una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación.
- f. **Calificación:** acción de demostrar y documentar que los equipos están correctamente instalados, trabajan y conducen realmente a los resultados esperados.
- g. **Calificación de Desempeño (PQ):** normalmente la PQ debe efectuarse una vez concluidas satisfactoriamente la IQ y la OQ. Sin embargo, en ciertos casos puede ser apropiado realizarla junto con la OQ o la validación del proceso.
- h. **Calificación de Diseño (DQ):** tipo de calificación donde se debe demostrar y documentar que el diseño cumple con las BPM. Se deben verificar los requisitos de la especificación de requisitos de usuario.  
SAT: Pruebas en el sitio de aceptación.  
FAT: Pruebas de aceptación en fabrica.  
URS: Especificaciones requeridas por el usuario.
- i. **Calificación de Instalación (IQ):** Este tipo de calificación se debe realizar en el caso de equipos, instalaciones, servicios o sistemas. Verificar cumplimiento de los requerimientos establecidos en la calificación de diseño.
- j. **Calificación de Operación (OQ):** normalmente se realiza después de la ejecución de la IQ, pero dependiendo de la complejidad del equipo, puede llevarse a cabo como una calificación de la instalación y del funcionamiento (IOQ) conjunta.
- k. **Peor caso:** una condición o conjunto de condiciones que abarca procesamiento superior e inferior límites y circunstancias, dentro de los procedimientos operativos estándar, que representan la mayor probabilidad de falla del producto o proceso en comparación con las condiciones ideales. Tales condiciones no provocar necesariamente producto o fallos en los procesos.
- l. **Protocolo o plan de validación:** Documento que describe las actividades a ser desarrolladas en una validación, incluyendo el criterio de aceptación para la aprobación de un proceso de fabricación (o una parte de éste) para uso rutinario.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 5 - de 36

- m. Plan Maestro de Validación (PMV):** El PMV o documento equivalente debe definir el sistema de calificación y/ o de validación e incluir, como mínimo, la información, o hacer referencia a la misma sobre los siguientes aspectos:
- Política de cualificación y de validación;
  - Estructura organizativa, incluidos los roles y las responsabilidades sobre las actividades de cualificación y de validación;
  - Resumen de las instalaciones, los equipos, los sistemas y los procesos de la planta de producción y el estatus de cualificación y la validación;
  - Gestión de los controles de cambios y de las desviaciones para la cualificación y la validación;
  - Orientación sobre el desarrollo de los criterios de aceptación;
  - Referencias a los documentos existentes;
  - La estrategia de cualificación y de validación, incluida la recualificación, cuando sea de aplicación.
- n. Revalidación:** Repetición de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar cumplimiento continuo con los requisitos establecidos.
- o. Validación:** Acción de comprobar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método, conduce efectiva y consistentemente a los resultados esperados.
- p. Validación computacional:** Evidencia documentada que provee con alto nivel de seguridad que un sistema computacional analiza, controla y registra datos correctamente y que el procesamiento de los datos cumple con especificaciones predeterminadas.
- q. Validación concurrente:** Validación llevada a cabo durante la producción de rutina de productos destinados a ser comercializados.
- r. Validación de limpieza:** Evidencia documentada que establece que los procedimientos de limpieza están eliminando residuos a niveles predeterminados de aceptabilidad, tomando en consideración factores tales como tamaño de lote, dosificación, toxicología y tamaño de equipo.
- s. Validación de proceso:** Evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad.
- t. Validación prospectiva:** Validación llevada a cabo durante la etapa de desarrollo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción, el cual se desglosa en pasos individuales; estos luego son evaluados en base a experiencia pasada para determinar si pueden llevar a situaciones críticas.
- u. Verificación:** La aplicación de métodos, procedimientos, pruebas y otras evaluaciones, adicionales al monitoreo, para determinar la conformidad con los principios de BPM

## 4. PROPÓSITO

Especificar y coordinar todas las actividades de calificación/validación con la finalidad de asegurar que la fabricación de los productos farmacéuticos se ejecute de acuerdo a los estándares y políticas de calidad requeridos por los organismos regulatorios, establecer las directrices y lineamientos sobre los cuales se llevarán a cabo los estudios de validación.


<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 6 - de 36

## 5. ALCANCE

Este documento aplica para la descripción de manera detallada de los requerimientos para la calificación/validación de instalaciones, sistemas críticos, equipos, personal, procesos de limpieza y desinfección, métodos analíticos, procesos de manufactura, sistemas computarizados, sistemas de apoyo crítico y proveedores.

## 6. RESPONSABILIDADES

- a) **Jefe de validación de procesos:** Elaborar el Plan Maestro de Validaciones con base en las necesidades de la planta y los requerimientos regulatorios para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. Planificar, coordinar y ejecutar todas las actividades de calificación y validación descritas en este documento.
- b) **Analista de validación de procesos:** Apoyar en la ejecución de las actividades de calificación/validación descritas en el Plan Maestro de Validaciones.
- c) **Jefe de microbiología:** Proveer recursos necesarios para llevar a cabo las actividades de calificación/validación descritas en este documento, así como revisarlo. Coordinar y ejecutar la validación de métodos analíticos microbiológicos cuando se requiera.
- d) **Jefe de validación de métodos analíticos:** Planificar, coordinar y ejecutar todas las actividades de validación de métodos analíticos, así como revisar el presente documento.
- e) **Analista de validación de métodos analíticos:** apoyar en la ejecución de las actividades de validación de métodos analíticos para trazas de limpieza para el cumplimiento del Plan Maestro de Validaciones.
- f) **Jefe de compras:** Dar los lineamientos para la calificación de proveedores y apoyar en la ejecución de la misma.
- g) **Coordinador de recursos humanos:** Dar los lineamientos para la calificación de personal y apoyar en la ejecución de la misma.
- h) **Ingeniero de planta:** Revisar el Plan Maestro de Validaciones, así mismo brindar la documentación y apoyo necesario para realizar las actividades de calificación/validación.
- i) **Gerente de producción:** Proveer recursos necesarios y brindar el espacio necesario en planta para llevar a cabo las actividades de calificación/validación descritas en este documento, así como revisar el presente documento.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 7 - de 36

- j) **Gerente de Aseguramiento de Calidad:** Revisar y Aprobar el Plan Maestro de Validaciones, brindar las directrices para el enfoque a seguir en los procesos de calificación y validación. Proveer los recursos necesarios para llevar a cabo los procesos de calificación/validación.
- k) **Gerente General / Junta Directiva:** Aprobar los recursos económicos mayores tales como: Compra de equipos, aprobación de plazas, aprobación de servicios, entre otros.

## 7. RESEÑA

Laboratorios Bonin, la casa matriz de las empresas del grupo fue fundada en 1940 por el farmacéutico francés, Pierre Bonin. La compañía inició su negocio farmacéutico con la fabricación y venta de soluciones intravenosas y otros medicamentos destinados a la salud hospitalaria convirtiéndose en el líder en este campo.

Subsecuentemente la empresa continuó su expansión en el negocio farmacéutico con la manufactura y distribución de productos innovadores para el consumo, medicamentos de prescripción, formulas pediátricas, genéricos, productos naturales, productos veterinarios, servicios de maquila farmacéutica a terceros y medicamentos homeopáticos.

En abril del año 2007, el grupo farmacéutico Bonin inició la construcción de un nuevo complejo productivo que ha sido finalizado en el 2010.

El nuevo edificio de 9,000 metros cuadrados es un modelo de alta tecnología en cuanto a manufactura farmacéutica se refiere y de espaciosos almacenes para enfrentar una demanda creciente de acuerdo a las especificaciones vigentes de las normativas europeas y americanas.


### *Misión*

Ser una empresa farmacéutica guatemalteca, que vela por la salud y el bienestar de las personas, ofreciendo productos y servicios de óptima calidad, trabajando con excelencia y responsabilidad bajo principios de lealtad y respeto.

### *Visión*

Hacer de laboratorios Bonin la empresa farmacéutica líder y modelo de calidad, cumpliendo con las buenas prácticas de manufactura y servicios excelentes con participación en varios segmentos de mercado nacional e internacional a través del desarrollo de sus diversas unidades de negocio que operen con eficiencia y rentabilidad.



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 8 - de 36



## 8. POLÍTICA DE VALIDACIÓN

Laboratorios Bonin está comprometido con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los productos que fabrica, es por eso que todas las actividades de validación que se desarrollan en Laboratorios Bonin se realizan tomando en consideración los reglamentos vigentes de la industria farmacéutica para asegurar que los resultados son confiables y reproducibles.


### 8.1. Recurso humano:

Se dispone del recurso humano que labora en Laboratorios Bonin para planear, verificar y ejecutar el proceso de validaciones. Sin embargo, existen atribuciones específicas que se detallan a continuación:

Tabla I. Responsables de la ejecución de recursos

Responsable de ejecución	Recurso
<b>Gerente General / Junta Directiva</b>	Responsables de aprobación de recursos económicos mayores tales como: Compra de equipos, aprobación de plazas, aprobación de servicios, entre otros
<b>Gerente de Aseguramiento de Calidad</b>	Responsable de la ejecución del plan maestro de validación
<b>Gerencia de Producción</b>	Responsable de proveer apoyo para las actividades de validación que se realicen en sus áreas de trabajo.
<b>Ingeniero de planta</b>	Se encarga de brindar todo el apoyo técnico especializado en maquinaria y equipos.
<b>Coordinador de operaciones</b>	Encargado de la gestión de compras de insumos y el manejo de bodegas



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 9 - de 36

<b>Gerencia Recursos Humanos</b>	Gestiona el recurso humano dentro de Laboratorios Bonin, incluyendo: selección y reclutamiento, atención médica, inducción de personal, capacitación anual de personal,
<b>Gerente financiero</b>	Encargado de ejecutar el presupuesto asignado para la adquisición de equipos, servicios, entre otros.

## 8.2. Comité de validaciones:

Comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación

Tabla II. Comité de validaciones

Departamento	Integrantes
<b>Aseguramiento de calidad</b>	Gerente, Jefe Control de calidad, Jefe de Microbiología,
<b>Producción</b>	Gerente o Asistente (ausencia)
<b>Mantenimiento</b>	Ingeniero de planta o Asistente (ausencia)
<b>Recursos Humanos</b>	Gerente, Coordinador Recursos Humanos
<b>Operaciones</b>	Coordinador de Operaciones, Jefe Bodega Materia Prima


Laboratorios Bonin cuenta con una gama diversa de productos en diferentes formas farmacéuticos entre los cuales se enlistan: sueros orales, inyectables de pequeño y gran volumen, semisólidos, jarabes, suspensiones y comprimidos. Con base en la criticidad de los procesos, se dará prioridad a las líneas de inyectables de pequeño y gran volumen y posteriormente se continuará con las otras líneas.

## 8.3. Protocolos de Calificación:

Para toda calificación y validación se necesita generar un protocolo aprobado antes de hacer pruebas, y posterior a las pruebas ejecutadas se genera un informe de calificación donde se emite el dictamen.

## 8.4. Programa Anual de Validaciones:

El programa anual incluye todo lo contemplado en el plan Maestro, calificación de personal, proveedores, áreas, equipos de manufactura e instrumentos de medición, sistemas de apoyo crítico,

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 10 - de 36

validación de procesos de manufactura, limpiezas, validación de procesos críticos, metodologías analíticas y sistemas computarizados.


#### 8.5.Desviaciones:

- Todas las desviaciones que estén sujetas a procesos relacionados con la producción originada por las calificaciones y validaciones deben de estar documentadas en el sistema de gestión de calidad y debe darse seguimiento al cierre de las mismas.
- Todas las desviaciones deben investigarse hasta encontrar el origen del problema y deben de documentarse atacando el problema raíz.

## 9. ENTIDADES SUJETAS A VALIDACIÓN

Una entidad es todo equipo, sistema, instalación, proceso, procedimiento que forma parte del proceso de manufactura de algún medicamento, y por tal razón son objetos de estudio. Sin embargo, dentro de estas entidades no todas están sujetas a calificación/validación, esto dependerá del impacto que tenga en el proceso de producción y /o aseguramiento de calidad. Las entidades se clasifican de acuerdo a la siguiente ilustración:




<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 11 - de 36

De acuerdo a la ilustración las entidades se pueden clasificar en cuatro grupos, de los cuales los críticos, de impacto directo e impacto indirecto están sujetos a calificación/validación según sea el caso. Así mismo al momento de tomar la decisión de considerar una entidad para no calificarse/validarse, es necesario adjuntarse un análisis de riesgo como respaldo (**FO-AC-187**).

Las entidades sujetas a calificación o validación se encuentran definidas de acuerdo a la siguiente figura y corresponde a la pirámide de validación.



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 12 - de 36

## 10. PROCESOS PREVIO A LA VALIDACIÓN

### 10.1 Calibración

En este plan también se incluyen las actividades de calibración de instrumentos de medición, la cual se realiza según los Procedimientos **PEO-AC-102** de acuerdo al Control maestro de calibración **FO-AC-005**. Todos los instrumentos de medición involucrados en la calificación deben de estar calibrados con trazabilidad a los patrones primarios.

### 10.2 Calificación de proveedores


La calificación de proveedores se llevará a cabo según el procedimiento estándar de operación de calificación de proveedores **PEO-CO-02**. Los criterios de la calificación de proveedores dependerán del tipo de cada uno y del impacto que tenga sobre las operaciones de manufactura.

### 10.3 Calificación de personal

La calificación de personal se llevará a cabo según el procedimiento estándar de operación de calificación de personal **PEO-AC-119**. Los criterios de la calificación de personal son propios para cada puesto de trabajo, los parámetros a evaluar se encuentran en cada protocolo. De manera general se evalúa:

Criterios de aceptación:

No.	Criterio
1	Expediente personal (escolaridad, experiencia laboral, habilidades técnicas, entre otros)
2	Proceso de inducción: verificar se haya dado el proceso de inducción de manera completa, comprobando los temas de buenas prácticas de manufactura.
3	Desempeño de la ejecución de atribuciones; dependiendo de las labores del puesto, se evalúa la capacidad para realizar dicha actividad.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 13 - de 36

#### 10.4 Metodologías analíticas

La validación de métodos analíticos se realiza con base en el RTCA 11.03.39:06 Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos. Tanto para métodos oficiales como no oficiales. La validación de métodos analíticos se realiza según **PEO-AC-116**. Los criterios de aceptación utilizados son los siguientes

Criterios de aceptación:


No.	Criterio
1	Especificidad y Selectividad: Los excipientes de la fórmula cuali-cuantitativa del producto exhiben otra respuesta a la obtenida con la del analito de interés cuando se somete al método de cuantificación.
2	Linealidad del sistema: Cumplir con una ecuación tipo $Y = mx + b$ y un $r^2 \geq 0.980$
3	Exactitud: Cumplir con una ecuación tipo $Y = mx + b$ y un $r^2 \geq 0.980$
4	Intervalo: Según la linealidad del sistema= valor mínimo y máximo del método
5	Precisión: Coeficiente de variación $\leq 2.0\%$

## 11. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

El Cronograma de Actividades se desarrollará tomando en cuenta la criticidad de los procesos productivos, anualmente se revisarán las prioridades a trabajar durante ese año. A final de año se llevará a cabo el Programa de Calificación y Validación FO-AC-141, en donde se enlistarán las actividades correspondientes al departamento. El programa será elaborado por el Jefe de Validaciones de Procesos y aprobado por la Gerencia de Aseguramiento de Calidad. De manera general, el programa debe incluir todos los aspectos: áreas, Sistemas Críticos, Maquinaria de Producción y personal, Procedimientos de limpieza, Procesos de producción, Sistemas informáticos. El programa queda sujeto a cambios en caso de presentarse alguna eventualidad o bien alguna otra prioridad

La calificación y validación de las entidades se realizará por medio de la elaboración de protocolos e informes de calificación/validación según corresponda. Estos protocolos e informes se elaborarán según el procedimiento estándar de operación **PEO-AC-104** y en los formatos siguientes:

- Protocolo de calificación/validación **FO-AC-181**
- Protocolo de validación de métodos analíticos **FO-AC-186**

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 14 - de 36

- Informe de calificación del personal **FO-AC-142**
- Informe de calificación/validación **FO-AC-193**
- Informe de validación de métodos analíticos **FO-AC-194**

**NOTA:** En el caso de informes de proveedores externos ver sección (SERVICIOS EXTERNOS)


Los criterios a evaluar en cada calificación y validación se describen en cada apartado a continuación.

La ejecución de actividades de calificación y validación se llevará a cabo de acuerdo al Programa de Calificación y Validación **FO-AC-141**.

El seguimiento de las actividades del programa es realizado por los integrantes del comité de validaciones quienes se reúnen para discutir el cumplimiento del programa, oportunidades de mejora, entre otros.

### **11.1 Servicios externos**

Como parte de la organización y planificación, Laboratorios Bonin realiza procesos de calificación y validación a través de proveedores externos. Para aceptar la información proporcionada por cualquier proveedor esta debe ser revisada y aprobada por aseguramiento de calidad y la misma debe estar de acuerdo a lo establecido en el protocolo de calificación interno y adjunto incluir el formato de **REQUISITOS PARA LA ACEPTACIÓN DE INFORMES DE CALIFICACIÓN/VALIDACIÓN EXTERNOS FO-AC-066**.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 15 - de 36

## 12. CALIFICACIÓN DE ÁREAS

La calificación de áreas tiene como alcance únicamente las áreas de los departamentos de producción, empaque, control de calidad y dispensación de materiales. La calificación consta como tal de tres etapas, calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ) y calificación de operación (OQ). La calificación de diseño aplicará únicamente en entidades nuevas.

La calificación de desempeño (PQ) de las áreas está unificada con la calificación de desempeño del sistema de aire HVAC, ya que en esta calificación se verifica por completo si las áreas realmente son capaces de mantener las condiciones para las que fueron diseñadas.

Los criterios a evaluar en cada una de las etapas de calificación se establecen a continuación:


Calificación de diseño:

No.	Criterio
1	Debe de contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas de todos los componentes de las áreas y estas son de acorde a las capacidades requeridas
3	Todos los documentos de ingeniería, diseño y planos corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de instalación:

No.	Criterio
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño, planos instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al área instalada en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para las áreas y estos son acorde a los requerimientos.
4	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento del área y estos corresponden con los requerimientos necesarios. Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza y estar correctamente ubicados. Las tomas de gases y fluidos identificados.
5	Los pisos, paredes, techos son lisos libres de grietas poseen recubrimiento epóxico y curva sanitaria entre sí.
6	Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo.
7	Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza.
8	No existen desviaciones críticas en la calificación



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 16 - de 36

Calificación de operación:

No.	Criterio
1	Todos los instrumentos de medición de las áreas se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo de las áreas utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles, vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de las mismas.
3	Todos los componentes de las áreas operan correctamente en pruebas sucesivas
4	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para las áreas. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. Las áreas se encuentran de alta en dicho programa.
5	El flujo de los materiales y del personal a través debe estar diseñado de tal manera que no permita confusión, contaminación ni errores. Las áreas de acceso restringido deben estar debidamente delimitadas e identificadas.
6	Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo.
7	Se debe contar con equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial, según la normativa de cada estado parte.
8	No existen desviaciones críticas en la calificación


### 13. CALIFICACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS

Los sistemas incluidos en el Plan Maestro de Validación serán los que puedan influir directamente en la calidad del producto. Los sistemas a validarse en Laboratorios Bonin son los siguientes:

- ✓ Agua para inyección (destilada)
- ✓ Agua purificada (ósmosis)
- ✓ Aire acondicionado (HVAC)
- ✓ Aire comprimido

La calificación consta como tal de cuatro etapas, calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ). La calificación de diseño aplicará únicamente en entidades nuevas.

Los criterios a evaluar en cada una de las etapas de calificación se establecen a continuación:

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 17 - de 36

### 13.1 Agua para uso farmacéutico


Laboratorios Bonin cuenta con sistema de pre-tratamiento que abastece los sistemas de producción y distribución de agua purificada y agua para inyección; haciendo un total de tres sistemas de agua. Los criterios para la calificación de diseño, instalación y operación son los mismos para los tres sistemas de agua variando únicamente los criterios de la calificación de desempeño.

Calificación de diseño:

No.	Criterio
1	Debe contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas de todos los componentes del sistema y estas son de acorde a las capacidades requeridas
3	Todos los documentos de ingeniería, diseño y planos corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de instalación:

No.	Criterio
1	Todos los documentos de ingeniería, diseño, planos, instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al sistema instalado en planta.
2	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
3	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
4	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento del equipo y estos corresponden con los requerimientos necesarios.
5	Las partes que tienen contacto directo con el producto no representan una fuente de contaminación, están elaborados con materiales no adsorbentes o adherentes.
6	Se tiene evidencia las bitácoras de soldaduras por día de trabajo, probetas y videoboroscopías, certificados de soldadores del loop, documentación del material soldante y de gases inertes
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 18 - de 36

Calificación de operación:


No.	Criterio
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles, vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de las mismas.
3	Se evidencia la evaluación de las pruebas de integridad de filtros, spray balls, simultaneidad, drenabilidad y presión de cada una de las partes correspondientes las mismas son satisfactorias de acorde las especificaciones del sistema.
4	Todos los componentes mayores operan de manera adecuada y conforme a las especificaciones del sistema.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para el sistema. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.
6	El equipo opera en condiciones limitantes sin fallos, los dispositivos de arranque y paro funcionan correctamente y el sistema de alarmas ha sido verificado.
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de desempeño:

#### 13.1.1 Sistema de pre-tratamiento de agua:

- ✓ **Fase I:** muestreo diario de todos los puntos
- ✓ **Fase II:** muestreo diario de todos los puntos
- ✓ **Fase III:** muestreo semanal de todos los puntos


No.	Punto de monitoreo	Criterio
1	Cisterna	Conductividad: < 1500 $\mu$ S/m
		Recuento microbiológico: <500 UFC/ml
		Cloro residual libre $\leq$ 1ppm
		pH: 6.5 – 8.5
		Sólidos disueltos totales: 500-1000 mg/ml
2	Filtro multimedia	Cloro residual libre $\leq$ 0.5 ppm

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 19 - de 36

3	Salida ósmosis industrial	pH: 6.5 – 8.5
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		Cloro residual libre ≤0ppm
		Conductividad: 4-40 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 9

### 13.1.2 Sistema de agua purificada (ósmosis inversa):

No.	Fase	Criterio
1	Fase I: Monitoreo diario del sistema en un periodo de cuatro semanas, durante el cual el sistema debe operar de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7
2	Fase II: Monitoreo diario del sistema en un periodo de cuatro semanas, durante el cual se confirma que el sistema opera de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7
3	Fase III: Monitoreo semanal del sistema en un periodo de un año, durante el cual se confirma que el sistema opera de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 20 - de 36


### 13.1.3 Sistema de agua para inyección (destilada):

No.	Fase	Criterio
1	Fase I: Monitoreo diario del sistema en un periodo de cuatro semanas, durante el cual el sistema debe operar de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7
		Endotoxinas: < 0.25 UE/ml
2	Fase II: Monitoreo diario del sistema en un periodo de cuatro semanas, durante el cual se confirma que el sistema opera de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7
		Endotoxinas: < 0.25 UE/ml
3	Fase III: Monitoreo semanal del sistema en un periodo de un año, durante el cual se confirma que el sistema opera de manera continua sin fallas o desviaciones.	Carbono orgánico total (TOC): <500 ppb
		Conductividad: < 1.3 µS/m
		Recuento microbiológico: <100 UFC/ml
		pH: 5 – 7
		Endotoxinas: < 0.25 UE/ml

El sistema será calificado tomando en consideración el PEO-AC-124

### 13.2 Sistema HVAC

Laboratorios Bonin cuenta con sistemas independientes de acuerdo a cada una de las operaciones realizadas siendo los más importantes los sistemas de las áreas de sueros, inyectables, orales y microbiología. Cada sistema cuenta con su unidad manejadora de aire (UMA) y ductería para el tratamiento y distribución del mismo. La calificación del sistema debe incluir las unidades manejadoras y la ductería. A continuación, se describe los criterios a evaluar en cada una de las etapas:

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 21 - de 36

Calificación de diseño:


No.	Criterio
1	Debe contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas de todos los componentes de las unidades manejadoras y estas son de acorde a las capacidades requeridas
3	Todos los documentos de ingeniería, diseño y planos corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de instalación:

No.	Criterio
1	Se cuenta con evidencia de pruebas FAT o SAT realizadas.
2	Todos los documentos de ingeniería, diseño, planos instructivos de instalación de las unidades manejadoras y ductería se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalada en planta.
3	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
4	Existen listados de repuestos y lubricantes para el los equipos y estos son acorde a los requerimientos.
5	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento de los equipos y estos corresponden con los requerimientos necesarios.
6	Los partes que tienen de los equipos y ductería no representan una fuente de contaminación, están elaborados con materiales no adsorbentes o adherentes.
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de operación:

No.	Criterio
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles,

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 22 - de 36


	vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de las mismas.
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas
4	Toda la ductería ha sido verificada y se evidencia que no existen fugas de aire en las mismas.
5	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para los equipos. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. Los equipos se encuentran de alta en dicho programa.
6	El equipo opera en condiciones limitantes sin fallos, los dispositivos de arranque y paro funcionan correctamente y el sistema de alarmas ha sido verificado.
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de desempeño:


El sistema será calificado tomando en consideración los siguientes parámetros: temperatura, humedad relativa de las áreas que alimenta, volumen de inyección de aire, diferenciales de presión entre las áreas, número de cambios de aire, conteo de partículas, flujos de aire, velocidad de flujo y pruebas de integridad de filtros HEPA

No.	Criterio
1	Cambios de aire por hora
2	Presión diferencial



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 23 - de 36

	<p>En áreas ISO 8 Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos.</p> <p>En áreas ISO 5/6 presión negativa aplicando un concepto de cascada.</p>																																	
3	Temperatura de 18°C a 25°C y una humedad relativa de 30 a 65%																																	
4	<p>El conteo de partículas no viables en las áreas debe cumplir la siguiente clasificación:</p> <table><tr><th rowspan="3">ISO</th><th colspan="4">Partículas No viables máxima por m<sup>3</sup></th></tr><tr><th colspan="2">Reposo</th><th colspan="2">Funcionamiento</th></tr><tr><th>0.5 µm</th><th>5 µm</th><th>0.5 µm</th><th>5 µm</th></tr><tr><td>ISO 5</td><td>≤3500</td><td>≤0</td><td>≤3500</td><td>≤0</td></tr><tr><td>ISO 6</td><td>≤3500</td><td>≤0</td><td>≤350000</td><td>≤2000</td></tr><tr><td>ISO 7</td><td>≤35000</td><td>≤2000</td><td>≤3500000</td><td>≤20000</td></tr><tr><td>ISO 8</td><td>≤350000</td><td>≤20000</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	ISO	Partículas No viables máxima por m <sup>3</sup>				Reposo		Funcionamiento		0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm	ISO 5	≤3500	≤0	≤3500	≤0	ISO 6	≤3500	≤0	≤350000	≤2000	ISO 7	≤35000	≤2000	≤3500000	≤20000	ISO 8	≤350000	≤20000	-	-
ISO	Partículas No viables máxima por m <sup>3</sup>																																	
	Reposo		Funcionamiento																															
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm																														
ISO 5	≤3500	≤0	≤3500	≤0																														
ISO 6	≤3500	≤0	≤350000	≤2000																														
ISO 7	≤35000	≤2000	≤3500000	≤20000																														
ISO 8	≤350000	≤20000	-	-																														
5	<p>El conteo de partículas viables en las áreas debe cumplir la siguiente clasificación:</p> <table><tr><th>Clase</th><th>Aire (UFC/m<sup>3</sup>)</th></tr><tr><td>ISO 5</td><td>&lt;3</td></tr><tr><td>ISO 6</td><td>10</td></tr><tr><td>ISO 7</td><td>100</td></tr><tr><td>ISO 8</td><td>200</td></tr></table>	Clase	Aire (UFC/m <sup>3</sup> )	ISO 5	<3	ISO 6	10	ISO 7	100	ISO 8	200																							
Clase	Aire (UFC/m <sup>3</sup> )																																	
ISO 5	<3																																	
ISO 6	10																																	
ISO 7	100																																	
ISO 8	200																																	
6	Las cabinas de flujo laminar (ambientes ISO 5) deben cumplir con una velocidad de 0,3 m/s +/- 20% para flujo vertical y de 0,45 m/s +/- 20% para flujo horizontal																																	
7	Todos los filtros HEPA instalados deben cumplir con una eficiencia del 99,997% en retención de partículas.																																	
8	No existen desviaciones críticas en la calificación																																	

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 24 - de 36

### 13.3 Aire comprimido

Laboratorios Bonin cuenta con un sistema de producción de aire comprimido a través de un compresor, secador y banco de filtros. La calificación del sistema debe incluir el compresor, secador, banco de filtros y la ductería. A continuación, se describe los criterios a evaluar en cada una de las etapas:

Calificación de diseño:


No.	Criterio
1	Debe contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas de todos los componentes de los compresores, secadores y filtros; estas son de acorde a las capacidades requeridas
3	Todos los documentos de ingeniería, diseño y planos corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de instalación:

No.	Criterio
1	Se cuenta con evidencia de pruebas FAT o SAT realizadas.
2	Todos los documentos de ingeniería, diseño, planos instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalada en planta.
3	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
4	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
5	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento del equipo y estos corresponden con los requerimientos necesarios.
6	Los partes del equipo no representan una fuente de contaminación, están elaborados con materiales no adsorbentes o adherentes.
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de operación:


No.	Criterio
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 25 - de 36


2	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles, vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de las mismas.
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas, se verifica que el sistema es capaz de proveer aire en todos los puntos requeridos.
4	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para los equipos. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.
5	El equipo opera en condiciones limitantes sin fallos, los dispositivos de arranque y paro funcionan correctamente y el sistema de alarmas ha sido verificado.
6	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de desempeño:

No.	Criterio												
1	<p>El punto de rocío en los puntos de uso del sistema de aire comprimido debe cumplir con una clase ISO <math>\leq 2</math> en contacto directo con producto</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ISO</th><th>Punto de Rocío ( °C)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td><math>\leq -70</math></td></tr> <tr> <td>2</td><td><math>\leq -40</math></td></tr> <tr> <td>3</td><td><math>\leq -20</math></td></tr> <tr> <td>4</td><td><math>\leq 3</math></td></tr> <tr> <td>5</td><td><math>\leq 7</math></td></tr> </tbody> </table>	ISO	Punto de Rocío ( °C)	1	$\leq -70$	2	$\leq -40$	3	$\leq -20$	4	$\leq 3$	5	$\leq 7$
ISO	Punto de Rocío ( °C)												
1	$\leq -70$												
2	$\leq -40$												
3	$\leq -20$												
4	$\leq 3$												
5	$\leq 7$												
2	<p>El contenido de aceite en los puntos de uso del sistema de aire comprimido debe cumplir con una clase ISO <math>\leq 1</math> contacto directo con producto</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ISO</th><th>Aceite (mg/m3)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td><math>\leq 0.01</math></td></tr> <tr> <td>2</td><td><math>\leq 0.1</math></td></tr> <tr> <td>3</td><td><math>\leq 1</math></td></tr> <tr> <td>4</td><td><math>\leq 5</math></td></tr> <tr> <td>5</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>	ISO	Aceite (mg/m3)	1	$\leq 0.01$	2	$\leq 0.1$	3	$\leq 1$	4	$\leq 5$	5	-
ISO	Aceite (mg/m3)												
1	$\leq 0.01$												
2	$\leq 0.1$												
3	$\leq 1$												
4	$\leq 5$												
5	-												

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 26 - de 36

3	<p>El conteo de partículas no viables en los puntos de uso del sistema de aire comprimido debe cumplir con una clase ISO <math>\leq 1</math> contacto directo con producto</p> <table><tr><th rowspan="2">ISO</th><th colspan="3">Partículas No viables máxima por m<sup>3</sup></th></tr><tr><th>0.1µm a 0.5 µm</th><th>0. µm 5 a 1 µm</th><th>1 µm a 5 µm</th></tr><tr><td>1</td><td><math>\leq 20,000</math></td><td><math>\leq 400</math></td><td><math>\leq 10</math></td></tr><tr><td>2</td><td><math>\leq 400,000</math></td><td><math>\leq 6,000</math></td><td><math>\leq 100</math></td></tr><tr><td>3</td><td>-</td><td><math>\leq 90,000</math></td><td><math>\leq 1,000</math></td></tr><tr><td>4</td><td>-</td><td>-</td><td><math>\leq 10,000</math></td></tr><tr><td></td><td></td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	ISO	Partículas No viables máxima por m <sup>3</sup>			0.1µm a 0.5 µm	0. µm 5 a 1 µm	1 µm a 5 µm	1	$\leq 20,000$	$\leq 400$	$\leq 10$	2	$\leq 400,000$	$\leq 6,000$	$\leq 100$	3	-	$\leq 90,000$	$\leq 1,000$	4	-	-	$\leq 10,000$			-	-
ISO	Partículas No viables máxima por m <sup>3</sup>																											
	0.1µm a 0.5 µm	0. µm 5 a 1 µm	1 µm a 5 µm																									
1	$\leq 20,000$	$\leq 400$	$\leq 10$																									
2	$\leq 400,000$	$\leq 6,000$	$\leq 100$																									
3	-	$\leq 90,000$	$\leq 1,000$																									
4	-	-	$\leq 10,000$																									
		-	-																									
4	<p>El recuento de partículas viables en los puntos de uso del sistema de aire comprimido debe estar dentro de los siguientes parámetros:</p> <table><tr><th rowspan="2">Área</th><th colspan="2">UFC</th></tr><tr><th>RTMA</th><th>RTCHL</th></tr><tr><td>No Estéril</td><td>&lt;100</td><td>&lt;100</td></tr><tr><td>Estéril</td><td>0</td><td>0</td></tr></table>	Área	UFC		RTMA	RTCHL	No Estéril	<100	<100	Estéril	0	0																
Área	UFC																											
	RTMA	RTCHL																										
No Estéril	<100	<100																										
Estéril	0	0																										
5	No existen desviaciones críticas que afecten la validación																											

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 27 - de 36

## 14. CALIFICACIÓN DE EQUIPOS

La calificación de equipos tiene como alcance los equipos en áreas productivas, empaque y los utilizados en análisis fisicoquímicos. La calificación consta como tal de cuatro etapas, calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ). La calificación de diseño aplicará únicamente en entidades nuevas.

La calificación de desempeño (PQ) de los equipos está unificada con la validación del proceso del producto que utilice dichos equipos para su fabricación, ya que durante la validación de los procesos de manufactura se comprueba de manera detallada si los equipos realmente son capaces de producir los medicamentos con las especificaciones requeridas.


Los criterios a evaluar en cada una de las etapas de calificación se establecen a continuación:

*Calificación de diseño:*

No.	Criterio
1	Debe contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas de todos los componentes de las áreas y estas son de acorde a las capacidades requeridas
3	Todos los documentos de ingeniería, diseño y planos corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

*Calificación de instalación:*

No.	Criterio
1	Se cuenta con evidencia de pruebas FAT o SAT realizadas.
2	Todos los documentos de ingeniería, diseño, planos instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al equipo instalada en planta.
3	Al concluir la inspección física de cada uno de los componentes mayores, estos se encuentran instalados de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
4	Existen listados de repuestos y lubricantes para el equipo y estos son acorde a los requerimientos.
5	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento del equipo y estos corresponden con los requerimientos necesarios.
6	Los partes que tienen contacto directo con el producto no representan una fuente de contaminación, están elaborados con materiales no adsorbentes o adherentes.
7	No existen desviaciones críticas en la calificación

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 28 - de 36

Calificación de operación:

No.	Criterio
1	Todos los instrumentos de medición del equipo se encuentran debidamente calibrados y con etiqueta que indica el tipo de calibración interna o externa y la fecha de calibración actual y próxima.
2	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del equipo utilizado para su operación y limpieza, mantenimiento y calibración se encuentran disponibles, vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación de las mismas.
3	Todos los componentes del equipo operan correctamente en pruebas sucesivas
4	Existe un programa de mantenimiento preventivo desarrollado para los equipos. La información comprendida en el programa coincide con las recomendaciones y/o especificaciones de diseño del fabricante. El equipo se encuentra de alta en dicho programa.
5	El equipo opera en condiciones limitantes sin fallos, los dispositivos de arranque y paro funcionan correctamente y el sistema de alarmas ha sido verificado.
6	No existen desviaciones críticas en la calificación

## 15. VALIDACIÓN DE PROCESOS CRITICOS


Los procesos críticos incluidos en el Plan Maestro de Validación serán los que puedan influir directamente en la calidad del producto. Los procesos críticos a validarse en Laboratorios Bonin son los siguientes:

- ✓ Esterilización por calor húmedo
- ✓ Despirogenización
- ✓ Llenado aséptico simulado

### 15.1 Esterilización por calor húmedo

*Criterios*

No.	Criterio
1	Distribución de calor, la temperatura en la cámara debe de mantenerse uniforme con una variación menor a $\pm 2.5^{\circ}\text{C}$
2	Penetración de calor, el tiempo efectivo de esterilización debe ser mayor a 12 minutos ( $F_0$ )
3	Reto microbiológico, los indicadores microbiológicos utilizados deben dar como resultado negativo.
4	La integridad de la carga no debe afectarse posterior al proceso de esterilización.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 29 - de 36

## 15.2 Despirogenización

### Criterios


No.	Criterio
1	Distribución de calor, la temperatura en la cámara debe de mantenerse uniforme con una variación menor a $\pm 25^{\circ}\text{C}$
2	Penetración de calor, el tiempo efectivo de esterilización debe ser mayor a 30 minutos ( $F_0$ )
3	Reto microbiológico, los indicadores microbiológicos utilizados deben dar como resultado negativo.
4	La integridad de la carga no debe afectarse posterior al proceso de esterilización.

## 15.3 Llenado aséptico simulado


### Criterios

No.	Criterio
1	Prerrequisitos: las áreas, equipos, sistemas críticos, procedimiento de limpieza y personal se encuentran calificados.
2	Se cuenta un procedimiento que describa la manera correcta de realizar el proceso de fabricación y envasado del medio de crecimiento.
3	<p>El número de contenedores utilizados para el llenado de medios debe ser suficiente para permitir una válida evaluación. Se deben aplicar los siguientes lineamientos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cuando se llenan menos de 5000 unidades, ninguna unidad contaminada debe ser detectada</li> <li>Al llenar 5,000 a 10,000 unidades: <ol style="list-style-type: none"> <li>Una (1) unidad contaminada debe resultar en una investigación, incluyendo la consideración de un relleno de medios repetidos;</li> <li>Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, tras la investigación.</li> </ol> </li> <li>Al llenar más de 10,000 unidades: <ol style="list-style-type: none"> <li>Una (1) unidad contaminada debe resultar en una investigación;</li> <li>Dos (2) unidades contaminadas se consideran causa de revalidación, tras la investigación</li> </ol> </li> </ol>



<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 30 - de 36

4	El monitoreo microbiológico de personal, superficies y ambientes, durante el proceso de llenado, debe de estar dentro de los siguientes parámetros, de acuerdo a la clasificación del área:																													
	<table><tr><th rowspan="2">Clase ISO</th><th colspan="4">Límites</th></tr><tr><th>Aire (UFC/m<sup>3</sup>)</th><th>Superficie (UFC/cm<sup>2</sup>)</th><th>Guantes</th><th>Vestimenta</th></tr><tr><td>5</td><td>&lt;3</td><td>&lt;3</td><td>&lt;3</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>10</td><td>5</td><td>5</td><td>5</td></tr><tr><td>7</td><td>100</td><td>25</td><td>20</td><td>20</td></tr><tr><td>8</td><td>200</td><td>50</td><td>20</td><td>--</td></tr></table>	Clase ISO	Límites				Aire (UFC/m <sup>3</sup> )	Superficie (UFC/cm <sup>2</sup> )	Guantes	Vestimenta	5	<3	<3	<3	5	6	10	5	5	5	7	100	25	20	20	8	200	50	20	--
	Clase ISO		Límites																											
		Aire (UFC/m <sup>3</sup> )	Superficie (UFC/cm <sup>2</sup> )	Guantes	Vestimenta																									
	5	<3	<3	<3	5																									
	6	10	5	5	5																									
	7	100	25	20	20																									
8	200	50	20	--																										
5	Las unidades de control positivo llenas deben exhibir un crecimiento de los organismos de promoción de crecimiento especificados en los parámetros de incubación especificados.																													
6	Los contenedores llenados con medio de cultivo deben de cumplir con la prueba de esterilidad																													
7	No existen desviaciones críticas que afecten la validación																													

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 31 - de 36

## 16. VALIDACIÓN DE PROCESOS DE MANUFACTURA

La validación de procesos de manufactura (entiéndase proceso de fabricación desde el surtido de materiales hasta el empaque final), este se llevará a cabo de manera concurrente para todos los procesos de manufactura, tomándose como objeto de estudio un total de tres lotes consecutivos del producto a validarse. Para cada validación del proceso se deberá realizar un protocolo e informe de validación respectivamente. Estos deben de ser únicos para cada proceso a evaluarse.


Debido a la naturaleza de la validación de los procesos, esta evalúa directamente el desempeño del mismo y por tal razón va aunada al desempeño de equipos. Ya que cada equipo tiene la función de efectuar una operación unitaria durante el proceso de fabricación, para la transformación del producto deseado. Por tal razón la validación de procesos, reemplaza la calificación de desempeño del tren de equipos utilizados en dichos procesos.

Los procesos incluidos en el Plan Maestro de Validación han sido seleccionados con base en su impacto en la calidad del producto terminado en base a la criticidad del mismo. El listado de procesos se detalla a continuación, por orden de criticidad:



De manera general los criterios a evaluar para la validación de procesos son los siguientes:

No.	Criterio
1	Prerrequisitos: Debe evidenciarse que el personal, áreas, equipos, sistemas críticos y procesos críticos estén previamente calificados/validados para poder iniciar con la validación del proceso.
2	Fórmula cuali-cuantitativa: Debe existir una fórmula cuali-cuantitativamente que describa la composición y sus proporciones del producto objeto de estudio.
3	Flujo del proceso: Existe un procedimiento por escrito donde se establezca el flujo del proceso a seguir y este es realizado según está estipulado.
4	Establecer los parámetros críticos a evaluar en cada una de las operaciones unitarias involucradas en el proceso de fabricación
5	Realizar el análisis estadístico con los datos de las variables monitoreadas en cada una de las operaciones unitarias previamente establecidas.
6	El estudio de la capacidad del proceso de ser mayor o igual a 1 ( $C_p \geq 1$ )
7	No existen desviaciones críticas que afecten la validación

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 32 - de 36

## 17. VALIDACIÓN DE LIMPIEZAS


La validación de limpieza será realizada con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza. Para ello se cuenta con un programa para el uso y rotación de sanitizantes.

Si varios productos son procesados en un mismo equipo, y éste utiliza el mismo procedimiento de limpieza, se utilizará un producto representativo para la validación o el criterio del “peor caso”. Esta selección será basada en la solubilidad, dificultad de limpieza y los límites residuales con base en una combinación de la concentración y toxicidad. Para la validación de limpieza será incluida y evaluada las interacciones entre los diferentes agentes sanitizantes.

La validación de limpieza será realizada en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios, la vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías se establecerá en base a los resultados de la validación. Se debe de emitir un protocolo e informe para cada uno de los procesos de validación de limpiezas. Para el mantenimiento del estado validado de la limpieza se establecerá un programa periódico para la determinación de trazas de los productos incluidos en la validación de la limpieza.

### *Criterios*

No.	Criterio
1	Identificar el producto “peor caso” de la línea de fabricación a evaluar.
2	Se cuenta un procedimiento que describa la manera correcta de realizar la limpieza del producto “peor caso”, además el personal que lo ejecuta ha sido capacitado para realizar esta tarea.
3	Existe una metodología analítica validada para la cuantificación del producto “peor caso”.
4	Visualmente limpio: se debe verificar que no quede ningún residuo visible en equipos, superficies ni áreas del producto “peor caso”.
5	El agua del último enjuague, de equipos y utensilios, realizado debe tener una conductividad $\leq 1.3\mu\text{S}/\text{cm}$
6	No más del límite de aceptación toxicológico, dosis terapéutica o 10 ppm del producto “peor caso” en muestreo por hisopado, en superficies de áreas y quipos.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 33 - de 36

7	El monitoreo microbiológico de equipos y áreas debe de estar dentro de los siguientes parámetros, de acuerdo a la clasificación del área:	Clase ISO	Límites	
			Aire (UFC/m <sup>3</sup> )	Superficie (UFC/24cm <sup>2</sup> )
		5	<3	<3
		6	10	5
		7	100	25
		8	200	50
8	No existen desviaciones críticas que afecten la validación			


## 18. VALIDACION DE SISTEMAS INFORMATICOS

Los sistemas informáticos que impacten en la calidad del producto e integridad de datos están sujetos a ser validados, el acceso a estos es controlado. Los sistemas informáticos que generen registros, es demostrada su trazabilidad, fácil acceso e integridad de los datos. Estos sistemas son los siguientes:

Sistemas Informáticos a validar en Laboratorios Bonin
HPLC Chomaster
HPLC Primaide
HPLC Ultra
HPLC Agilent
Sistema SAP

La calificación consta como tal de tres cuatro, calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación de operación (OQ) y calificación de desempeño (PQ). La calificación de diseño aplicará únicamente en entidades nuevas.

Los criterios a evaluar en cada una de las etapas de calificación se establecen a continuación:

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 34 - de 36

Calificación de diseño:


No.	Criterio
1	Debe de contarse con los requerimientos de usuario correspondientes.
2	Especificaciones técnicas del software y estas son de acorde a las necesidades requeridas
3	Todos los documentos del sistema, diseño y diagramas corresponden a los establecidos en los requerimientos de usuario y especificaciones técnicas.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de instalación:

No.	Criterio
1	Todos los documentos del sistema informático, diseño, diagramas, instructivos de instalación se encuentran físicamente disponibles en lugares específicos y corresponden al área instalada en planta.
2	Al concluir la inspección física del software este se encuentra instalado de forma correcta y de acuerdo a las especificaciones del proveedor.
3	Se cuenta con los suministros para el funcionamiento del software y estos corresponden con los requerimientos necesarios.
4	No existen desviaciones críticas en la calificación

Calificación de operación:

No.	Criterio
1	Los procedimientos normalizados de operación, registros e instrucciones de trabajo del software utilizado para su operación se encuentran disponibles, vigentes y en un lugar visible, además el personal ha sido capacitado y entrenado en la operación del mismo.
2	Todos los componentes del software operan correctamente en pruebas sucesivas
3	El software opera en condiciones limitantes sin fallos, los dispositivos de arranque y paro funcionan correctamente y el sistema de alarmas/errores ha sido verificado. Se ha comprobado los niveles de acceso para cada uno de los usuarios
4	No existen desviaciones críticas en la calificación


<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 35 - de 36

Calificación de desempeño:

No.	Criterio
1	Establecer los parámetros críticos a evaluar en el funcionamiento del software involucrado de acuerdo a la etapa del proceso de fabricación en la que tenga impacto.
2	Existe evidencia de prueba de integridad de datos, pruebas de confiabilidad, simulación en caso de alguna alteración para garantizar la robustez del mismo.
3	No existen desviaciones críticas que afecten la validación

## 19. MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO

- a) El mantenimiento de las instalaciones, equipos y sistemas es otro aspecto importante para asegurar que el proceso se mantiene bajo control. Una vez que se ha logrado el estado calificado o validado de un equipo, proceso, método, etc. Este debe mantenerse a través de un monitoreo de rutina, mantenimiento, procedimientos y programas de calibración.
- b) El mantenimiento del estado validado se apoya mediante la revisión periódica de las instalaciones, equipos y sistemas, con el fin de determinar si es necesario efectuar una nueva calificación, estas revisiones son documentadas como mantenimiento del estado validado.
- c) Programa de mantenimiento Preventivo: El programa de Mantenimiento Preventivo tiene como objetivo elaborar, coordinar, ejecutar y registrar las actividades de mantenimiento preventivo de instalaciones para lograr un adecuado funcionamiento y conservación.
- d) Programa de calibraciones y calificación de equipos e instrumentos de medición: el objetivo del programa es establecer, planificar y documentar la calibración, calificación y mantenimiento preventivo de los instrumentos y equipos de medición.

<b>Laboratorios Bonin</b> 	<b>MANUAL</b>  <b>PLAN MAESTRO DE VALIDACIONES</b>  <b>ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>	<b>Código:</b> <b>MA-AC-001-09</b>
		<b>Versión:</b> <b>09</b>
		Vigencia:    15/08/2023 Vencimiento: 15/08/2025
		Página - 36 - de 36

## 20. CONTROL DE CAMBIOS

Si las instalaciones, sistemas y equipos no han tenido cambios significativos, la evidencia documental de que éstos cumplen con los requisitos predefinidos esta será evidencia suficiente como mantenimiento del estado validado. Sin embargo, cuando un cambio afecte la calidad o características del producto, o sus componentes se llevarán a cabo una nueva calificación y/o validación.

El registro del control de cambios se describe según PEO-AC-053 Control de Cambios y los registros se realizan en FO-AC-083 Evaluación y control de cambios.

## 21. REVALIDACION

1. Para modificaciones de alto impacto se deberá hacer un análisis de riesgo para determinar si es necesaria una recalificación parcial o total.
2. En la documentación para Revalidación/ Recalificación de instalaciones, procesos, sistemas, equipos se asigna un numero de edición diferente al anterior.
3. Para recalificaciones parciales se maneja como un anexo del protocolo original y la fecha de vigencia se mantiene de la calificación completa.

## 22. REFERENCIAS

1. RTCA 11.03.42:07 Productos farmacéuticos: medicamentos de uso humano Buenas Prácticas de Manufactura para la industria farmacéutica. Incluyendo la Guía de verificación.
2. RTCA 11.03.39:06 Productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos.
3. WHO Technical Report Series: Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations 40<sup>th</sup> Report.
4. FDA 2011 Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. USA.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América 2012 (USP XXXV).