



Decreto Supremo

DECRETO SUPREMO QUE APRUEBA EL MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, el numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos;

Que, el artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;

Que, los literales a) y b) del artículo 5 de la precitada Ley señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, el formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;

Que, la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos, cuyo artículo 18 contempla que el control de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios es obligatorio, integral y permanente. Para garantizar la calidad de estos productos, los establecimientos públicos y privados, bajo responsabilidad, deben contar con un sistema de aseguramiento de calidad. En el caso de productos farmacéuticos, la calidad involucra todos los aspectos del proceso de fabricación, desde las materias primas empleadas hasta los productos terminados; así como los procesos de almacenamiento, distribución, dispensación y expendio;

Que, asimismo, el artículo 22 de la precitada Ley establece que para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para sí o para terceros a la fabricación, la importación, la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos

sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el Reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Distribución, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico y demás aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS), a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), según corresponda, y contar con la certificación correspondiente en los plazos que establece el Reglamento;

Que, el numeral 12 del artículo 2 del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA define a las Buenas Prácticas de Laboratorio como el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de calidad sean confiables;

Que, el artículo 91 del precitado Reglamento contempla que: *"Los Laboratorios de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios deben ajustarse a las exigencias establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, y Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y normas complementarias vigentes. Para el caso de estos establecimientos el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura incluye el cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento. Los laboratorios que brinden a terceros servicio de control de calidad de productos o dispositivos terminados deben cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio y contar con la certificación otorgada por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)";*

Que, el artículo 110 del mencionado Reglamento, modificado por el artículo 1 del Decreto Supremo N° 002-2012-SA, establece que los establecimientos farmacéuticos, para desarrollar actividades de fabricación, importación, almacenamiento, distribución, dispensación o expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios, para sí o para terceros, deben certificar en Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico, según corresponda y demás Buenas Prácticas aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS) a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM);

Que, el numeral 1 de la Tercera Disposición Complementaria Final del mencionado Reglamento contempla que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), propondrá a la Autoridad Nacional de Salud (ANS), el documento técnico sobre Buenas Prácticas de Laboratorio;

Que, en virtud a la normatividad antes glosada, resulta necesario establecer las disposiciones que contribuyan a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se comercializan en el país;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 485-2013/MINSA se publicó el proyecto de Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Productos Farmacéuticos, por el plazo de noventa (90) días calendario, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios por parte de las entidades públicas y privadas, y de la ciudadanía en general;

Que, el artículo 1 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF por el cual se dictan disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, en concordancia con los Decretos Leyes N°s 25629 y 25909, estipula que los trámites o requisitos que afecten de alguna manera la libre comercialización interna o la exportación o importación de bienes o servicios podrán aprobarse únicamente mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y por el del Sector involucrado;





Decreto Supremo

De conformidad con lo establecido en el numeral 8 del artículo 118 de la Constitución Política del Perú, el Decreto Ley N° 25629, el Decreto Ley N° 25909 y la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo;

DECRETA:

Artículo 1.- Aprobación

Apruébese el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, cuyo texto forma parte integrante del presente Decreto Supremo.

Artículo 2.- Publicación

El presente Decreto Supremo es publicado en el Portal del Estado Peruano (www.peru.gob.pe) y en los portales institucionales del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pe) y del Ministerio de Economía y Finanzas (www.mef.gob.pe), el mismo día de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 3.- Refrendo

El presente Decreto Supremo es refrendado por el Ministro de Economía y Finanzas y la Ministra de Salud.

DISPOSICIONES COMPLEMENTARIAS FINALES

PRIMERA.- Facúltase al Ministerio de Salud a aprobar, en un plazo de sesenta (60) días hábiles, mediante Resolución Ministerial, la Guía Técnica: Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

SEGUNDA: El presente Decreto Supremo entra en vigencia en el plazo de un (1) año, contado a partir del día siguiente de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano", a excepción de lo dispuesto en la Primera Disposición Complementaria Final del presente Decreto Supremo, que entra en vigencia al día siguiente de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima, a los veinte días del mes de julio del año dos mil dieciocho.

MARTÍN ALBERTO YIZARRA CORNEJO
Presidente de la República

CARLOS OLIVA NEYRA
Ministro de Economía y Finanzas

SILVIA ESTER PESSAH ELJAY
Ministra de Salud



MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	3
II.	FINALIDAD.....	3
III.	OBJETIVOS.....	3
IV.	BASE LEGAL.....	3
V.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
VI.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	4
VII.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	8
7.1	GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA.....	8
7.1.1	Organización y gestión	
7.1.2	Sistema de gestión de calidad	
7.1.3	Control de documentos	
7.1.4	Registros	
7.1.5	Equipos procesadores de datos	
7.1.6	Personal	
7.1.7	Instalaciones	
7.1.8	Equipos, instrumentos y otros dispositivos	
7.1.9	Contratos	
7.2	MATERIALES, EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS	18
7.2.1	Reactivos	
7.2.2	Sustancias de referencia y materiales de referencia	
7.2.3	Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos	
7.2.4	Trazabilidad	
7.3	PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO.....	22
7.3.1	Ingreso de muestras	
7.3.2	Solicitud de análisis	
7.3.3	Registro y etiquetado	
7.3.4	Inspección visual de la muestra ingresada	
7.3.5	Almacenamiento	
7.3.6	Asignación para análisis	
7.3.7	Hoja de trabajo analítico	
7.3.8	Selección de las especificaciones a ser usadas	
7.3.9	Archivo	
7.4	VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.....	26
7.5	ENSAYOS	28



7.6	EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS.....	28
7.7	INFORME DE ANÁLISIS.....	29
7.8	CERTIFICADO DE ANÁLISIS.....	30
7.9	CONTRAMUESTRAS.....	30
7.10	SEGURIDAD.....	31
VIII.	RESPONSABILIDADES.....	32
IX.	DISPOSICIÓN FINAL.....	32
ANEXO N° 1:	EQUIPAMIENTO PARA UN LABORATORIO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.....	33
ANEXO N° 2:	LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA.....	36
ANEXO N° 3:	CLASIFICACIÓN DE ÁREAS PARA LOS ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS.....	46



I. INTRODUCCIÓN

El control de calidad es indispensable para garantizar que un producto farmacéutico es elaborado con rigurosas exigencias de calidad, con ingredientes farmacéuticos activos y excipientes de una composición cualitativa y cuantitativa establecida, para que el producto en las condiciones normales de uso y duración del tratamiento pueda ser utilizado con los efectos previstos para preservar o mejorar la salud.

Sin embargo, un producto farmacéutico puede causar en grado variable, efectos indeseables para el paciente, ya que el riesgo de reacciones graves y de fracaso terapéutico se acentúa cuando los productos no cumplen con los requisitos de calidad declarados en su registro sanitario.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio es el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios cuando realizan el control de calidad, sean confiables.

Este Manual ha sido elaborado tomando en cuenta recomendaciones internacionalmente reconocidas como el Documento Técnico N° 6 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica basado en el Informe N° 44, Anexo N° 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 957, así como en el Informe N° 45, Anexo N° 2 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 961, elaborado por el Comité de Expertos en Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

II. FINALIDAD

Contribuir a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se comercializan en el país.

III. OBJETIVOS

- 3.1 Regular los requisitos y criterios mínimos para asegurar el funcionamiento correcto y eficiente de los laboratorios cuando realizan el control de calidad de productos farmacéuticos.
- 3.2 Contar con una herramienta que permita la implementación de las Buenas Prácticas de Laboratorio en los laboratorios cuando realizan el control de calidad de productos farmacéuticos.

IV. BASE LEGAL

- 4.1 Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- 4.2 Decreto Supremo N° 014-2011-SA, que aprobó el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos y modificatorias.
- 4.3 Decreto Supremo N° 016-2011-SA, que aprobó el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios y modificatorias.

V. ÁMBITO DE APLICACIÓN

El presente Manual es de aplicación por los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de productos farmacéuticos que



brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

VI. CONSIDERACIONES GENERALES:

Para efectos del presente Manual, se entiende por:

1. **Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).**- Conjunto de normas que establecen los requisitos y actividades relacionadas entre sí, que aseguran que los productos son manufacturados y controlados consistentemente de acuerdo con los estándares de calidad adecuados al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.
2. **Buenas Prácticas Profesionales.**- Conjunto de medidas, políticas e iniciativas que se implementan para hacer más eficientes los procesos productivos, considerando la política de formación interna que genere un aumento de la capacidad profesional de los trabajadores de la empresa y el sostenimiento del sistema de aseguramiento de la calidad implementado.
3. **Calibración.**- Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medición del material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón de referencia. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones.
4. **Calificación de equipos.**- Acción de probar y documentar que cualquier equipo analítico cumple con las especificaciones requeridas y funciona adecuadamente para su uso previsto.
5. **Calificación de la instalación.**- (IQ, por sus siglas en inglés) Ejecución de pruebas para asegurar que los equipos analíticos usados en un laboratorio están instalados correctamente y operan de acuerdo con las especificaciones establecidas.
6. **Calificación del desempeño.**- (PQ, por sus siglas en inglés) Verificación documentada de que un equipo analítico opera consistentemente y da reproducibilidad dentro de los parámetros y especificaciones definidos durante períodos prolongados.
7. **Calificación del diseño.**- (DQ, por sus siglas en inglés) Verificación documentada de actividades que definen las especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento y criterios para la selección del proveedor, basándose en el uso previsto del equipo o instrumento.
8. **Calificación operativa.**- (OQ, por sus siglas en inglés) Verificación documentada que el equipo analítico se desempeña según lo planeado en todos los intervalos de operación previstos.
9. **Cepa de referencia.**- Microorganismo definido por lo menos a nivel de género y especies, catalogado y descrito de acuerdo a sus características y preferentemente manteniendo su origen. Normalmente obtenido de una colección reconocida nacional o internacionalmente.
10. **Certificado de análisis.**- Informe técnico suscrito por el profesional responsable de control de calidad, en el que se señala los análisis realizados en todos sus componentes, los límites y los resultados obtenidos en dichos análisis, con arreglo a las exigencias contempladas en la farmacopea o metodología declarada por el interesado en su solicitud. Mediante el certificado de análisis se garantiza la calidad del producto. Cuando se haga mención a protocolo de análisis se refiere a certificado de análisis.
11. **Control de calidad.**- Conjunto de procedimientos técnicos y actividades, incluyendo muestreo, análisis, certificado analítico, para asegurar que los insumos, materiales, productos en cualquier etapa, cumplen con las especificaciones establecidas para identidad, potencia, pureza y otras

características que sean requeridas.

12. **Criterios de aceptación para un resultado analítico.-** Indicadores predefinidos y documentados mediante los cuales un resultado se considera que está dentro de los límites o que excede los límites indicados en la especificación.
13. **Cultivos de trabajo.-** Un subcultivo primario a partir de un stock de referencia.
14. **Cultivos referenciales.-** Término comúnmente conocido para cepas de referencia y stocks de referencia.
15. **Ensayo de aptitud del sistema.-** Ensayo que se realiza para asegurar que el procedimiento analítico cumple con los criterios de aceptación que se establecieron durante la validación del procedimiento. Este ensayo se realiza antes de comenzar el procedimiento analítico y se repite regularmente, según corresponda, a lo largo del ensayo para asegurar que el desempeño del sistema es aceptable en el momento del ensayo.
16. **Ensayos de conformidad.-** Análisis de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), excipientes farmacéuticos, material de envase o productos farmacéuticos de acuerdo con los requerimientos de una monografía farmacopeica o una especificación declarada en el registro sanitario aprobado.
17. **Especificación.-** Lista de ensayos, referencias de procedimientos analíticos y criterios apropiados de aceptación que tienen límites numéricos, rangos u otros criterios para los ensayos descritos. Establece el conjunto de criterios con los cuales los IFAs, excipientes, producto terminado, material de envase y empaque deben tener conformidad para ser considerados aceptables para su uso previsto. Son estándares de calidad que son propuestas y justificadas por el fabricante y aprobadas por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM).
18. **Especificidad (Selectividad).-** Habilidad de medir inequívocamente el analito designado en presencia de componentes tales como excipientes e impurezas que se espera que puedan estar presentes.
19. **Etapla crítica.-** Etapa que puede afectar o poner en riesgo el resultado de los ensayos realizados al producto. Ésta se define en base a un análisis de riesgo.
20. **Exactitud.-** Grado de concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.
21. **Excipiente:** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.
22. **Firma (firmado).-** Registro de la persona que realizó una acción o revisión particular. El registro puede ser la firma completa, firma corta o rúbrica escrita a mano o una firma electrónica segura y autenticada.
23. **Hoja de trabajo analítico.-** Formulario impreso, cuaderno de trabajo analítico o formularios electrónicos para registrar la información sobre la muestra, así como los reactivos, solventes usados, el procedimiento de análisis aplicado, los cálculos realizados, los resultados y cualquier otra información o comentario relevante.
24. **Incertidumbre de la medición.-** Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de valores cuantitativos que se atribuyen a un mensurando (analito), basándose en la información usada.



25. **Incertidumbre estándar.-** Incertidumbre del resultado de una medición expresada como una desviación estándar.
26. **Informe de análisis.-** Informe que incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento(s) empleado(s), los resultados de los análisis, la discusión (cuando aplique) y las conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis.
27. **Ingrediente farmacéutico activo (IFA).-** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser utilizada en la fabricación de un producto farmacéutico como una sustancia terapéuticamente activa.
28. **Límite de cuantificación** La concentración mínima de un analito en una muestra que puede ser determinado con precisión y exactitud aceptable.
29. **Límite de detección.-** Cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método.
30. **Lote.-** Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.
31. **Manual de calidad.-** Documento que especifica el sistema de aseguramiento de calidad de un laboratorio.
32. **Material de referencia.-** Material suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más de las propiedades especificadas, que se ha establecido que es apropiado para el uso para el cual está destinado en un proceso de medición.
33. **Material de referencia certificado.-** Material de referencia caracterizado por un procedimiento válido desde el punto de vista metrológico para una o más de las propiedades especificadas, acompañado por un certificado que proporciona el valor de la propiedad especificada, su incertidumbre asociada y una declaración de la trazabilidad metrológica.
34. **Muestra control.-** Muestra usada para analizar la continua exactitud y precisión del procedimiento. Debe tener una matriz similar a la de las muestras a ser analizadas. Tiene un valor asignado con su incertidumbre asociada, cuando aplique.
35. **Precisión.-** Grado de concordancia entre los resultados individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. La precisión, por lo general expresada como desviación estándar relativa, puede ser considerada a tres niveles: Repetibilidad (precisión bajo las mismas condiciones operativas durante un corto período de tiempo); precisión intermedia (dentro de las variaciones del laboratorio: días diferentes, analistas diferentes o equipos diferentes); y, reproducibilidad (precisión entre laboratorios).
36. **Procedimiento operativo estándar (POE).-** Procedimiento escrito autorizado que suministra instrucciones para efectuar operaciones generales y específicas.
37. **Producto farmacéutico.-** Preparado de composición conocida, rotulado y envasado uniformemente, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad; conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud.
38. **Química húmeda.-** Reacciones químicas utilizadas en la química analítica que puede verificarse por vía húmeda (química húmeda) que tiene lugar entre iones en disolución y pueden

clasificarse en cuatro tipos fundamentales: Reacciones ácido base, reacción de formación de complejos, reacción de precipitación y reacciones redox.

39. **Registro sanitario.-** Instrumento legal otorgado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, que autoriza la fabricación, importación y comercialización, de los productos farmacéuticos, previa evaluación en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad.
40. **Repetibilidad.-** Grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de la misma medida y bajo las mismas condiciones de medición.
41. **Reproducibilidad.-** Grado de concordancia relativa entre las resultantes al aplicar el método de ensayo bajo diferentes condiciones analíticas, utilizando muestras homogéneas.
42. **Resultado falso positivo.-** Ocurre cuando un método da un resultado positivo sin confirmación cuando el método referencial da un resultado negativo. Esta desviación llega a ser un resultado falso positivo cuando el verdadero resultado puede ser probado como negativo.
43. **Resultado falso negativo.-** Ocurre cuando un método da un resultado negativo sin confirmación cuando el método referencial da un resultado positivo. Esta desviación llega a ser un resultado falso negativo cuando el verdadero resultado puede ser probado como positivo.
44. **Resultado fuera de especificación.-** Todos los resultados de los ensayos que caen fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos.
45. **Revisión de la gestión.-** Revisión formal y documentada de los indicadores clave del desempeño de un sistema de aseguramiento de la calidad realizada por la gerencia general o la alta dirección.
46. **Robustez.-** Capacidad del procedimiento para proveer resultados analíticos de precisión y exactitud aceptables bajo una variedad de condiciones.
47. **Sensibilidad.-** Una fracción del número total de cultivos positivos o colonias correctamente asignadas en una inspección efectuada.
48. **Sistema de aseguramiento de la calidad.-** Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización con respecto al aseguramiento de la calidad.
49. **Stock de referencia.-** Grupo de cultivos separados idénticos obtenidos de un subcultivo simple de una cepa referencial.
50. **Submuestreo.-** El muestreo consistente en tomar en una primera etapa una porción de una población y a continuación tomar un número específico de unidades de cada porción, a esto se denomina muestreo bietápico o en dos etapas (submuestreo). Asimismo, si de una población se toma parcialmente por etapas y no en un único momento la muestra esto es muestreo por submuestras (o polietapas), La validación en este caso es necesario ya que del número de submuestras y de la cantidad de estos va a depender el grado de certeza del resultado.
51. **Sustancia o estándar de referencia.-** Un material autenticado y uniforme que está destinado para el uso en ensayos químicos, físicos o microbiológicos especificados, en los que sus propiedades son comparadas con las del producto a analizar, y que posee un grado de pureza adecuado para el uso al que está destinado.
52. **Sustancia o estándar de referencia primaria.-** Una sustancia que es ampliamente reconocida por poseer las cualidades apropiadas dentro de un contexto especificado y cuyo contenido asignado es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química. Las sustancias químicas de referencia farmacopeica son consideradas como sustancias de referencia primaria.



E.CÓRDOVA E

En ausencia de una sustancia de referencia farmacopeica, un fabricante debe establecer una sustancia de referencia primaria.

53. **Sustancia o estándar de referencia secundaria.**- Sustancia cuyas características son asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia primaria, referida frecuentemente como un estándar de trabajo interno.
54. **Trazabilidad metrológica.**- Propiedad del resultado de una medición en que el resultado puede estar relacionado con una referencia a través de una cadena continua y documentada de calibraciones, contribuyendo cada una a la incertidumbre de la medición.
55. **Unidad(es) de calidad.**- Unidad organizacional, independiente de la producción, que abarca ambas responsabilidades de garantía o aseguramiento de calidad y control de calidad. Puede ser en forma separada, garantía de calidad y control de calidad, y estar a cargo de una persona o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.
56. **Validación.**- Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
57. **Validación de un procedimiento analítico.**- Proceso documentado por el cual un procedimiento analítico (o método) demuestra ser adecuado para el uso al que está destinado.
58. **Verificación de desempeño.**- Procedimiento de prueba aplicado regularmente a un sistema (ejemplo: sistema de cromatografía líquida) para demostrar consistencia en la respuesta.
59. **Verificación de un procedimiento analítico.**- Proceso por el cual un método farmacopeico o procedimiento analítico validado demuestra ser adecuado para el análisis a realizar.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1 GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA

7.1.1 Organización y gestión

- 7.1.1.1 El laboratorio o la organización de la cual forma parte debe estar legalmente autorizada para funcionar y ser legalmente responsable.
- 7.1.1.2 El laboratorio debe estar organizado y operar de manera que cumpla las exigencias establecidas en el presente Manual.
- 7.1.1.3 El laboratorio debe:

- a) Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones y para identificar la ocurrencia de desviaciones del sistema de aseguramiento de la calidad o de los procedimientos para realizar los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones, así como para iniciar acciones a fin de prevenir o minimizar tales desviaciones;
- b) Debe asegurarse que la gerencia y el personal no estén sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras y de otro tipo o conflictos de interés que puedan afectar en forma adversa la calidad de su trabajo;
- c) Tener una política y un procedimiento previsto para asegurar la confidencialidad de:
 - c.1 La información contenida en el registro sanitario;
 - c.2 La transferencia de resultados o informes; y
 - c.3 La protección de los datos en los archivos (papel y electrónico).



- d) Definir, con la ayuda de organigramas, la organización y la gestión del laboratorio, su lugar en cualquier organización matriz y las relaciones entre la gerencia, las operaciones técnicas, los servicios de apoyo y el sistema de aseguramiento de la calidad;
- e) Especificar la responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal que gestiona, ejecuta o verifica el trabajo que afecta la calidad de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones;
- f) Asegurar la asignación precisa de responsabilidades, particularmente en la designación de unidades especiales para medicamentos altamente sensibilizantes y activos, tales como: Antibióticos betaláctámicos; Hormonas de tipo sexual y sus precursores; citostáticos; inmunosupresores; biológicos; y, radiofármacos.
- g) Nombrar sustitutos o personal de reemplazo para el personal gerencial clave y personal científico especializado, los que deben encontrarse debidamente entrenados;
- h) Proveer supervisión adecuada al personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas con experiencia en los ensayos y/o métodos, procedimientos de calibración, validación y verificación, así como los objetivos de los ensayos y la evaluación de los resultados;
- i) Asegurar un flujo adecuado de información entre el personal a todos los niveles. El personal tiene que estar consciente de la relevancia e importancia de sus actividades;
- j) Asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis;
- k) Mantener una relación actualizada de todas las especificaciones y documentos relacionados (en papel o medio electrónico) utilizados en el laboratorio;
- l) Tener procedimientos apropiados de seguridad.
- m) Tener un jefe de control de calidad y un director técnico, o cargos equivalentes para laboratorios extranjeros, que tengan responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;



E.CÓRDOVA E

- 7.1.1.4 En los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, debe contarse con director técnico y jefe de control de calidad, o cargos equivalentes para laboratorios extranjeros, El director técnico además de otras responsabilidades, podrá asumir la responsabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad.
- 7.1.1.5 En caso de droguerías que cuenten con área de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos, deberá contarse con un jefe de control de calidad, en el que recaerá la responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio. El director técnico de la droguería asume la responsabilidad del sistema de aseguramiento de la calidad, el mismo que debe tener acceso directo a los más altos niveles de la gerencia donde se toman decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio.
- 7.1.1.6 En los laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad, debe contarse con director técnico y jefe de control de calidad, o cargos equivalentes para laboratorios extranjeros. El jefe de aseguramiento de la

calidad, además de otras responsabilidades, podrá asumir la responsabilidad del sistema de gestión de calidad.

7.1.1.7 El laboratorio debe mantener un registro de:

- a) Recepción, distribución y supervisión del envío de las muestras a las áreas específicas;
- b) Mantener registros de todas las muestras que ingresan y los documentos que las acompañan.

7.1.1.8 Independientemente del tamaño del laboratorio, es necesario garantizar la comunicación y coordinación entre el personal involucrado en el análisis de la misma muestra en las diferentes áreas.

7.1.2 Sistema de aseguramiento de la calidad

7.1.2.1 La gerencia de la organización o del laboratorio debe establecer, implementar y mantener un sistema de aseguramiento de la calidad apropiado para el alcance de sus actividades, incluyendo el tipo, rango y cantidad de ensayos y/o actividades de calibración, validación y verificación a las que se compromete. La gerencia del laboratorio debe asegurar que sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones se describan con la extensión necesaria para que permita al laboratorio garantizar la calidad de los resultados que genera. La documentación usada en este sistema de aseguramiento de la calidad debe ser comunicada, estar disponible y ser entendida e implementada por el personal designado. Los elementos de este sistema deben documentarse, por ejemplo en un manual de calidad para la organización en su conjunto y/o para un laboratorio dentro de la organización.

7.1.2.2 El manual de calidad debe contener como mínimo:

- a) Una declaración de la política de calidad, que incluya por lo menos lo siguiente:
 - a.1 Una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio con respecto al tipo de servicio que proporcionará;
 - a.2 Un compromiso de establecer, implementar y mantener un sistema de aseguramiento de la calidad efectivo;
 - a.3 El compromiso de la gerencia del laboratorio con las buenas prácticas profesionales y la calidad del análisis, calibración, validación y verificación;
 - a.4 El compromiso de la gerencia del laboratorio con el cumplimiento del contenido del manual de calidad;
 - a.5 Que todo el personal relacionado con las actividades de análisis y calibración dentro del laboratorio se familiarice con la documentación concerniente a la calidad y la implementación de las políticas y procedimientos de su trabajo;
- b) La estructura del laboratorio (organigrama);
- c) Las actividades operacionales y funcionales relacionadas con la calidad, de manera que el alcance y los límites de las responsabilidades estén claramente definidos;
- d) Un diseño de la estructura de la documentación usada en el sistema de aseguramiento de la calidad del laboratorio;



- e) Los procedimientos generales internos de gestión de calidad;
- f) Referencias a procedimientos específicos para cada ensayo;
- g) Información sobre las calificaciones, experiencia y competencias apropiadas que son requeridas para el personal;
- h) Información sobre capacitación del personal, nuevo o antiguo;
- i) Una política para auditoría interna y externa;
- j) Una política para implementar y verificar acciones preventivas y correctivas;
- k) Una política para ocuparse de las quejas y reclamos;
- l) Una política para realizar periódicamente revisiones por la gerencia del sistema de aseguramiento de la calidad;
- m) Una política para seleccionar, establecer y aprobar los procedimientos analíticos;
- n) Una política para manejar los resultados fuera de especificación;
- o) Una política para el uso de sustancias de referencia y materiales de referencia;
- p) Una política para la participación en programas adecuados de ensayos de competencia y ensayos interlaboratorios.
- q) Una política para seleccionar los proveedores de servicios y suministros.

7.1.2.3 El laboratorio debe establecer, implementar y mantener los procedimientos y registro incluyendo, pero no limitados a operaciones técnicas y administrativas, tales como:

- a) Aspectos relacionados al personal, incluyendo calificaciones, capacitaciones, vestimenta e higiene;
- b) Control de cambios;
- c) Auditoría interna;
- d) Atención de quejas y reclamos;
- e) Implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas;
- f) La compra y recepción de materiales (ejemplo: muestras, reactivos);
- g) La adquisición, preparación y control de sustancias de referencia y materiales de referencias ;
- h) El etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materiales;
- i) La calificación de equipos;
- j) La calibración de instrumentos;
- k) Mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos;
- l) Muestreo, si es realizado por el laboratorio, e inspección visual;



- m) El análisis de las muestras indicando la referencia de los métodos y equipos usados;
- n) Resultados atípicos y fuera de especificación;
- o) Validación de procedimientos analíticos;
- p) Limpieza de instalaciones de laboratorio, incluyendo la superficies de las mesas, equipos, puestos de trabajo, salas limpias (salas asépticas) y material de vidrio;
- q) Control de las condiciones ambientales;
- r) Control de las condiciones de almacenamiento;
- s) Eliminación de reactivos y solventes;
- t) Medidas de seguridad.

7.1.2.4 Las actividades del laboratorio deben ser periódicas y sistemáticamente auditadas internamente y cuando corresponda por auditorías o inspecciones externas. Las auditorías deben ser llevadas a cabo por personal calificado y entrenado, que sea independiente de la actividad a ser auditada. El responsable del sistema de aseguramiento de la calidad debe planificar y organizar auditorías internas abarcando todos los elementos de dicho sistema. Tales auditorías deben ser registradas, junto con las acciones preventivas y correctivas.

7.1.2.5 La revisión de los temas de calidad, a nivel de gerencia, debe realizarse regularmente, por lo menos anualmente, incluyendo:

- a) Informes de auditorías o inspecciones internas y externas y cualquier seguimiento para corregir todas las deficiencias;
- b) El resultado de las investigaciones llevadas a cabo como consecuencia de las quejas recibidas, resultados dudosos (atípicos y/o sospecha de resultado fuera de especificación);
- c) Acciones correctivas y preventivas aplicadas como resultado de estas investigaciones.

7.1.3 Control de documentos

7.1.3.1 La documentación es una parte esencial del sistema de aseguramiento de la calidad. El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para controlar y revisar todos los documentos (tanto generados internamente como provenientes de origen externo) que forman parte de la documentación de calidad. Se debe establecer una lista maestra y estar disponibles, para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos.

7.1.3.2 Los procedimientos deben asegurar que:

- a) Cada documento, ya sea de calidad o técnico, tenga una identificación única, número de versión y fecha de implementación;
- b) Los procedimientos operativos estándar (POE) apropiados y autorizados estén disponibles en los lugares de uso;
- c) Los documentos se mantengan actualizados y revisados según sea requerido;



- d) Cualquier documento obsoleto sea retirado y reemplazado por el documento revisado y autorizado, siendo de aplicación inmediata;
- e) Un documento revisado debe incluir referencias del documento previo;
- f) Los documentos antiguos y los obsoletos se conserven en los archivos para asegurar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos y que todas las copias se destruyan;
- g) Todo el personal debe ser capacitado en los POE nuevos y revisados;
- h) La documentación de calidad, incluyendo los registros, se conserven como mínimo un año después de la fecha de vencimiento del lote.

7.1.3.3 Un sistema de control de cambios debe estar establecido para informar al personal los procedimientos nuevos y actualizados. El sistema debe asegurar que:

- a) Los documentos revisados sean preparados por el personal que los elaboró inicialmente o una persona que realice la misma función, que sean revisados y aprobados al mismo nivel que el documento original y posteriormente difundido por el responsable del sistema de gestión de calidad;
- b) El personal toma conocimiento de los cambios aplicados y su fecha de implementación, mediante su firma.

7.1.4 Registros

7.1.4.1 El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, compilación, numeración, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y eliminación de todos los registros de calidad y técnico/científicos, así como para el acceso a los mismos.

7.1.4.2 Se deben conservar como registros todas las observaciones originales, incluyendo los cálculos, registros de calibración, validación y verificación y resultados finales, manteniéndose hasta un año después de la fecha de vencimiento del producto, a menos que convenios contractuales requieran periodos más prolongados. Los registros de las muestras que se usan en procedimientos legales deben mantenerse.

7.1.4.3 Todos los registros de calidad y técnico/científicos (incluyendo informes de análisis, certificados de análisis y hojas de trabajo analítico) deben:

- a) Ser legibles, rápidamente recuperables;
- b) Estar almacenados y retenidos dentro de instalaciones que proporcionen un ambiente adecuado que prevenga modificaciones, daño o deterioro o pérdida, que garantice la seguridad y confidencialidad de todos los registros originales y que el acceso a ellos este restringido sólo al personal autorizado;
- c) Se pueden emplear también almacenamiento y firmas electrónicas pero con acceso restringido y de conformidad con los requisitos de los registros electrónicos.

7.1.4.4 Los registros de gestión de calidad deben incluir informes de auditorías internas (y externas, si fueran realizadas) y revisiones de la gerencia así como los registros de todas las quejas y sus investigaciones, incluyendo posibles acciones preventivas y correctivas.



7.1.5 Equipos procesadores de datos

7.1.5.1 Para computadoras, equipos automatizados o de calibración y para la recolección, procesamiento, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de análisis y/o calibración, el laboratorio debe asegurar que:

- a) El programa informático desarrollado por el usuario esté documentado con suficiente detalle y validado o verificado;
- b) Se establezcan e implementen procedimientos para proteger la integridad de los datos de análisis. En particular, los datos electrónicos deben estar protegidos contra el acceso no autorizado y debe mantenerse evidencia de cualquier cambio;
- c) Las computadoras y equipos automáticos estén mantenidos para que funcionen correctamente y estén provistos con las condiciones operativas y ambientales necesarias para asegurar la integridad de los datos de análisis y calibración;
- d) Los procedimientos para realizar, documentar y controlar los cambios de información almacenados en los sistemas computarizados;
- e) Se realice una copia de seguridad de los datos electrónicos a intervalos regulares, de acuerdo a un procedimiento documentado. Los datos copiados deben ser recuperables y almacenados de manera de evitar la pérdida de datos.

7.1.6 Personal

7.1.6.1 El laboratorio debe tener suficiente personal con la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas.

7.1.6.2 El personal en capacitación debe ser supervisado apropiadamente y evaluado después de la capacitación. El personal que realiza tareas específicas debe ser calificado apropiadamente en términos de su educación, capacitación, experiencia y/o habilidades demostradas, según se requiera.

7.1.6.3 El personal de laboratorio debe ser empleado de manera permanente o por contrato. El laboratorio debe asegurarse que el personal adicional técnico y de apoyo que están bajo contrato sea supervisado y suficientemente competente; y, que su trabajo esté en conformidad con el sistema de aseguramiento de la calidad.

7.1.6.4 El laboratorio debe mantener descripciones de cargo vigentes para todo el personal involucrado en los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones. El laboratorio también debe mantener registros de todo el personal técnico, describiendo sus áreas de competencia, entrenamiento y experiencia.

7.1.6.5 El jefe de control de calidad o director técnico, o cargo equivalente para laboratorios extranjeros, de los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, deben asegurar la competencia de todas las personas que operan equipos específicos, instrumentos u otros dispositivos y que realizan ensayos y/o calibraciones, validaciones o verificaciones. Además, sus obligaciones incluyen tanto la evaluación de resultados como la firma de los informes de análisis y certificados de análisis.

7.1.6.6 Son responsables del contenido de los certificados de análisis e informes de análisis, el jefe de control de calidad o director técnico, o cargo equivalente para laboratorios extranjeros, de laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de



E.CÓRDOVA E

calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, quienes deben tener calificaciones apropiadas para el puesto, con experiencia en análisis de productos farmacéuticos y gestión de laboratorio, asimismo son responsables de asegurar que:

- a) Todos los miembros clave del personal del laboratorio tengan la competencia necesaria para las funciones requeridas y sus calificaciones reflejen sus responsabilidades;
- b) Se revise periódicamente el desempeño del personal existente y los procedimientos de capacitación;

7.1.6.7 El jefe de control de calidad o director técnico, o cargo equivalente para laboratorios extranjeros, de laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, son responsables de asegurar que:

- a) Los procedimientos para realizar la calibración, verificación y recalificación de instrumentos, control de las condiciones ambientales y de almacenamiento estén previstos; y, se lleven a cabo según se requiere;
- b) Se preparen programas de capacitación para actualizar y mejorar las habilidades tanto del personal profesional como técnico;
- c) El resguardo seguro de cualquier material sujeto a regulaciones de sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas que se encuentren en el lugar de trabajo, estén bajo la supervisión de una persona autorizada;
- d) Participar regularmente en ensayos interlaboratorios organizado por el laboratorio oficial de control de calidad.

7.1.6.8 Los analistas deben ser graduados en farmacia y bioquímica, químico farmacéutico, microbiología, u otras ciencias afines con el requisito de conocimiento, destreza y habilidad para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por la jefatura y para supervisar al personal técnico;

7.1.6.9 El personal técnico debe contar con experiencia práctica documentada o certificaciones otorgadas por escuelas técnicas en las materias de su competencia.

7.1.7 Instalaciones

7.1.7.1 Las instalaciones del laboratorio deben ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados. Estas instalaciones deben estar diseñadas para ajustarse a las funciones y operaciones que se conduzcan en ellas. Las salas de refrigerio y de descanso deben estar separadas de las áreas del laboratorio. Las áreas de cambio de ropa y baños deben ser de fácil acceso, apropiadas para el número de usuarios y separadas de las áreas del laboratorio.

7.1.7.2 Las instalaciones del laboratorio deben disponer de equipos de seguridad adecuados, situados apropiadamente y medidas para asegurar un buen mantenimiento. Cada laboratorio deberá estar equipado con instrumentos y equipos adecuados, incluyendo mesas de trabajo, estaciones de trabajo y campanas de extracción.

7.1.7.3 Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones



E.CÓRDOVA E

que se efectúen. El laboratorio debe asegurar que las condiciones ambientales sean revisadas, controladas y documentadas y que no invaliden los resultados o afecten en forma adversa la calidad de las mediciones.

- 7.1.7.4 Deben tomarse precauciones especiales y, si fuera necesario, debe existir una unidad separada y dedicada o equipo (ejemplo: aislador, mesa de trabajo con flujo laminar) para manejar, pesar y manipular sustancias altamente tóxicas, incluyendo sustancias genotóxicas. Se deben establecer procedimientos que eviten la exposición y contaminación.
- 7.1.7.5 Las instalaciones para el archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos. El diseño y las condiciones de los archivos deben proteger los documentos del deterioro. El acceso debe estar restringido al personal designado.
- 7.1.7.6 Deben contar con procedimientos para la eliminación segura de los distintos tipos de residuos, incluyendo desechos tóxicos (químicos y biológicos), reactivos, muestras, solventes y filtros de aire.
- 7.1.7.7 Si se incluyen ensayos biológicos en vivo (ejemplo: el ensayo de pirógenos en conejos) en el alcance de las actividades del laboratorio, las instalaciones para animales deben estar aisladas de las otras áreas del laboratorio con entrada y sistema de aire separados. Se debe aplicar la normatividad vigente.

Instalaciones de almacenamiento del laboratorio

- 7.1.7.8 Las instalaciones de almacenamiento deben estar organizadas para el almacenamiento correcto de muestras, contramuestras y reactivos.
- 7.1.7.9 Deben mantenerse instalaciones separadas para el almacenamiento seguro de muestras, contramuestras, reactivos, accesorios de laboratorio, sustancias de referencia y materiales de referencia cuando corresponda. Las instalaciones de almacenamiento deben estar equipadas y bajo llave, si fuera necesario bajo refrigeración o congelación. Todas las condiciones de almacenamiento especificadas deben ser controladas, monitoreadas y registradas. El acceso debe estar restringido al personal autorizado.
- 7.1.7.10 Se debe contar con procedimientos apropiados de seguridad para almacenamiento y uso de reactivos tóxicos o inflamables. El laboratorio debe proveer salas o áreas separadas para el almacenamiento de sustancias inflamables, bases y ácidos fumantes y concentrados, aminas volátiles y otros reactivos. Los materiales auto inflamables, también deben almacenarse separadamente. Provisiones pequeñas de ácidos, bases y solventes pueden mantenerse en el depósito del laboratorio pero las cantidades principales de estos artículos deben ser retenidos preferiblemente en un local separado del laboratorio.
- 7.1.7.11 Los reactivos sujetos a regulaciones de sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas deben ser identificados claramente y almacenados según la normatividad vigente. Un miembro del personal designado como responsable, debe mantener un registro de estas sustancias.
- 7.1.7.12 Los gases también deben almacenarse en una instalación dedicada, si fuera posible aislada del local principal. Debe evitarse recipientes de gas en el laboratorio y es preferible la distribución desde un depósito externo de gas. Se deben establecer consideraciones especiales para la instalación de generadores de gas.

7.1.8 Equipos, instrumentos y otros dispositivos



- 7.1.8.1 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y contar con mantenimiento según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo.
- 7.1.8.2 El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de muestras, el procesamiento y análisis de datos de los ensayos y/o calibración). Ver el Anexo 1 - Lista referencial del equipamiento para un laboratorio de control de calidad para productos farmacéuticos, según análisis a realizar.
- 7.1.8.3 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestre, deben cumplir los requisitos y las especificaciones del laboratorio, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.

7.1.9 Contratos

7.1.9.1 Adquisición de servicios y suministros

- a) El laboratorio debe tener un procedimiento para la selección y adquisición de insumos, servicios y suministros utilizados.
- b) El laboratorio debe evaluar los proveedores de insumos críticos (consumibles), suministros, servicios, que afectan la calidad de los ensayos, mantener registros de estas evaluaciones y listas de proveedores aprobados.

7.1.9.2 Subcontratos de los ensayos

- a) Cuando un laboratorio subcontrata un trabajo, para un ensayo específico, se debe realizar con establecimientos farmacéuticos o los que hagan sus veces en el extranjero autorizados y certificados en Buenas Prácticas de Laboratorio para el tipo de actividad requerida. El laboratorio es responsable de la evaluación al establecimiento contratado.
- b) Cuando un laboratorio realiza ensayos para un cliente y subcontrata parte de los mismos, debe informar por escrito al cliente de los acuerdos y obtener su aprobación.
- c) Deberá haber un contrato escrito que establezca claramente los derechos y responsabilidades de cada parte, defina los trabajos contratados y los acuerdos técnicos realizados en relación al mismo. El contrato debe permitir al laboratorio auditar las instalaciones y competencias del establecimiento farmacéutico o el que haga sus veces en el extranjero contratado y asegurar el acceso del laboratorio a los registros y muestras retenidas.
- d) El laboratorio debe mantener un registro de todos sus subcontratistas y un registro de la evaluación de la competencia de los mismos.
- e) El laboratorio es responsable por todos los resultados informados, incluyendo aquellos proporcionados por el establecimiento farmacéutico o el que haga sus veces en el extranjero subcontratado.



7.2 MATERIALES, INSTRUMENTOS, EQUIPOS U OTROS DISPOSITIVOS

7.2.1 Reactivos

7.2.1.1 Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad requerida por el laboratorio.

7.2.1.2 Los reactivos deben ser comprados a proveedores calificados y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad.

7.2.1.3 En la preparación de soluciones de reactivos en el laboratorio:

- a) La responsabilidad de esta tarea debe estar especificada en la descripción del cargo de la persona designada;
- b) Los procedimientos a seguir deben estar en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros textos reconocidos. Se deben conservar los registros de la preparación y estandarización de soluciones volumétricas.

7.2.1.4 Las etiquetas de todos los reactivos deben especificar claramente:

- a) El contenido;
- b) El fabricante;
- c) La fecha de recepción y fecha en que se abrió el envase;
- d) La concentración, si corresponde;
- e) Las condiciones de almacenamiento;
- f) La fecha de vencimiento o reanálisis, según corresponda.

7.2.1.5 Las etiquetas de las soluciones de reactivos preparadas en el laboratorio deben especificar claramente:

- a) El nombre;
- b) La fecha de preparación y las iniciales del técnico o analista;
- c) La fecha de vencimiento o reanálisis, según corresponda;
- d) La concentración, si corresponde.

7.2.1.6 Las soluciones volumétricas preparadas en el laboratorio deben especificar claramente:

- a) El nombre;
- b) La molaridad (o concentración), normalidad, entre otros;
- c) La fecha de preparación y las iniciales del técnico/analista;
- d) La fecha de estandarización y las iniciales del técnico/analista;
- e) El factor de estandarización.
- f) Fecha de re-estandarización.

El laboratorio debe asegurar que las soluciones volumétricas sean adecuadas en el momento del uso.

7.2.1.7 En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:

- a) Cuando sea posible, deben transportarse en los envases originales;
- b) Cuando sea necesario fraccionarlos, se deben usar recipientes limpios y



E.CÓRDOVA E

etiquetados manteniendo la información original y registro de la fecha trasvase.

7.2.1.8 Inspección visual

- a) Todos los envases de los reactivos deben ser inspeccionados visualmente para asegurar que los precintos estén intactos, adecuadamente rotulados e identificados de acuerdo a los requerimientos para su almacenamiento y distribución a las áreas correspondientes.
- b) Los reactivos que no cumplan con lo requerido en el literal a), deben ser rechazados.

7.2.1.9 Agua

- a) El agua es considerada como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico, según se describe en las farmacopeas u otras obras oficiales.
- b) Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación durante su suministro, almacenamiento y distribución.
- c) La calidad del agua debe ser verificada regularmente para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con las especificaciones establecidas.

7.2.1.10 Almacenamiento

- a) Los reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas. El almacén debe contar con utensilios limpios y etiquetas, según se requiera, para dispensar los reactivos desde recipientes de mayor a menor tamaño y, cuando corresponda, un equipo especial para la trasvase de líquidos corrosivos.
- b) La persona encargada del almacén es responsable de controlar las instalaciones del almacén y el inventario, y de verificar la fecha de vencimiento de las sustancias químicas y reactivos. Debe estar capacitada en el manejo de sustancias químicas.

7.2.2 Sustancias de referencia y materiales de referencia

7.2.2.1 Las sustancias de referencia (sustancias de referencia primaria o sustancias de referencia secundaria) son usadas para el análisis de una muestra.

Se deben emplear sustancias de referencia farmacopeica cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis. Cuando no esté disponible una sustancia de referencia farmacopeica, el laboratorio podrá usar la sustancia de referencia certificada del fabricante.

7.2.2.2 Los materiales de referencia pueden ser necesarios para la calibración y/o calificación de equipos, instrumentos u otros dispositivos.

7.2.2.3 Registro y etiquetado

- a) Se debe asignar un número o código de identificación a todas las sustancias de referencia, excepto para sustancias de referencia farmacopeica.
- b) Para cada nuevo lote se debe asignar un nuevo número o código de identificación.



E.CÓRDOVA E

- c) Este número o código debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.
- d) El número o código de identificación de la sustancia de referencia debe ser registrado en la hoja de trabajo analítico.
- e) El registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:
 - e.1 El número o código de identificación de la sustancia o el material;
 - e.2 Una descripción precisa de la sustancia o el material;
 - e.3 El proveedor;
 - e.4 La fecha de recepción;
 - e.5 La designación del lote u otro código de identificación del fabricante;
 - e.6 El uso previsto de la sustancia o el material cuando corresponda (ejemplo: como una sustancia de referencia para el infrarrojo);
 - e.7 La ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
 - e.8 Cualquier información adicional necesaria (ejemplo: resultados de inspecciones visuales);
 - e.9 La fecha de vencimiento o de reanálisis;
 - e.10 Un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez);
 - e.11 En el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis.
- f) Se debe designar personal responsable de las sustancias de referencia y los materiales de referencia.
- g) Se debe mantener un archivo con toda la información sobre las características de cada sustancia de referencia, incluyendo las hojas con datos de seguridad.
- h) Para sustancias de referencia secundarias, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos realizados frente a un estándar de referencia primario para establecer como sustancias de referencia secundaria, y la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis; éstos deben estar firmados por el analista responsable.



7.2.2.4 Reanálisis

- a) Todas las sustancias de referencia secundaria u obtenida externamente deben ser reanalizadas a intervalos regulares para asegurar que no ha ocurrido deterioro. El intervalo de reanálisis depende de un número de factores, incluyendo estabilidad de la sustancia, condiciones de almacenamiento empleadas, tipo de envase y frecuencia de uso.
- b) Los resultados de estos análisis deben ser registrados y firmados por el analista

responsable.

- c) En el caso que los resultados del reanálisis de una sustancia de referencia no cumplan con las especificaciones, debe llevarse a cabo una revisión retrospectiva de los ensayos realizados usando dicha sustancia de referencia, aplicando análisis de riesgo para la evaluación de los resultados de la revisión retrospectiva y la consideración de posibles acciones correctivas.
- d) Las sustancias de referencia farmacopeicas son regularmente verificadas por medio de catálogos o sitios web.

7.2.3 Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

7.2.3.1 Cada parte del equipo, instrumento u otro dispositivo usado para el ensayo, verificación y/o calibración debe tener una identificación única.

7.2.3.2 Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ejemplo: material de vidrio volumétrico y dispensadores automáticos) que requieran calibración deben ser etiquetados, codificados o identificados para indicar el estado de calibración y la fecha de próxima calibración.

7.2.3.3 Los equipos del laboratorio deben someterse a calificaciones de diseño, instalación, operativa y de desempeño. Dependiendo de la función y operación del instrumento, la calificación del diseño de un instrumento estándar disponible comercialmente puede ser omitida, ya que las calificaciones por instalación, operación y desempeño pueden ser consideradas como indicadores del diseño.

7.2.3.4 El desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados, de acuerdo al programa establecido por el laboratorio.

7.2.3.5 Los instrumentos de medición deben calibrarse de acuerdo al programa establecido por el laboratorio.

7.2.3.6 Sólo personal autorizado debe operar los equipos, instrumentos y dispositivos, y disponer de procedimientos operativos estándar (POE) actualizados sobre el uso, mantenimiento, verificación, calificación y calibración de equipos, instrumentos y dispositivos, además de un programa de verificación y/o calibración considerando las recomendaciones del proveedor.

7.2.3.7 Deben mantenerse registros de cada equipo para realizar ensayos, verificación y/o calibración. Los registros deben incluir, por lo menos, lo siguiente:

- a) La identidad del equipo;
- b) El nombre del fabricante y el modelo del equipo, número de serie, u otra identificación única;
- c) La ubicación actual, donde corresponda;
- d) El manual de uso del fabricante del equipo, cuando este disponible;
- e) Las fechas, resultados y copias de los registros, verificaciones y certificados de todas las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha de la próxima calificación, verificación y/o calibración;
- f) El mantenimiento efectuado hasta la fecha y el programa de mantenimiento;



- g) La historia de cualquier avería, mal funcionamiento, modificación o reparación. También se recomienda conservar los registros y observaciones adicionales hechas durante el tiempo en que fueron usados los equipos, instrumentos o dispositivos.
- 7.2.3.8 Los procedimientos deben incluir las instrucciones para la manipulación, transporte y almacenamiento seguro del equipo. Al reinstalarlo, se requiere una recalificación del equipo para asegurar que funcione apropiadamente.
- 7.2.3.9 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos que hayan sido sometidos a sobrecarga o mala manipulación, que entreguen resultados dudosos o que hayan demostrado ser defectuosos o fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio y claramente etiquetados o marcados. No deben ser usados hasta que hayan sido reparados y recalificados.
- 7.2.3.10 Cuando los equipos, instrumentos u otros dispositivos están fuera del control directo del laboratorio por un cierto período o han sido sometidos a reparaciones mayores, el laboratorio debe recalificar el equipo para asegurar que sea adecuado para el uso.

7.2.4 Trazabilidad

- 7.2.4.1 El resultado de un análisis debe ser trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada, cuando corresponda.
- 7.2.4.2 Todas las calibraciones o calificaciones deben ser trazables a materiales de referencia certificados y a unidades del Sistema Internacional (trazabilidad metrológica).

7.3 PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO

7.3.1 Ingreso de muestras

- 7.3.1.1 Si el laboratorio es responsable del muestreo de sustancias, materiales o productos para ensayos:
 - a) Debe tener un procedimiento de muestreo a disposición de todos los analistas y técnicos que trabajan en el laboratorio;
 - b) El procedimiento indica que:
 - b.1 Las muestras deben ser representativas de los lotes de los que fueron tomados;
 - b.2 El muestreo debe ser llevado a cabo de manera de evitar la contaminación o la confusión del material a muestrear.
 - c) Deben registrarse todos los datos pertinentes relacionados al muestreo.
- 7.3.1.2 En el caso de los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, la muestra debe ser tomada y dividida en tres porciones aproximadamente iguales (a, b y c). En el caso de laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, la muestra debe ser tomada y dividida en dos porciones aproximadamente iguales (a y b), para el envío al laboratorio:
 - a) Una para los análisis solicitados;
 - b) La segunda para la confirmación de los análisis, si es necesario;



- c) La tercera para la contramuestra en caso de dirimencia.

7.3.2 Solicitud de análisis

7.3.2.1 Un formato para solicitud de análisis debe ser completado y debe acompañar a cada muestra enviada al laboratorio. En el caso de un laboratorio de productos farmacéuticos, los requisitos se pueden incluir en las instrucciones maestras de producción.

7.3.2.2 El formato de solicitud de análisis debe suministrar o dejar espacio para la siguiente información:

- a) El nombre de la empresa, institución o quién proporcionó la muestra;
- b) El origen del material;
- c) Una completa descripción del producto farmacéutico, incluyendo su composición, nombre de Denominación Común Internacional (DCI) (si estuviera disponible) y marca, cuando corresponda.
- d) Forma farmacéutica, concentración o contenido, el fabricante, el número de lote y el número de Registro Sanitario, cuando corresponda;
- e) El tamaño de la muestra;
- f) El motivo de la solicitud de análisis;
- g) La fecha en la cual se tomó la muestra;
- h) El tamaño del lote del cual fue tomado, cuando corresponda;
- i) La fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o fecha de reanálisis para las materias primas, cuando corresponda;
- j) Las especificaciones establecidas del material, cuando corresponda;
- k) Un registro de cualquier comentario adicional (por ejemplo, discrepancias encontradas o peligro asociado); y,
- l) Las condiciones de almacenamiento, cuando corresponda.

7.3.2.3 El laboratorio debe revisar la solicitud de análisis para asegurar que:

- a) Los requisitos estén definidos adecuadamente y el laboratorio tenga la capacidad y los recursos para lograrlos;
- b) Se seleccionen los ensayos y/o métodos apropiados y que éstos sean capaces de cumplir con los requisitos del cliente. Cualquier aclaración debe ser resuelta con el solicitante del análisis antes de comenzar el ensayo y debe mantenerse un registro de la revisión.

7.3.3 Registro y etiquetado

- a) Se debe asignar un número de registro (número de análisis) a todas las muestras recién ingresadas y los documentos que las acompañan. Se deben asignar números



distintos de registro a solicitudes por ingreso.

- b) Debe adherirse una etiqueta que lleva el número de registro (número de análisis) sobre cada envase de la muestra. Se debe tener cuidado y evitar cubrir otras leyendas o inscripciones.
- c) Se debe mantener un registro, en el cual se debe consignar la siguiente información:
 - c.1 El número de registro (número de análisis) de la muestra;
 - c.2 La fecha de recepción; y,
 - c.3 El área específica a la cual se remitió la muestra.

7.3.4 Inspección visual de la muestra ingresada

La muestra recibida debe ser revisada inmediatamente por el personal del laboratorio para asegurar que el etiquetado esté en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Los hallazgos deben ser registrados, fechados y firmados. Si se encuentran discrepancias, o si la muestra está obviamente dañada, el hecho debe ser registrado sin demora en el formulario de solicitud de análisis. Cualquier consulta debe ser inmediatamente referida al proveedor de la muestra.

7.3.5 Almacenamiento

La muestra para el análisis, la contramuestra y cualquier porción de la muestra después de realizar todos los ensayos requeridos, deben ser almacenadas en forma segura y tomando en cuenta las condiciones de almacenamiento especificadas para la muestra.

7.3.6 Asignación para análisis

7.3.6.1 El área a la cual se envía la muestra para análisis es determinada por la persona responsable.

7.3.6.2 El análisis de la muestra no debe comenzar antes de recibir la solicitud de análisis pertinente.

7.3.6.3 La muestra debe ser almacenada en condiciones especificadas para dicha muestra hasta que toda la documentación haya sido recibida.

En caso de emergencia se puede aceptar verbalmente una solicitud de análisis. Todos los detalles deben ser inmediatamente registrados, dejando pendiente la recepción de la confirmación escrita.

7.3.6.4 A menos que se use un sistema computarizado, las copias de toda la documentación deben acompañar a cada muestra numerada cuando es enviada al área específica.

7.3.7 Hoja de trabajo analítico

7.3.7.1 La hoja de trabajo analítico es un documento interno para ser usado por el analista para registrar información acerca de la muestra, referencia del procedimiento utilizado para el ensayo, cálculos y los resultados de los análisis. Debe ser complementada con los datos originales obtenidos en el análisis.

7.3.7.2 La hoja de trabajo analítico debe contener evidencia documentada:

- a) Para confirmar que la muestra que se analiza esté en conformidad con los requerimientos;



E.CÓRDOVA E

- b) Para respaldar un resultado fuera de especificación.

7.3.7.3 Uso

- a) Se debe usar una hoja de trabajo analítico separada para cada muestra o grupo de muestras numeradas.
- b) Las hojas de trabajo analítico de diferentes áreas relacionadas con la misma muestra deben compilarse.

7.3.7.4 Contenido

- a) La hoja de trabajo analítico debe suministrar la siguiente información:
 - a.1 El número de registro (número de análisis) de la muestra;
 - a.2 Número de página, incluyendo el número total de páginas y datos originales;
 - a.3 La fecha de solicitud de análisis;
 - a.4 La fecha en la cual el análisis fue comenzado y completado;
 - a.5 El nombre o iniciales y firma del analista;
 - a.6 Una descripción de la muestra recibida;
 - a.7 Referencias a las especificaciones y los métodos de ensayo con los cuales la muestra fue analizada;
 - a.8 La identificación de los equipos de ensayo utilizados;
 - a.9 El número de identificación de la sustancia de referencia utilizada;
 - a.10 Los resultados del ensayo de aptitud del sistema, si corresponde;
 - a.11 La identificación de reactivos y solventes empleados;
 - a.12 Los resultados obtenidos;
 - a.13 La interpretación de los resultados y las conclusiones finales (ya sea que la muestra haya cumplido o no con las especificaciones) son verificados, aprobadas y firmadas por el supervisor; y,
 - a.14 Cualquier comentario adicional, por ejemplo notas detalladas sobre las especificaciones elegidas y los métodos utilizados.



7.3.7.5 Todos los valores obtenidos en cada ensayo, incluyendo los resultados de los blancos deben anotarse inmediatamente en la hoja de trabajo analítico y todos los datos gráficos, obtenidos ya sea por registro del instrumento o trazados a mano, deben ser anexados o trazables a un archivo de registro electrónico o a un documento en que los datos estén disponibles.

7.3.7.6 La hoja de trabajo analítico con los datos completos debe ser firmada por el (los) analista(s) responsable(s).

7.3.7.7 Cuando se comete un error en una hoja de trabajo analítico o cuando los datos o el texto necesita ser corregido, la información anterior debe anularse trazando una línea simple a través de ella (no debe borrarse o hacerla ilegible) y la nueva información agregada al lado. Tales alteraciones deben ser firmadas por la persona que hace las correcciones e incluir la fecha del cambio, el motivo del cambio deberá figurar en la hoja de trabajo. Se debe contar con procedimientos para las correcciones de las hojas de trabajo electrónicas.

7.3.8 Selección de las especificaciones a ser usadas

7.3.8.1 La especificación necesaria para evaluar la muestra puede ser la que figura en la solicitud de análisis. Si no se dan instrucciones precisas, puede usarse la especificación de la farmacopea reconocida oficialmente o, en su defecto, la especificación del fabricante aprobada oficialmente en el registro sanitario u otra especificación reconocida a nivel nacional. La especificación contenida en el Registro Sanitario del producto puede ser solicitada al titular del Registro Sanitario y verificada por el laboratorio. Si no se dispone de un método de ensayo, cualquier procedimiento empleado debe ser validado por el laboratorio.

7.3.8.2 Para especificaciones oficiales debe disponerse de la versión vigente de la farmacopea de referencia.

7.3.9 Archivo

La hoja de trabajo analítico debe mantenerse en forma segura junto con cualquier anexo, incluyendo los cálculos y reporte de los análisis instrumentales.

7.4 VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

7.4.1 Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados, lo cual se demuestra por medio de la validación o verificación en caso de métodos farmacopeicos.

7.4.2 La validación debe realizarse de acuerdo al protocolo de validación, que incluye los parámetros de desempeño analítico a ser verificados para los diferentes tipos de procedimientos analíticos. Los parámetros de desempeño analítico para cada categoría se detallan en la Tabla N° 1. Los resultados deben ser documentados en el informe de validación. La evaluación de la robustez podrá realizarse durante la fase de desarrollo del método y no necesariamente durante la validación.

7.4.3 Para la validación de los métodos analíticos deben considerarse, las siguientes categorías:

- a) Categoría I: Métodos analíticos para la cuantificación de las materias primas o de los ingredientes farmacéuticos activos y conservantes en los productos farmacéuticos;
- b) Categoría II: Métodos analíticos para la determinación de impurezas (productos de degradación, sustancias relacionadas, isómeros ópticos). Estos métodos pueden incluir determinaciones cuantitativas o pruebas límite;
- c) Categoría III: Métodos analíticos utilizados para la determinación de las características de desempeño por ejemplo disolución, liberación de fármacos;
- d) Categoría IV: Pruebas de identificación de un analito en una muestra.



7.4.4 Los parámetros que deben considerarse para la validación de métodos analíticos dependiendo de su naturaleza son:

Tabla N° 1

Parámetro de desempeño analítico		Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
			Análisis Cuantitativo	Pruebas de límite		
Exactitud		SI	SI	*	SI**	NO
Precisión	Repetibilidad	SI	SI	NO	SI	NO
	Precisión intermedia	SI#	SI#	NO	SI#	NO
Especificidad		SI	SI	SI	SI**	SI
Límite de detección		NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación		NO	SI	NO	*	NO
Linealidad		SI	SI	NO	SI**	NO
Intervalo		SI	SI	*	*	NO
* Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método.						
** Puede no ser necesaria en algunos casos.						
# En casos donde la reproducibilidad ha sido realizada, la precisión intermedia no es necesaria.						

7.4.5 Se considera que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también verificar el procedimiento analítico para confirmar, por ejemplo, que para un producto farmacéutico terminado que se analiza por primera vez, no surjan interferencias a partir de los excipientes presentes, o que para un ingrediente farmacéutico activo /principio activo, las impurezas que aparecen a partir de una nueva ruta de síntesis estén diferenciadas adecuadamente. Si el método farmacopeico se adapta para otro uso, debe validarse para tal uso y así demostrar que es apto para el mismo.

La prueba de aptitud del sistema es una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Los ensayos están basados en el hecho que el equipo, la parte electrónica, las operaciones analíticas y las muestras a ser analizadas contribuyen al sistema. El ensayo de aptitud del sistema que va a ser aplicado depende del tipo de procedimiento a usar. Los ensayos de aptitud del sistema se emplean para la verificación de métodos farmacopeicos o procedimientos analíticos validados y deben ser realizados antes de los análisis. Siempre que los criterios de aptitud del sistema se cumplan, el método o procedimiento se considera adecuado para el propósito previsto.

Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, las pruebas apropiadas de



aptitud del sistema deben ser realizadas a lo largo de la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

No se requieren verificaciones para métodos farmacopeicos básicos que incluyen pero no se limitan a: la pérdida por secado, residuo de ignición y métodos de química húmeda, tales como el índice de acidez y las determinaciones instrumentales simples por ejemplo mediciones de pH.

- 7.4.6 Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto farmacéutico analizado, o en la síntesis del ingrediente farmacéutico activo/ principio activo, requerirá revalidación del procedimiento analítico en los parámetros de desempeño que se consideren críticos.
- 7.4.7 En el caso que un laboratorio adopte un método de análisis de otro laboratorio, la transferencia del método de análisis deberá contar con la trazabilidad hasta llegar al informe de validación inicial y verificar los parámetros de desempeño analítico seleccionados, que garantice su reproducibilidad y confiabilidad.
- 7.4.8 La técnica analítica del producto terminado validada será válida tanto para el producto que se comercializa, bajo la denominación DCI, o bajo denominación de marca, considerando que ambas formulas contienen la misma composición cualitativa y cuantitativa.

7.5 ENSAYOS

- 7.5.1 La muestra debe ser analizada de acuerdo al plan de trabajo del laboratorio después de completar los procedimientos previos al análisis de las muestras. Si esto no es factible, debe registrarse las razones y almacenarse la muestra en un lugar adecuado de acceso restringido.
- 7.5.2 Cuando algunos ensayos específicos requeridos se realicen en otro laboratorio subcontratado, la persona responsable debe preparar la solicitud y transferir el número requerido de unidades de la muestra, asignándoles a cada una de las unidades un número de registro (envase inmediato). Los resultados de ensayos realizados por subcontratistas, deben ser identificados como tales en el informe de ensayo o certificado de análisis.
- 7.5.3 Los procedimientos de ensayo deben describirse en detalle y proporcionar información suficiente para permitir a analistas capacitados realizar el análisis de manera confiable.

7.6 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

- 7.6.1 Los resultados de los ensayos deben ser revisados y, cuando corresponda, evaluados estadísticamente para determinar si son consistentes y si cumplen con las especificaciones establecidas. Siempre que se obtengan resultados atípicos estos deben ser investigados.
- 7.6.2 Cuando un resultado dudoso (atípico y/o sospecha de resultado fuera de especificación) ha sido identificado, el supervisor con el analista debe realizar una revisión de los distintos procedimientos aplicados durante el proceso de ensayo, antes de permitir el reanálisis. Deben seguirse los siguientes pasos:
 - a) Confirmar con el analista que los procedimientos apropiados fueron aplicados y seguidos correctamente;
 - b) Analizar los datos obtenidos para identificar las posibles discrepancias;
 - c) Verificar todos los cálculos;



E.CÓRDOVA E

- d) Verificar que los equipos usados fueron calificados y calibrados y las pruebas de aptitud del sistema fueron realizadas y conformes;
- e) Asegurar que fueron usados los reactivos, solventes y sustancias de referencia apropiados;
- f) Confirmar que fue usado el material de vidrio correcto;
- g) Asegurar que las preparaciones originales de la muestra no se desechen hasta que se complete la investigación.

7.6.3 La identificación de un error que causó un resultado dudoso invalida el resultado y debe necesariamente realizarse el reanálisis de la muestra. A veces el resultado de la investigación no es concluyente sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada en cuyo caso un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista competente y experimentado en el procedimiento de ensayo. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación.

7.6.4 Debe existir un procedimiento operativo estándar (POE) para la realización de una investigación de un resultado fuera de especificación del ensayo. El POE debe proporcionar una guía clara del número de reanálisis permitidos (basándose en principios estadísticos sólidos). Todas las investigaciones y sus conclusiones deben ser registradas. En el caso de un error, cualquier acción correctiva tomada y cualquier medida preventiva adoptada debe ser registrada e implementada.

7.7 INFORME DE ANÁLISIS

7.7.1 El informe de análisis es una recopilación de los resultados y establece las conclusiones del análisis de una muestra. Aplica cuando se realiza uno o más ensayos solicitados. Debe ser:

- a) Emitido por el laboratorio;
- b) Basado en la hoja de trabajo analítico.

7.7.2 Cualquier modificación al informe de análisis original requiere la emisión de un nuevo documento corregido.

7.7.3 Los límites de contenido farmacopeicos se fijan teniendo en cuenta la incertidumbre de la medición, la capacidad de producción y los criterios de aceptación de un resultado analítico, los cuales deben ser predefinidos. Actualmente, ni las farmacopeas ni la ANM requieren que el valor encontrado sea expresado con su incertidumbre expandida asociada en los ensayos de conformidad. Sin embargo, al comunicar los resultados de los ensayos de investigación de sustancias o productos sospechosos, ilegales o falsificados enviados para su examen por inspectores de productos farmacéuticos, aduana o policía cuyo objetivo principal sea identificar una sustancia en la muestra, se puede requerir también una determinación de su concentración, en cuyo caso la incertidumbre estimada deberá también ser proporcionada.

7.7.4 La incertidumbre de la medición se puede estimar de diferentes formas, tales como:

- a) Mediante la identificación, análisis y cuantificación de cada componente de incertidumbre (enfoque de abajo hacia arriba);
- b) A partir de los datos de validación y gráficos de control;
- c) A partir de los datos obtenidos de ensayos de competencia o ensayos



colaborativos (enfoque de arriba hacia abajo).

7.7.5 El informe de análisis debe proporcionar la siguiente información:

- a) El número de informe del análisis del laboratorio;
- b) El número de registro (número de análisis) de la muestra del laboratorio;
- c) El nombre del fabricante, del laboratorio de re-acondicionado y/o droguería, según corresponda;
- d) El nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
- e) El nombre del solicitante del análisis, cuando corresponda;
- f) El nombre, descripción y número de lote de la muestra, cuando corresponda;
- g) Una descripción de los antecedentes y el propósito del análisis, según corresponda;
- h) La fecha en la cual se recibió la muestra, cuando corresponda;
- i) La fecha cuando fue(fueron) completado(s) el(los) ensayo(s);
- j) La fecha de vencimiento o fecha de reanálisis, según corresponda;
- k) Las especificaciones y referencia de los procedimientos empleados para analizar la muestra;
- l) Los resultados de todos los ensayos realizados, o los resultados con la desviación estándar de todos los ensayos realizados (si corresponde);
- m) Conclusión sobre si la muestra cumple o no con los límites de las especificaciones establecidas;
- n) La firma del jefe de control de calidad, o cargo equivalente para laboratorios extranjeros, en los laboratorios de productos farmacéuticos que brinden servicios de análisis. Firma del Jefe de Control de Calidad o del encargado del sistema de aseguramiento de la calidad en los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos. Firma del jefe de control de calidad, en el caso de droguerías que cuenten con laboratorio de control de calidad;
- o) La firma del director técnico;
- p) Una declaración que indique que el informe de análisis, o cualquier parte del mismo, no puede ser reproducido sin la autorización del laboratorio.



7.8 CERTIFICADO DE ANÁLISIS

Se prepara un certificado de análisis para cada lote de una sustancia o producto, el que debe contener la información descrita en el numeral 7.7 del presente Manual, excepto los literales a), c), g), h) y p).

7.9 CONTRAMUESTRAS

Las contramuestras de producto terminado deben ser retenidas según lo establecido por la normatividad vigente o por el solicitante del análisis. La cantidad de contramuestras debe ser suficiente para realizar por lo menos un análisis completo. La contramuestra debe mantenerse en su envase original.

7.10 SEGURIDAD

7.10.1 Reglas generales

7.10.1.1 Para cada miembro del personal deben estar disponibles las instrucciones generales y específicas de seguridad que reflejen el riesgo identificado, y deben complementarse con regularidad según corresponda (ejemplo: con material escrito, exhibición de carteles, material audiovisual y seminarios ocasionales).

7.10.1.2 Se debe diseñar y establecer un programa de seguridad que debe contener evaluaciones de los riesgos presentes (químicos, físicos, biológicos), medidas de protección, además de los aspectos relativos a:

- a) Planes de emergencia;
- b) Planes de contingencia;
- c) Planes de aviso;
- d) Programa de inspecciones de seguridad.

7.10.1.3 Las reglas generales para el trabajo seguro, en conformidad con las regulaciones nacionales y los procedimientos operativos estándar (POE), incluyen los siguientes requisitos:

- a) Debe estar prohibido fumar, comer y beber en el laboratorio;
- b) Las hojas con datos de seguridad deben estar disponibles para el personal antes de realizar los análisis;
- c) El personal debe estar familiarizado con el uso de equipos contra incendios, como extintores, mantas contra incendios y máscaras para gases;
- d) El personal debe usar batas de laboratorio u otra ropa protectora, incluyendo protección de ojos;
- e) Se debe tener especial cuidado con el manejo de sustancias altamente sensibilizantes, infecciosas o volátiles, según corresponda;
- f) Las muestras altamente tóxicas y/o genotóxicas deben ser manejadas en una instalación diseñada especialmente para evitar el riesgo de contaminación;
- g) Todos los envases de sustancias químicas deben estar completamente etiquetados e incluir advertencias destacadas (ejemplo, "inflamable", "radioactivo"), según corresponda;
- h) Los cables y equipos eléctricos, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
- i) Se debe contar con procedimientos de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos y el personal debe estar familiarizado con la identificación



por color;

- j) Se debe evitar que un individuo trabaje solo en el laboratorio;
- k) Contar con materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados en caso de emergencia y uso de antídotos.
- l) Deben contar con procedimientos de medidas adecuadas a tomar en caso de derrames.

7.10.1.4 Se debe disponer de ropa protectora, incluyendo protectores de ojos, máscaras y guantes. Debe instalarse duchas de seguridad. Se deben usar bulbos de succión de goma y sifones. El personal debe estar instruido en el manejo seguro del material de vidrio, reactivos corrosivos y solventes, y particularmente en el uso de envases de seguridad o canastillas para evitar el derrame del contenido de los envases. Se deben proveer de las advertencias, precauciones e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas, cuando se manejen reactivos específicos (ejemplo: acetona), productos inflamables, agentes oxidantes o radioactivos, y especialmente productos biológicos, tales como agentes infecciosos. Se deben usar solventes exentos de peróxidos. El personal debe tener conocimiento de los métodos para la eliminación segura de productos corrosivos o peligrosos por neutralización o desactivación y de la necesidad de la eliminación segura del mercurio y sus sales.

7.10.1.5 Los productos tóxicos o peligrosos deben ser individualizados y etiquetados apropiadamente, pero no debe asumirse que los otros productos químicos y biológicos son seguros. Se debe evitar el contacto innecesario con los reactivos, especialmente solventes y sus vapores. El uso de productos carcinógenos y mutágenos como reactivos debe ser limitado o totalmente excluido si es requerido por las regulaciones nacionales. El remplazo de solventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos o la reducción de su uso debe ser siempre el objetivo, en particular cuando se desarrollan nuevas técnicas.

VIII. RESPONSABILIDADES

8.1 La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas como ANM es responsable de verificar en los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, en los laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y en las droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el presente Manual.

8.2 Los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos, son responsables de la aplicación del presente Manual en lo que les corresponda.

IX. DISPOSICIÓN FINAL

Los laboratorios de control de calidad que realicen ensayos microbiológicos, además de cumplir con las consideraciones generales y específicas relacionadas a gestión e infraestructura, procedimientos de trabajo, informe de análisis, certificado de análisis, contra muestras, seguridad y responsabilidades, deben cumplir con lo dispuesto en los Anexos 2 y 3 del presente Manual.



ANEXO 1

EQUIPAMIENTO PARA UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

(Referencial según análisis a realizar)

EQUIPOS E INSTRUMENTOS PRINCIPALES

Agitador (movimiento tipo muñeca)
Aparato de disolución (para 6 tabletas/cápsulas)
Aplicador de soluciones para cromatografía en capa fina
Atomizadores
Balanza analítica
Balanza de precisión
Baño de agua
Bomba de vacío
Buretas y pipetas
Cámaras de desarrollo
Campana de extracción
Centrífuga
Chaquetas de calentamiento para matraces
Cocinillas de calentamiento con agitadores magnéticos
Congelador
Cromatógrafo de gases
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta/visible de onda variable
Desecadores
Equipo para destilación de agua
Equipo de extracción Soxhlet
Equipo de ultrasonido
Equipo desionizador de agua
Equipo micro-Kjeldahl
Equipo para cromatografía en capa fina
Equipo para determinar el punto de fusión
Equipo para ensayo de desintegración
Espectrofotómetro infrarrojo
Espectrofotómetro ultravioleta/visible, de doble haz
Estufa de secado
Estufa de vacío
Evaporador rotatorio de vacío



E.CÓRDOVA E

Lámpara ultravioleta para revelado
 Longitud de onda variable
 Máquina lavadora de material de vidrio de laboratorio
 Medidores de pH (con diferentes electrodos)
 Mezcladores por vórtice
 Microbalanza analítica
 Micrómetro Vernier
 Microscopio
 Morteros
 Mufia
 Picnómetros
 Polarímetros
 Refractómetro
 Refrigerador (a prueba de explosión)
 Tamices (tamaños variados)
 Titulador potenciométrico
 Tituladores Karl Fischer

ÍTEMS OPCIONALES

Aparato para recuperación de solventes
 Detectores de cromatógrafos de líquidos de alta resolución:
 — de fluorescencia
 — de arreglo de diodos
 — de índice de refracción
 — de dispersión de luz evaporativa
 — de aerosol cargado
 — de espectrometría de masas
 Detectores de cromatógrafos de gases:
 — de conductividad
 — de nitrógeno/fósforo
 — de espectrometría de masas
 Equipo de electroforesis capilar
 Escáner para cromatografía en capa fina
 Espectrofotómetro de absorción atómica
 Espectrofluorómetro
 Durómetro
 Medidor de friabilidad

Máquina para hacer hielo

Viscosímetros

EQUIPO PARA EL AREA DE MICROBIOLOGÍA

Autoclaves

Baño de agua (controlado por termostato)

Cabina de flujo de aire laminar

Centrífuga

Congelador

Contador de colonias

Embudos de filtración directa para pruebas de esterilidad

Espectrofotómetro ultravioleta/visible

Horno de esterilización de aire caliente

Incubadoras

Jarra de vidrio anaeróbica

Máquina lavadora de material de vidrio de laboratorio

Medidor de pH

Microscopios

Refrigerador



E.CÓRDOVA E

ANEXO 2

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

1. GENERALIDADES

Los laboratorios de microbiología pueden realizar los siguientes ensayos:

- 1.1 Ensayo de esterilidad;
- 1.2 Detección, aislamiento, recuento e identificación de microorganismos (bacterias, levaduras y hongos) en materiales diferentes (por ejemplo: insumos, agua, aire, productos, superficies, prendas de vestir y medio ambiente) y el ensayo de endotoxinas bacterianas.
- 1.3 Valoración de contenido usando microorganismos.

Las presentes disposiciones se aplican a todos los laboratorios de microbiología que realizan las actividades antes mencionadas, ya sea laboratorios de productos farmacéuticos, laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos o droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

2. PERSONAL

- 2.1 Los ensayos microbiológicos deben ser realizados y supervisados por personal experimentado, calificado en microbiología o su equivalente. El personal debe tener entrenamiento básico en microbiología y experiencia práctica antes de ser autorizado para el desempeño de estas funciones.
- 2.2 Deben mantenerse las descripciones de trabajo actualizadas para todo el personal involucrado en ensayos, calibraciones, validaciones y verificaciones. El laboratorio también debe mantener registros de todo el personal técnico, describiendo sus calificaciones, capacitación y experiencia.
- 2.3 Si el laboratorio incluye opiniones e interpretaciones de los resultados de los ensayos en los informes, estos deben ser hechos por personal autorizado con suficiente experiencia y conocimiento adecuado de una determinada aplicación, incluyendo, por ejemplo requerimientos regulatorios, tecnológicos y los criterios de aceptación.
- 2.4 El personal técnico debe ser capacitado adecuadamente para el competente desempeño de los ensayos y manejo de los equipos del área de microbiología. El laboratorio debe contar con sistema de monitoreo continuo para identificar la necesidad de nuevos entrenamientos del personal.
- 2.5 El personal debe ser entrenado en los procedimientos necesarios para la contención de los microorganismos dentro de la instalación del laboratorio.
- 2.6 El personal debe estar entrenado en el manejo seguro de los microorganismos.

3. INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES

3.1 Instalaciones

- 3.1.1 Las áreas físicas, equipos y materiales deben ser de dedicación exclusiva para los



ensayos microbiológicos que se realiza en el laboratorio, separadas de las zonas de producción u otras áreas cuando corresponda.

Los equipos de laboratorio utilizados en el área de microbiología no deben usarse fuera del área de microbiología, a menos que existan precauciones específicas para prevenir la contaminación microbiológica.

- 3.1.2 Los laboratorios microbiológicos deben estar diseñados para adaptarse a las operaciones que se llevan a cabo en ellas. Debe haber espacio suficiente y adecuado para todas las actividades, para las muestras, microorganismos de referencia, medios (si es necesario con enfriamiento), ensayos y registros para evitar confusiones, contaminaciones y contaminación cruzada.
- 3.1.3 Los laboratorios deben estar diseñados teniendo en cuenta los materiales de construcción para permitir la adecuada limpieza, desinfección y minimizar los riesgos de contaminación.
- 3.1.4 Los suministros de aire para las áreas del laboratorio de control de calidad y producción deben estar separados en el caso de laboratorios farmacéuticos de producción que brindan servicios de control de calidad. Las unidades de manejo de aire y otros suministros, incluyendo los controles de temperatura y humedad, donde se requiera, deben ser independientes. El aire suministrado al laboratorio debe ser de calidad adecuada y no debe ser una fuente de contaminación.
- 3.1.5 El acceso al laboratorio de microbiología debe estar restringido sólo al personal autorizado. El personal debe tener conocimiento de:
 - a) Los procedimientos de ingreso y salida;
 - b) El propósito del uso de un área determinada;
 - c) Las restricciones impuestas sobre el trabajo dentro de tales áreas;
 - d) Las razones por las cuales se impusieron tales restricciones;
 - e) Los niveles apropiados de contención.
- 3.1.6 Las actividades del laboratorio, como por ejemplo la preparación de la muestra, preparación de medios de cultivo, de equipos y recuento de microorganismos, deben estar segregados por espacio o por tiempo, con la finalidad de minimizar el riesgo de contaminación cruzada, resultados falsos positivos o falsos negativos. Cuando sean áreas de uso no dedicado se deben aplicar los principios de manejo de riesgos. La prueba de esterilidad siempre debe realizarse en área de uso dedicado.
- 3.1.7 Se debe tener consideraciones para diseñar apropiadamente áreas clasificadas para las operaciones a ser desarrolladas dentro de los laboratorios microbiológicos. La clasificación debe estar basada en la criticidad del producto y en las operaciones que se llevaran a cabo en el área. El ensayo de esterilidad debe realizarse en la misma clase de área usada para las operaciones de manufactura de estériles/asépticos. El Anexo 3 del presente Manual establece las recomendaciones para la clasificación de áreas.



3.2 Monitoreo ambiental en el laboratorio

- 3.2.1 El laboratorio debe contar con un programa de monitoreo ambiental que incluya monitoreo de la temperatura, diferenciales de presión, contaminación microbiana del aire y superficies utilizando, ej. Muestreadores de aire, placas de sedimentación, placas de contacto o hisopos, además contar con los límites de alerta y con los límites de acción definidos. Debe realizarse la evaluación de la tendencia de los resultados del monitoreo ambiental.

3.3 Limpieza, desinfección e higiene

- 3.3.1 Se debe contar con un programa documentado de limpieza y desinfección. Cuando sea relevante se deben considerar los resultados del monitoreo de las condiciones ambientales.
- 3.3.2 Deben contar con procedimientos que contemplen las medidas adecuadas a tomar en caso de derrames (reactivos, medios de cultivo, líquidos en general).
- 3.3.3 Se debe disponer de instalaciones adecuadas para lavado de manos y desinfección de manos.

3.4 Instalaciones para los ensayos de esterilidad

- 3.4.1 Las instalaciones para los ensayos de esterilidad deben tener requisitos ambientales específicos para garantizar la integridad de los ensayos realizados, según lo dispuesto en el Anexo 3 del presente Manual.
- 3.4.2 El ensayo de esterilidad debe realizarse en condiciones asépticas, que deben ser equivalentes a las normas de calidad del aire necesarias para la fabricación aséptica de productos farmacéuticos estériles. Las instalaciones, servicios y equipos deben estar sujetos al proceso de calificación correspondiente.
- 3.4.3 El ensayo de esterilidad debe llevarse a cabo dentro de una zona Grado A protegida con flujo de aire unidireccional o una cabina de bioseguridad (si se justifica), que debe estar ubicado dentro de un área limpia de Grado B. Alternativamente, la prueba puede llevarse a cabo dentro de una barrera de aislamiento. Se debe tener cuidado con el diseño de la distribución de las instalaciones y los flujos de aire del área, para asegurar que los flujos de aire unidireccional no se interrumpan.
- 3.4.4 La clasificación de sala limpia y el equipo de tratamiento de aire de las instalaciones para el ensayo de esterilidad deben recalificarse al menos anualmente por una persona competente o proveedor del servicio. El entorno debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables; y, debe realizarse la verificación de la integridad de los filtros de partículas del aire de alta eficiencia (HEPA) y velocidad de flujo de aire en las áreas. Sin embargo, una frecuencia alternativa de la supervisión puede justificarse sobre la base del manejo de riesgos de calidad (QRM). Se debe documentar el mapeo de ubicación de los puntos de muestreo para el monitoreo de rutina, asimismo se debe contar con procedimientos que especifiquen el tiempo de exposición y la frecuencia de todos los tipos de control microbiológico ambiental.
- 3.4.5 El aire suministrado a las zonas Grado A y B debe ser a través de filtros HEPA terminales.
- 3.4.6 Debe estar provisto de alarmas, diferenciales de presión e instrumentos indicadores adecuados para alertar variaciones del flujo de aire.
- 3.4.7 Las lecturas de la presión ambiental deben ser tomadas y registradas desde medidores instalados en el exterior a menos que este instalado un sistema validado de monitoreo continuo. Como mínimo, las lecturas deben ser tomadas antes que ingrese el operador al área de ensayo. Los manómetros deben estar rotulados para indicar el área de servicio y la especificación aceptable.
- 3.4.8 El ingreso al área limpia debe ser a través de un sistema de esclusas y un área para el cambio de vestimenta adecuada. La última área de cambio debe ser del

mismo grado de limpieza que el área del ensayo en condiciones "de reposo". El área de cambio debe ser de un tamaño adecuado para mayor facilidad. Debe haber una clara demarcación de las diferentes zonas.

- 3.4.9 Las prendas de vestir del operador para la prueba de esterilidad deben cumplir con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles. Los operadores deben ser entrenados y calificados en procedimiento de uso de vestimenta y mantener los registros de dicha capacitación.
- 3.4.10 Los accesorios y acabados de las instalaciones deben cumplir las exigencias de la Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles.
- 3.4.11 El monitoreo de las condiciones microbiológicas ambientales se debe realizar a las instalaciones utilizadas (área o esclusa) e incluir una combinación de métodos apropiados de muestreo de aire o de superficie.

El monitoreo de las condiciones microbiológicas del área de la prueba de esterilidad se debe realizar durante cada ensayo en condiciones de operación.

Se debe contar con especificaciones escritas, incluyendo los límites de alerta y de acción establecida, para contaminación microbiana. Los límites para monitoreo de condiciones microbiológicas están dadas en las Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles.

4. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

- 4.1 Los métodos estándar de ensayo (farmacopeicos) se consideran validados. Sin embargo, el método de ensayo a ser utilizado por un determinado laboratorio para el análisis de un producto específico necesita demostrar ser adecuado para su uso en la recuperación de bacterias, levaduras y hongos en presencia del producto específico.
- 4.2 Los métodos de ensayo que no se basan en referencias farmacopeicas reconocidas o de otro tipo deben ser validados antes de su uso.
- 4.3 El laboratorio debe contar con protocolo de validación de los métodos microbiológicos que incluya muestras positivas con un nivel de contaminación determinado.
- 4.4 Los métodos microbiológicos cualitativos y/o cuantitativos no farmacopeicos deben ser validados, los cuales deben contar con procedimientos que permitan confirmar e identificar los microorganismos según corresponda, además se debe determinar la sensibilidad, exactitud, precisión, especificidad, límites de detección, límite de cuantificación, linealidad y robustez (con controles positivos y negativos), según aplique.
- 4.5 Los efectos potencialmente inhibitorios de la muestra deben ser tomados en cuenta cuando se prueban diferentes tipos de muestra.
- 4.6 Se debe demostrar la eficacia y ausencia de toxicidad de los inactivadores utilizados, frente a los microorganismos que deban detectarse en la prueba, según corresponda.
- 4.7 Los resultados deben ser evaluados con herramientas estadísticas apropiadas.
- 4.8 El laboratorio verifica las características de desempeño de los métodos de ensayo microbiológicos oficiales, métodos normalizados, antes de ser utilizados en las pruebas de rutina.



4.9 Los métodos de recuperación microbiana deben estar validados.

4.10 Se debe contar con procedimientos de reanimación de microorganismos cuando la muestra ha sido sometida a tratamientos tales como: exposición a calor, presión osmótica extremos o pH extremo, uso de agentes antimicrobianos o conservantes.

5. EQUIPOS

Cada elemento del equipo, instrumento o dispositivo utilizado para los ensayos, verificación y calibración deben ser individualmente identificados.

Como parte de su sistema de aseguramiento de la calidad, el laboratorio debe tener un programa documentado para la calificación, calibración, verificación del desempeño, mantenimiento y un sistema para monitorear el uso de sus equipos.

5.1 Mantenimiento

El mantenimiento de los equipos esenciales debe llevarse a cabo en intervalos predeterminados de acuerdo con un procedimiento documentado. Deben mantenerse registros detallados.

5.2 Calificación

Para la calificación de los equipos se debe aplicar lo dispuesto en el subnumeral 7.2.3 del presente Manual.

5.3 Calibración y verificación del desempeño

5.3.1 El laboratorio debe contar con programa y registros de calibración y verificación del desempeño de los equipos que influyen directamente en los ensayos. La fecha de calibración, mantenimiento y próxima calibración deben estar indicadas claramente en una etiqueta adherida a los equipos e instrumentos.

5.3.2 El laboratorio debe establecer la frecuencia de cada calificación, calibración y verificación de desempeño de los equipos, debiendo registrar estas actividades.

5.3.3 Las pesas y balanzas deben estar calibradas a intervalos regulares, debiendo contar con certificados de trazabilidad a materiales de referencia.

5.4 Instrumentos de medición de temperatura

5.4.1 Cuando la temperatura tiene un efecto directo sobre el resultado de un análisis o es crítica para el correcto funcionamiento de los equipos, los dispositivos de medición de temperatura tales como termómetros, termocuplas u otros dispositivos deben ser de la calidad apropiada para alcanzar la exactitud requerida (ej. termómetros de líquido en vidrio, termocuplas y termómetros de resistencia de platino (TRP) empleados en baños de agua, en las incubadoras, autoclaves), debiendo contar con certificados de trazabilidad a un patrón de referencia.

5.4.2 Se verifica y registra la estabilidad de la temperatura y distribución uniforme de la temperatura, después de una reparación de autoclaves, incubadoras, baño de agua y hornos.

5.5 Autoclaves y preparación de medios

5.5.1 Las autoclaves deben cumplir con el tiempo especificado del ciclo y la temperatura programada utilizando sensores calibrados para controlar y monitorear los ciclos de



operación.

Los materiales a esterilizarse, deben ser envueltos en un material que permita la evacuación del aire y la penetración de vapor de agua, que impida la re-contaminación después de la esterilización.

- 5.5.2 La validación debe incluir el desempeño para cada ciclo de operación con respecto a cada tipo de carga utilizada. El laboratorio debe revalidar después de una reparación o modificación, o cuando sea indicado por los resultados de los controles de calidad en los medios o evaluación de riesgos.
- 5.5.3 El monitoreo puede ser realizado a través de:
- a) Uso de una termocupla y registrador para producir un gráfico o impresión;
 - b) La observación directa y el registro de la temperatura máxima alcanzada y el tiempo para alcanzar esa temperatura.
- 5.5.4 Además de controlar directamente la temperatura de una autoclave, la eficiencia de su funcionamiento durante cada ciclo puede ser verificada por el uso de indicadores químicos o biológicos para la esterilización o descontaminación. La cinta de autoclave o el indicador de tiras deben ser utilizados sólo para demostrar que una carga ha sido procesada, y no para demostrar la realización de un ciclo aceptable.
- 5.5.5 Los laboratorios deben tener una autoclave dedicada para la descontaminación. Sin embargo, una única autoclave puede ser aceptable siempre que se tomen precauciones exhaustivas para separar las cargas de descontaminación y de esterilización, y se cuente con un programa de limpieza documentado en el lugar de trabajo, para abordar tanto el entorno interno y externo de la autoclave.

5.6 Equipamiento volumétrico y otros

- 5.6.1 Los laboratorios de microbiología deben llevar a cabo la calibración y verificación inicial del equipamiento volumétrico (dispensadores automáticos, dispensadores/dilutores, pipetas mecánicas de carga manual y pipetas desechables) y luego realizar verificaciones regulares, como sea apropiado, para asegurar que el equipamiento está funcionando dentro de las especificaciones requeridas. La verificación inicial no es necesaria para artículos de vidrio que han sido certificados para una tolerancia específica. El equipo volumétrico se debe comprobar por la exactitud del volumen entregado contra el volumen definido (para varios volúmenes definidos, en el caso de equipos que entregan volúmenes variables) y se debe medir la precisión de las entregas repetidas.
- 5.6.2 Para materiales volumétricos desechable de uso único, tales como fioles o matraz volumétrico, pipetas volumétricas, los laboratorios deben obtener los suministros desde compañías con un reconocido y relevante sistema de calidad. Después de la verificación inicial de la idoneidad de los materiales, se recomienda efectuar controles aleatorios de la exactitud de los materiales. Si el proveedor no tiene un sistema de calidad reconocido, los laboratorios deben verificar cada lote de equipos para determinar su idoneidad.
- 5.6.3 Los medidores de conductividad, medidores de oxígeno, medidores de pH y otros instrumentos similares deben ser verificados regularmente o antes de cada uso. Los buffers (soluciones amortiguadoras), utilizados para propósitos de verificación deben ser almacenados en condiciones apropiadas y rotulados con una fecha de expiración.

Donde la humedad es importante para el resultado de la prueba, los higrómetros deben estar calibrados, y la calibración debe ser trazable a estándares nacionales o internacionales. Cronómetros, incluyendo el cronómetro de la autoclave, se deben verificar mediante un temporizador calibrado o señal horaria nacional. Cuando se utilizan



centrifugas en los procedimientos de ensayo, se debe hacer una evaluación de las rotaciones por minuto (rpm). Cuando sea crítico, la centrifuga debe ser calibrada.

6. REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO

Los laboratorios deben asegurar que la calidad de los reactivos y los medios utilizados son apropiados para la prueba concerniente.

6.1 Reactivos

- 6.1.1 Los laboratorios deben verificar la aptitud (especificaciones requeridas de acuerdo a las obras oficiales de referencia) de cada lote de reactivos críticos para el ensayo, inicialmente y durante su vida útil.
- 6.1.2 Los reactivos (incluidas las soluciones madre), medios de cultivo, diluyentes y otras soluciones deben estar adecuadamente identificados con una etiqueta que especifique al menos la identidad, concentración, condiciones de almacenamiento, fecha de preparación y la persona que preparo, fecha de expira validado o periodo de almacenamiento recomendado por el fabricante, entre otros.

6.2 Medios

- 6.2.1 Los medios pueden ser preparados en el laboratorio o comprados, ya sea parcialmente o preparados en su totalidad. Los proveedores de los medios deben estar aprobados y calificados. El proveedor calificado puede certificar algunos de los parámetros de calidad detallados posteriormente. La promoción del crecimiento y, si fuera apropiado, otras pruebas de desempeño adecuadas, deben ser realizados en todos los medios, en cada lote y en cada envío. Cuando el proveedor de los medios, preparados en su totalidad, es calificado y provee certificación de la promoción de crecimiento para cada lote de medio, y, las condiciones de transporte han sido calificadas, el usuario puede confiar en el certificado del fabricante con una verificación periódica de sus resultados.
- 6.2.2 El desempeño de los medios de cultivo, diluyentes y otras suspensiones fluidas debe ser verificado, cuando sea relevante, en relación a:
 - a) La recuperación o mantenimiento de la supervivencia de los organismos objetivo. Se debe demostrar la recuperación del 50-200 %, después de la inoculación de no más de 100 unidades formadoras de colonias (UFC o ufc);
 - b) Inhibición o supresión de los organismos no-objetivo;
 - c) Propiedades Bioquímicas (diferenciales y de diagnóstico);
 - d) Otras propiedades adecuadas (por ejemplo pH, volumen y esterilidad).
- 6.2.3 Las materias primas (tanto formulaciones comerciales deshidratadas y componentes individuales) y los medios deben ser almacenados bajo condiciones apropiadas, recomendadas por el fabricante, por ejemplo, fresco, seco y oscuro. Todos los envases, especialmente aquellos para medios deshidratados, deben estar herméticamente sellados. Medios deshidratados que se apelmazan o agrietan o muestran un cambio de color no deben ser utilizados.
- 6.2.4 El agua debe ser de adecuada calidad microbiológica, y libre de sustancias bactericidas, inhibidoras o interferentes, a menos que el método de ensayo especifique otra cosa.
- 6.2.5 Medios conteniendo antimetabolitos o inhibidores deben ser preparados utilizando material de vidrio dedicado para ese medio, debido a que el arrastre de estos agentes dentro de

otros medios podría inhibir el crecimiento y la detección de microorganismos presentes en la muestra bajo ensayo. Si no se emplea material de vidrio dedicado, los procedimientos de lavado para el material de vidrio deben estar validados.

- 6.2.6 El reparto de los medios después de la esterilización debe ser realizado bajo flujo de aire unidireccional (FAUD), para minimizar la posible contaminación por el medio ambiente. Esto debe ser considerado un requisito mínimo para medios a ser utilizados en ensayos de productos estériles. Esto incluye el enfriamiento de los medios, ya que las tapas de los envases necesitarán ser retiradas durante el enfriamiento para prevenir la acumulación de condensación.
- 6.2.7 Medios en placa a ser irradiados, pueden requerir la adición de un antioxidante y secuestrador de radicales libres para proteger de los efectos del proceso de irradiación. Los medios irradiados deben ser validados mediante la realización de pruebas cuantitativas de promoción de crecimiento en ambos medios, irradiados y no irradiados.
- 6.2.8 El periodo de vida útil de los medios preparados, bajo condiciones definidas de almacenamiento, debe ser determinado y verificado.
- 6.2.9 Los medios deben ser preparados de acuerdo con todas las instrucciones del fabricante, teniendo en cuenta y cuidado con las especificaciones tales como el tiempo y la temperatura de esterilización.
- 6.2.10 Dispositivos de microondas no deben ser utilizados para la fusión de los medios debido a la inconsistente distribución del proceso de calentamiento.
- 6.2.11 El laboratorio debe contar con los materiales, medios de cultivo y reactivos necesarios para realizar los controles microbiológicos de rutina.

7. CULTIVOS DE REFERENCIA

- 7.1 El laboratorio de microbiología debe contar con cepas microbianas de referencia certificadas, estas deben ser conservadas en medios adecuados y ambientes controlados.
- 7.2 Para demostrar la trazabilidad, los laboratorios deben usar cepas de referencia de microorganismos obtenidas directamente de colecciones de entidades de prestigio nacional o internacional, cuando estas existan. Y alternativamente los laboratorios al usar otros derivados comerciales deben demostrar que todas las propiedades relevantes sean equivalentes a las cepas de referencia certificada, en el punto de uso a ser utilizado.
- 7.3 Los controles bioquímicos y de pureza de las cepas de microorganismos de referencia deben realizarse en forma paralela.
- 7.4 Para la preparación y reconstitución de los cultivos de referencia se debe realizar con un método establecido y validado o siguiendo las instrucciones del proveedor.
- 7.5 El laboratorio debe contar con procedimientos para el manejo, uso y control de los cultivos generados, debiendo mantener un registro de cada una de las acciones realizadas, las mismas que deben ser almacenadas adecuadamente.
- 7.6 Las cepas de referencia pueden ser subcultivadas una vez para obtener las cepas de reserva. Si las cepas de reserva se han descongelado, no deben volver a congelarse ni reutilizarse.
- 7.7 Se puede subcultivar hasta no más de cinco pasajes (generaciones) de la cepa de referencia original con un método estándar y proveyendo evidencia documentada que las cepas de



referencia y subcultivos no han sufrido cambio en sus propiedades.

- 7.8 Se debe establecer la frecuencia de los repiques/resiembras de las cepas, utilizando las recomendaciones y métodos oficiales establecidos, los cuales deben ser registrados.

8. MUESTREO

- 8.1 Los laboratorios son responsables del muestreo inicial para obtener elementos de prueba, por lo que este muestreo debe ser monitoreado por un sistema de aseguramiento de la calidad y estar sujeto a auditorías regulares.
- 8.2 Cualquier proceso de desinfección utilizado en la obtención de la muestra (por ejemplo, la desinfección de los puntos de muestreo) no debe comprometer el nivel de microorganismos en la muestra.
- 8.3 El transporte y almacenamiento de las muestras debe estar bajo condiciones que mantengan la integridad de la muestra (por ejemplo, refrigeradas o congeladas, cuando sea apropiado). El análisis de las muestras se debe realizar tan pronto como sea posible después del muestreo. Para muestras en las que un crecimiento en la población microbiana durante el transporte y el almacenamiento sea posible se debe demostrar que las condiciones de almacenamiento, el tiempo y la temperatura, no afectarán a la precisión del resultado de la prueba. Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y mantener los registros. La responsabilidad para el transporte, el almacenamiento entre el muestreo y la llegada al laboratorio de pruebas debe estar claramente documentado.
- 8.4 El muestreo debe ser realizado solamente por personal capacitado. Se debe llevar a cabo asépticamente utilizando equipo esterilizado. Se deben tomar las precauciones adecuadas para garantizar que la integridad de la muestra se mantiene utilizando recipientes herméticos estériles para la colección de las muestras. Puede ser necesario monitorear las condiciones ambientales en el sitio de muestreo, por ejemplo la contaminación del aire y la temperatura. El tiempo de muestreo debe ser registrado, si es necesario.

9. IDENTIFICACIÓN Y MANIPULACIÓN DE LA MUESTRA

- 9.1 El laboratorio debe tener procedimientos para la entrega y recepción de muestras e identificación de la muestra. Si la muestra es insuficiente o se encuentra en malas condiciones debido al deterioro físico, la temperatura incorrecta, embalaje roto o etiquetado deficiente, el laboratorio debe consultar con el cliente antes de decidir si analizar o rechazar la muestra.
- 9.2 El laboratorio debe registrar toda la información pertinente, por ejemplo: la fecha y hora de la recepción, condición de la muestra en la recepción, la temperatura cuando se requiera y las características de la operación de muestreo (incluyendo la fecha y condiciones de muestreo).
- 9.3 Las muestras en espera de análisis deben ser almacenadas en condiciones adecuadas para reducir al mínimo los cambios de cualquier población microbiana presente y que no afecten la exactitud del resultado de los ensayos. El tiempo y las condiciones de almacenamiento deben ser, definidas, monitoreadas y documentadas.
- 9.4 Los envases y etiquetas de las muestras pueden estar altamente contaminados y deben ser manipulados y almacenados con cuidado a fin de evitar la propagación de la contaminación. Los procesos de desinfección aplicada al envase exterior no deben afectar la integridad de la muestra. Considerar que el alcohol no es esporicida.
- 9.5 El submuestreo por el laboratorio inmediatamente antes del análisis puede ser requerido como parte del método de ensayo. Puede ser conveniente que se lleve a cabo de acuerdo a



normas nacionales o internacionales, cuando existan, o por métodos internos establecidos. Los procedimientos de submuestreo deben ser diseñados para tomar una muestra representativa.

- 9.6 Debe haber un procedimiento escrito para la retención y eliminación de muestras. Si la integridad de la muestra puede ser mantenida puede ser apropiado que las muestras se almacenen hasta que se obtengan los resultados del análisis, o por más tiempo si es necesario. Las porciones de muestra del laboratorio que se sabe que están contaminadas deben ser descontaminados antes de su eliminación.

10. MANEJO DE DESECHOS

Los procedimientos para la eliminación de materiales contaminados deben ser diseñados para minimizar la posibilidad de contaminar el ambiente de trabajo o materiales, según lo dispuesto en las regulaciones nacionales vigentes.

11. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD DE RESULTADOS Y CONTROL DE CALIDAD DE DESEMPEÑO

El laboratorio debe tener un sistema de aseguramiento de calidad interno o control de calidad (por ejemplo, el manejo desviaciones, el uso de muestras enriquecidas, repetición de los ensayos y la participación en ensayos de aptitud) para garantizar la consistencia de los resultados rutinarios y su conformidad con los criterios establecidos.

12. MÉTODOS DE ENSAYO

12.1 Los ensayos normalmente se realizan de acuerdo a los procedimientos descritos en las farmacopeas oficiales.

12.2 Los procedimientos de ensayo alternativos pueden utilizarse si están debidamente validados y la equivalencia con los métodos oficiales se ha demostrado.

13. REPORTE DE RESULTADOS

13.1 Si el resultado de un recuento es negativo, debe ser reportado como "no detectado por una unidad definida" o "menor que el límite de detección por unidad definida". El resultado no deberá reportarse como "cero por unidad definida" a menos que sea un requerimiento regulatorio. Los resultados de las pruebas cualitativas deben ser reportados como "detectado / no detectado en una cantidad o volumen definido". También se puede expresar como "menor que un número específico de organismos por unidad definida", donde el número especificado de organismos supere el límite de detección del método y esto debe ser acordado con el cliente. En los datos crudos, los resultados no deben informarse como cero para una unidad definida a menos que sea un requerimiento regulatorio. Un valor de "0" puede ser utilizado para la realización de cálculos o análisis de tendencias en base de datos electrónicos.

13.2 En los casos en que el reporte de resultados exprese una estimación de la incertidumbre del resultado del ensayo, cualquier limitación (sobre todo si el cálculo no incluye la distribución de los microorganismos dentro de la muestra) debe ser esclarecida con el cliente.



E.CÓRDOVA E

ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE ÁREAS PARA LOS ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

Zonas en las que se pueden realizar operaciones tales como:

Área	Calificación de la instalación	Calificación según ISO
Recepción de muestra	Sin clasificar	Sin clasificar
Preparación de medios	Sin clasificar	Sin clasificar
Carga de autoclave	Sin clasificar	Sin clasificar
Descarga de autoclave (Ensayo de esterilidad)	Grado B	ISO 5 (flujo turbulento) y $<10\text{ufc}/\text{m}^3$
Ensayo de esterilidad - FAUD	Grado A	ISO 5 (FAUD) y $<1\text{ufc}/\text{m}^3$
Ensayo de esterilidad – entorno de la FAUD	Grado B	ISO 5 (flujo turbulento) y $<10\text{ufc}/\text{m}^3$
Ensayo de esterilidad - Aislador	Grado A (PNV y únicamente microbiología)	ISO 5 (FAUD) y $<1\text{ufc}/\text{m}^3$
Ensayo de esterilidad – entorno del aislador	Sin clasificar	Sin clasificar
Incubadora o Estufa	Sin clasificar	Sin clasificar
Recuento	Sin clasificar ^a	Sin clasificar ^a
Descontaminación	Sin clasificar	Sin clasificar

- ufc : unidades formadoras de colonias
- ^a : las etapas críticas deben realizarse bajo cabina de flujo laminar
- FAUD : Flujo de aire unidireccional
- PNV : Partícula no viable



EXPOSICIÓN DE MOTIVOS

Decreto Supremo que aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el control de calidad de los productos farmacéuticos

El numeral 6) del artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud establece que el Ministerio de Salud es competente en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos.

El artículo 4 de la precitada Ley, establece que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en dicha Ley, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva.

Los literales a) y b) del artículo 5 de la precitada Ley señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, el formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros.

La Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos, en cuyo artículo 18 contempla que el control de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios es obligatorio, integral y permanente. Para garantizar la calidad de estos productos, los establecimientos públicos y privados, bajo responsabilidad, deben contar con un sistema de aseguramiento de calidad. En el caso de productos farmacéuticos, la calidad involucra todos los aspectos del proceso de fabricación, desde las materias primas empleadas hasta los productos terminados; así como los procesos de almacenamiento, distribución, dispensación y expendio.

Asimismo, el artículo 22 de la precitada Ley establece que para desarrollar sus actividades, las personas naturales o jurídicas, públicas y privadas que se dedican para sí o para terceros a la fabricación, la importación, la distribución, el almacenamiento, la dispensación o el expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios deben cumplir con los requisitos y condiciones sanitarias establecidas en el Reglamento respectivo y en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Distribución, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico y demás aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS), a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), según corresponda, y contar con la certificación correspondiente en los plazos que establece el Reglamento.

Por su parte, el numeral 12 del artículo 2 del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA define a las Buenas Prácticas de Laboratorio como el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de calidad sean confiables.



El artículo 91 del precitado Reglamento contempla que: *“Los Laboratorios de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios deben ajustarse a las exigencias establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, y Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y normas complementarias vigentes. Para el caso de estos establecimientos el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura incluye el cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento. Los laboratorios que brinden a terceros servicio de control de calidad de productos o dispositivos terminados deben cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio y contar con la certificación otorgada por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)”*.

El artículo 110 del mencionado Reglamento, modificado por el artículo 1 del Decreto Supremo N° 002-2012-SA, establece que los establecimientos farmacéuticos, para desarrollar actividades de fabricación, importación, almacenamiento, distribución, dispensación o expendio de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios, para sí o para terceros, deben certificar en Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, Buenas Prácticas de Dispensación y Buenas Prácticas de Seguimiento Farmacoterapéutico, según corresponda y demás Buenas Prácticas aprobadas por la Autoridad Nacional de Salud (ANS) a propuesta de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM);

El numeral 1 de la Tercera Disposición Complementaria Final del mencionado Reglamento contempla que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), propondrá a la Autoridad Nacional de Salud (ANS), el documento técnico sobre Buenas Prácticas de Laboratorio.

El artículo 31 del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA establece que las especificaciones técnicas, validación de técnicas analíticas, flujograma del proceso de fabricación, entre otros, deben ser presentadas en un documento oficial del fabricante de la forma farmacéutica u otro laboratorio de control de calidad certificado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiendo además, que si la técnica analítica de los Ingredientes Farmacéuticos Activos y/o excipientes no corresponde a ninguna de las farmacopeas de referencia se debe presentar la técnica analítica propia del fabricante u otro laboratorio de control de calidad certificado por la autoridad competente en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio del país de origen, y si la técnica analítica del producto terminado no corresponde a ninguna de las farmacopeas de referencia, el interesado debe presentar los documentos que acrediten la validación de las técnicas analíticas propias emitidos por el fabricante u otro laboratorio de control de calidad certificado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) en Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio.

La propuesta normativa busca solucionar la existencia de productos farmacéuticos con observaciones sanitarias (productos no conformes) en el mercado nacional. De acuerdo a la información que obra en el “Observatorio de calidad” de la DIGEMID, se tiene que en el periodo correspondiente al mes de enero hasta diciembre del 2017, el 10% de 1,757 análisis de control de calidad de productos farmacéuticos evaluados por parte de la Autoridad peruana, presentan resultados no conformes, generando la aplicación de las medidas de seguridad (retiro del



mercado, inmovilización entre otros) para proteger la salud de la población y las sanciones correspondientes.

En aplicación a lo establecido en el Acuerdo de Promoción Comercial suscrito entre el Perú y los Estados Unidos de América, se señaló en el artículo 10 de la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, la inclusión de requisitos como los estudios de intercambiabilidad, estudios de estabilidad y el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura. Los estudios de intercambiabilidad y estudios de estabilidad están basados en ensayos realizados en laboratorios de control de calidad, los cuales a la fecha cuentan con la exigencia de la Certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio, pero que, en la actualidad, no se cuenta con el Manual y Guía de inspección para la Certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio.

Actualmente, el Perú integra el Acuerdo Comercial de Alianza Pacífico, siendo uno de los compromisos del país, alcanzar la calificación como Autoridad Regulatoria Nivel IV, esto es, cumplir con uno de los indicadores para esta calificación, que es la realización de inspecciones de Buenas Prácticas de Laboratorio a los laboratorios nacionales y extranjeros que fabrican productos farmacéuticos para nuestro país.

Los laboratorios de control de calidad, en la actualidad, no cuentan con normatividad específica referida a las Buenas Prácticas de Laboratorio, que traduzcan exigencias claras que determinen de qué forma los laboratorios deben desarrollar el sistema de aseguramiento de calidad, en óptimas condiciones, que pueda garantizar, a los consumidores y al Estado peruano, la confiabilidad de los resultados emitidos por los mismos; siendo los afectados por este problema, principalmente, la población a nivel nacional que padece de problemas de salud y que requieren consumir productos farmacéuticos de buena calidad, a fin que estos productos surjan el efecto terapéutico deseado. Así también, al no existir la norma, podrían verse afectados los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos, a los laboratorios de productos farmacéuticos que brindan servicios de análisis de control de calidad, y, a las droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

Es por ello, que el Estado debe procurar que los productos farmacéuticos comercializados a nivel nacional sean de calidad, seguros y eficaces, lo que se ve reflejado en los resultados analíticos emitidos por los laboratorios de control de calidad, por lo que se debe garantizar la confiabilidad de los mismos, según lo establecido en La Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, que define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos, en cuyo artículo 18 contempla que el control de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios es obligatorio, integral y permanente. Para garantizar la calidad de estos productos, los establecimientos públicos y privados, bajo responsabilidad, deben contar con un sistema de aseguramiento de calidad. En el caso de productos farmacéuticos, la calidad involucra todos los aspectos del proceso de fabricación, desde las materias primas empleadas hasta los productos terminados; así como los procesos de almacenamiento, distribución, dispensación y expendio.

Además, el numeral 12 del artículo 2 del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA, define a las Buenas Prácticas de Laboratorio como el conjunto de normas que establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios de control de calidad



E.CÓRDOVA E

sean confiables; y el artículo 91 del precitado Reglamento contempla que: *“Los Laboratorios de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios deben ajustarse a las exigencias establecidas en las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Buenas Prácticas de Almacenamiento, y Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, Buenas Prácticas de Farmacovigilancia y normas complementarias vigentes. Para el caso de estos establecimientos el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura incluye el cumplimiento de Buenas Prácticas de Almacenamiento. Los laboratorios que brinden a terceros servicio de control de calidad de productos o dispositivos terminados deben cumplir con las Buenas Prácticas de Laboratorio y contar con la certificación otorgada por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM)”*.

Por lo que, es necesario establecer un marco regulatorio para la certificación en Buenas Prácticas de Laboratorio, lo que garantizará: (i) la trazabilidad de los resultados, a efecto que los datos generados sean reproducibles y representativos asegurando así la validez y confiabilidad de los resultados, ofreciendo en consecuencia productos seguros e inocuos al consumidor; y, (ii) el adecuado control de calidad de productos farmacéuticos, a través de los ensayos fisicoquímicos y microbiológicos, ya que es una parte clave del sistema de inspección, control y vigilancia, así como la armonización con los estándares internacionales en los procesos de producción y control de calidad.

Para los productos comercializados en el Perú, según la normatividad vigente, en el país, se aceptan como válidos los Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Laboratorio o equivalentes otorgados por la autoridad o entidad competente de los países de alta vigilancia sanitaria. Así también, se consideran válidos los certificados de Buenas prácticas de manufactura y Certificado de Buenas Prácticas de Laboratorio de las autoridades competentes de otros países con quienes se suscriba convenios de reconocimiento mutuo, según lo establecido en el artículo 113 del Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA. Sin embargo, estas alternativas no cubren la totalidad de laboratorios que realizan control de calidad y fabrican productos farmacéuticos, los que posteriormente son comercializados en el Perú, por lo que es necesario realizar la Certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio.

En concordancia con los Decretos Leyes N°s 25629 y 25909, así como en el marco del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, que dicta disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, mediante Resolución Ministerial N° 485-2013/MINSA, se publicó el Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Productos Farmacéuticos, por el plazo de noventa (90) días calendario, a efecto de recibir las sugerencias y comentarios por parte de las entidades públicas y privadas, y de la ciudadanía en general; así como a su notificación correspondiente a la Comunidad Andina y a la Organización Mundial del Comercio.

Habiéndose recibido comentarios de diversos gremios del sector farmacéuticos, tales como ALAFARPE, ADIFAN, Cámara de Comercio de Lima y Comité de Productos para la Salud – COMSALUD, los cuales han sido evaluados por el Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, por lo que, dicho órgano de línea presentó el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

En ese sentido, resulta necesario establecer criterios para que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) certifique el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.



E.CORDOVA E

Cabe señalar que el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos ha sido elaborado tomando en cuenta recomendaciones internacionalmente reconocidas como el Documento Técnico N° 6 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica basada en el Informe N° 44, Anexo N° 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 957, así como en el Informe N° 45, Anexo N° 2 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 961, elaborado por el Comité de Expertos en Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

La presente norma es de extrema necesidad, no sólo para la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), sino para los administrados y titulares de registro sanitario que han manifestado su preocupación por la implementación y precisión en las disposiciones descritas en el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

Asimismo, es preciso señalar que el presente Decreto Supremo faculta al Ministerio de Salud a aprobar la Guía Técnica: Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, la cual describe en forma de pregunta y de manera consecutiva las disposiciones establecidas en el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos; y, en el que a cada pregunta se le asigna una calificación con la finalidad que las inspecciones a realizarse respondan a criterios de evaluación objetivos y uniformes y que la industria farmacéutica disponga de un elemento que oriente el cumplimiento de las mismas.

ANÁLISIS COSTO BENEFICIO

El presente Decreto Supremo no irroga gasto alguno al Estado, ni demanda recursos públicos para su implementación. Por el contrario, permite definir y uniformizar las condiciones que contribuyan a asegurar a la población que todos los lotes que circulan en el mercado farmacéutico nacional y distribuidos en el país son elaborados con insumos de calidad; y, que los productos farmacéuticos dispensados en los establecimientos farmacéuticos son de calidad.

La aplicación de las medidas establecidas en la propuesta normativa afectarán de manera positiva a los consumidores que padecen de problemas de salud, ya que la aplicación de las buenas prácticas por parte de los laboratorios, dará mayor seguridad, al consumidor y al Estado peruano, que los productos farmacéuticos que se comercializan en el país, reúnen las características de calidad, seguridad y eficacia.



- Calidad** = Elaborado con rigurosas exigencias, desde los ingredientes activos y excipientes, de una composición cualitativa y cuantitativa establecida, cumpliendo todos los requisitos para el aseguramiento de la calidad.
- Seguridad** = Garantía de que el producto a utilizar, en las condiciones normales de uso y duración de tratamiento, pueda ser utilizado con los efectos previstos, sin presentar riesgo para la salud.
- Eficacia** = Beneficio en el tratamiento, prevención y diagnóstico de las personas, expresado en el valor terapéutico y necesidad del producto para preservar o mejorar la salud.

Además, el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio afectará de manera positiva a los laboratorios de control de calidad, toda vez que el laboratorio al contar con la certificación correspondiente, garantiza que sus resultados emitidos son confiables y pueden reproducirse en cualquier otro laboratorio que cumpla con dicha certificación, no sólo a nivel nacional sino también a nivel internacional. Así también, las medidas contenidas en la propuesta normativa, facilitará al Estado peruano a ingresar a las alianzas comerciales, como en el caso del grupo de la Alianza Pacífico, los Tratados de libre comercio y Tratados de reconocimiento mutuo, ya que los demás países cuentan con regulación equivalente a la presente norma.

Para poder realizar las actividades correspondientes a un laboratorio de control de calidad, este tiene que estar establecido y registrado como establecimiento farmacéutico; además de contar con una autorización de funcionamiento, por lo que la aplicación correspondiente a la parte de infraestructura, equipamiento, procedimientos, personal, reporte de resultados, métodos de ensayos, son ítems previamente verificados para la autorización sanitaria de funcionamiento. Los ítem restantes como supervisión, cumplimiento, seguimiento, entre otros, de las buenas prácticas de laboratorio, no podrían ser cuantificados, ya que dependerá del sistema de calidad del laboratorio, de la competencia del personal, el tipo, la cantidad y la complejidad de ensayos a realizar, no siendo posible cuantificar dichos costos para la cantidad de laboratorios y la diversidad de ensayos a realizar.

En cuanto al Estado peruano, a través de las autoridades competentes en productos farmacéuticos, los costos que le correspondería asumir son los mismos que en la actualidad viene asumiendo en la realización de las actividades de inspección y control de calidad a los productos.

La aplicación de las medidas establecidas en la propuesta normativa beneficiará a los consumidores y al Estado peruano, por cuanto los productos farmacéuticos que se comercialicen en el país, reunirán las características de calidad, seguridad y eficacia.

Respecto a los laboratorios, uno de los problemas que acarrearán, es la repetición de análisis al tener resultados dudosos, resultados fuera de especificación o resultados fuera de tendencia, beneficiándolos con la implementación de las buenas prácticas de laboratorio, al tener controlados todos los factores que están involucrados en un ensayo analítico, lo que disminuye el riesgo de error y facilita la identificación de la causa raíz de dichos resultados obtenidos, garantizando la confiabilidad de los resultados sin requerir repeticiones innecesarias, generando, así, una reducción de gastos analíticos, reducción de tiempos y brindando herramientas para la oportuna toma de decisiones, generando, además, el aumento de la competitividad del laboratorio a nivel internacional.

El cumplimiento y la certificación de Buenas Prácticas de Laboratorio, generará más beneficios que costos; beneficios al consumidor, al Estado peruano y a los laboratorios, debido a que al tener un sistema de calidad certificada en Buenas Prácticas de Laboratorio, disminuirán errores, acortarán los tiempos de respuesta, se preverá posibles riesgos, facilitará la toma de decisiones y aumentará la competitividad; y, dará mayor seguridad a los actores involucrados, en el sentido, que los productos farmacéuticos que se comercializan en el país son seguros, eficaces y de calidad.

IMPACTO DE LA NORMA SOBRE LA LEGISLACIÓN VIGENTE

El Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, que se aprueba con el presente Decreto Supremo, regula aspectos de planificación y ejecución de los análisis de control de calidad de productos farmacéuticos y de



verificación, por parte de la Autoridad Nacional a través de inspecciones de la aplicación de las Buenas Prácticas de Laboratorio, lo que permite dar cumplimiento a lo dispuesto en la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, en el Reglamento de Establecimientos Farmacéuticos, aprobado por Decreto Supremo N° 014-2011-SA, así como en el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado por Decreto Supremo N° 016-2011-SA.

