



MINISTERIO DE SALUD
SUBSECRETARIA DE SALUD
DPTO. ASESORIA JURIDICA

AA / NSV / LH / PHG / JAM / AMSCH / GGJ



APRUEBA NORMA TÉCNICA N° 0139 DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO, RELACIONADA CON EL DECRETO SUPREMO N° 3 DE 2010, DEL MINISTERIO DE SALUD, MEDIANTE EL CUAL SE APROBÓ EL REGLAMENTO DEL SISTEMA NACIONAL DE CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO.-

EXENTO N° 543 /

SANTIAGO, 18 JUN. 2012



VISTO: Lo dispuesto en el artículo en el artículo 4° del Libro I del decreto con fuerza de ley N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto con fuerza de ley 2.763, de 1979 y de las leyes 18.469 y 18.933; las disposiciones del decreto supremo N° 3 de 2010, mediante el cual se aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano y teniendo presente las facultades concedidas en el decreto supremo N° 28 de 2009 del Ministerio de Salud, dicto el siguiente,

DECRETO:

ARTÍCULO PRIMERO.- Apruébense como Normas Técnicas, emitidas en aplicación de las disposiciones del numeral 5° del artículo 5° del decreto supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud, "Las Buenas Prácticas de Laboratorio", recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), contenidas en la Serie de Informes Técnicos de dicha entidad, N° 957 de 2010, en el anexo N°1 del Informe N° 44, como las "Buenas Prácticas de la Organización Mundial de la Salud para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos".

La norma propuesta corresponde a la traducción oficial de la recomendada por la Organización Mundial de la Salud y esta constituida por 48 páginas.

ARTICULO SEGUNDO.- Una copia debidamente visada de la norma técnica que se aprueba y de este decreto, se mantendrá en el Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública, entidad que a su vez deberá velar por su oportuna publicación en la página web del Ministerio de Salud, www.minsal.cl, para su adecuado conocimiento y difusión, debiendo además asegurar que las copias y reproducciones que se emitan guarden estricta concordancia con el texto original aprobado.

ARTICULO TERCERO.- La Norma Técnica que se aprueba a través del presente Decreto, comenzará a regir después de 1 año de la fecha de su publicación en el Diario Oficial.

**ANOTESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE.-
POR ORDEN DEL PRESIDENTE DE LA REPUBLICA**



**DR. JAIME MAÑALICH MUXI
MINISTRO DE SALUD**

CONTRALORIA GENERAL

TOMA DE RAZON

RECEPCION

Depart. Jurídico		
Dep. T.R. y Regist.		
Depart. Contabil.		
Sub.Dep. C. Central		
Sub.Dep. E. Cuentas		
Sub.Dep. C.P. y B.N.		
Depart. Auditoría		
Depart. VOPU y T		
Sub. Dep. Munip.		

REFRENDACION

Ref. por \$.....
Imputación.....
Anot. por
Imputación.....
.....
Deduc.Dcto.....

--	--	--

11

© Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 357-2010



Anexo 1

Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos

Consideraciones generales

Glosario

Parte uno. Gestión e infraestructura

1. Organización y gestión
2. Sistema de gestión de calidad
3. Control de documentos
4. Registros
5. Equipos procesadores de datos
6. Personal
7. Instalaciones
8. Equipos, instrumentos y otros dispositivos
9. Contratos

Parte dos. Materiales, equipos, instrumentos y otros dispositivos

10. Reactivos
11. Sustancias de referencia y materiales de referencia
12. Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos
13. Trazabilidad

Parte tres. Procedimientos de trabajo

14. Ingreso de muestras
15. Hoja de trabajo analítico
16. Validación de procedimientos analíticos
17. Ensayos
18. Evaluación de los resultados de los ensayos
19. Certificado de análisis
20. Muestras retenidas

Parte cuatro. Seguridad

21. Reglas generales

Referencias

Apéndice

Equipamiento para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos que se inicia y de tamaño mediano

Consideraciones generales

El Comité de Expertos sobre Especificaciones para Productos Farmacéuticos de la OMS adoptó en 1999 las guías tituladas *Buenas prácticas para laboratorios nacionales de control farmacéutico de la OMS*, que fueron publicadas como Anexo 3 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS, No. 902, 2002. Como las otras guías relacionadas con la garantía de calidad del laboratorio fueron actualizadas y las inspecciones subsiguientes para el cumplimiento de las guías sobre buenas prácticas para laboratorios nacionales de control farmacéutico indicaron que algunas secciones necesitaban ser mejoradas y aclaradas, se consideró necesario preparar un texto revisado.

Estas guías proporcionan recomendaciones para el sistema de gestión de calidad dentro del cual debe realizarse el análisis de los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés), excipientes y productos farmacéuticos para demostrar que se obtienen resultados confiables.

El cumplimiento de las recomendaciones previstas en estas guías ayudará a promover la armonización internacional de prácticas de laboratorio y facilitará la cooperación entre laboratorios y el reconocimiento mutuo de los resultados.

Se debe prestar especial atención para asegurar el funcionamiento correcto y eficiente del laboratorio. La planificación y los presupuestos futuros deben asegurar que los recursos necesarios estén disponibles, entre otros, para el mantenimiento del laboratorio, así como para la infraestructura apropiada y el suministro de energía. Los medios y procedimientos deben estar disponibles (en caso de posibles problemas de suministro) para asegurar que el laboratorio pueda continuar con sus actividades.

Estas guías se aplican a cualquier laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos, ya sea nacional, comercial o no-gubernamental. Sin embargo, no incluyen guías para aquellos laboratorios involucrados en el análisis de productos biológicos, ej. vacunas y productos hemoderivados. Se dispone de guías separadas para tales laboratorios.

Estas guías son consistentes con los requisitos de las *Guías de la OMS para las buenas prácticas de fabricación (1)* y con los requisitos de la norma internacional ISO/IEC 17025:2005 (2), y proporcionan una guía detallada para los laboratorios que realizan control de calidad de medicamentos. La guía específica para laboratorios microbiológicos puede encontrarse en el documento de trabajo de la *Guía para las buenas prácticas de laboratorios microbiológicos de productos farmacéuticos de la OMS* (referencia QAS/09.297).

Las buenas prácticas descritas a continuación deben considerarse como una guía general y pueden adaptarse para satisfacer las necesidades individuales siempre que se alcance un nivel equivalente de garantía de calidad. Las notas suministradas proporcionan una aclaración del texto o ejemplos; no contienen los requisitos que deben completarse para cumplir con estas guías.



Los ensayos de control de calidad de productos farmacéuticos son por lo general análisis repetitivos de muestras de ingredientes farmacéuticos activos o de un número limitado de productos farmacéuticos, mientras que los laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos tienen que ser capaces de procesar una serie más amplia de sustancias y productos farmacéuticos y por lo tanto, deben aplicar una variedad más amplia de métodos de ensayo. Las recomendaciones específicas para laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos se tratan en el texto siguiente. Se presta especial consideración a los países con recursos limitados que deseen establecer un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos gubernamental, que lo hayan hecho recientemente o que planeen modernizar un laboratorio existente.

Los laboratorios de control de calidad pueden realizar algunas o todas las actividades de control de calidad, ej. muestreo, análisis de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, materiales de envase y/o productos farmacéuticos, ensayos de estabilidad, ensayos contra especificaciones y ensayos de investigación.

Para que la calidad de una muestra de medicamento sea evaluada correctamente:

- El envío al laboratorio de una muestra de un ingrediente farmacéutico activo, excipiente o producto farmacéutico o material que se sospecha adulterado, seleccionado de acuerdo a requisitos nacionales, debe estar acompañado por una declaración del motivo por el cual se ha solicitado el análisis.
- El análisis debe ser planificado correctamente y ejecutado meticulosamente.
- Los resultados deben ser evaluados en forma competente para determinar si la muestra cumple con las especificaciones u otros criterios pertinentes.

Laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos

El gobierno, normalmente a través de la autoridad nacional reguladora de medicamentos (NMRA, por sus siglas en inglés), puede establecer y mantener un laboratorio nacional de control de calidad de productos farmacéuticos para efectuar los ensayos y valoraciones requeridas para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos cumplan con las especificaciones establecidas. Los países grandes pueden requerir varios laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos que se ajusten a la legislación nacional y deben existir disposiciones apropiadas para controlar su cumplimiento con un sistema de gestión de calidad. A través del proceso de autorización de comercialización y vigilancia post-comercialización, el laboratorio o laboratorios trabajan en estrecha colaboración con la autoridad nacional reguladora de medicamentos.

Un laboratorio nacional de control de calidad de productos farmacéuticos proporciona un apoyo efectivo a la autoridad nacional reguladora de medicamentos actuando conjuntamente con sus servicios de inspección. Los resultados analíticos obtenidos deben describir precisamente las propiedades de las muestras evaluadas, permitiendo obtener conclusiones correctas acerca de la calidad de las muestras de medicamentos analizados, y también sirviendo como una base adecuada para cualquier regulación administrativa y acción legal subsiguientes.

Los laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos abarcan por lo general dos tipos de actividades:

- ensayos de conformidad de los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes farmacéuticos y productos farmacéuticos empleando métodos “oficiales” incluyendo métodos farmacopeicos, procedimientos analíticos validados por el fabricante y aprobados por una autoridad gubernamental relevante para autorizar la comercialización o procedimientos analíticos validados desarrollados por el laboratorio; y,
- ensayos de investigación de sustancias o productos sospechosos, ilegales o falsificados enviados para su examen por inspectores de medicamentos, aduana o policía.

Para garantizar la seguridad del paciente, la función del laboratorio nacional de control de calidad de productos farmacéuticos debe ser definida en la legislación farmacéutica general del país, de tal manera que los resultados proporcionados por el mismo puedan, si fuera necesario, dar lugar a la aplicación de la ley y acciones legales.

Glosario

Las definiciones dadas a continuación se aplican a términos usados en estas guías. Pueden tener significados diferentes en otros contextos.

autorización de comercialización (licencia de producto, certificado de registro)

Un documento legal emitido por una autoridad competente reguladora de medicamentos, que autoriza la comercialización o la distribución libre de un producto farmacéutico en el país respectivo después de la evaluación de su seguridad, eficacia y calidad. En términos de calidad, establece entre otras cosas, la composición detallada y formulación del producto farmacéutico y los requisitos de calidad para el producto y sus ingredientes. También incluye los detalles del envase, etiquetado, condiciones de almacenamiento, vida útil y condiciones de uso aprobadas.

buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés)

La parte de la garantía de calidad que asegura que los productos farmacéuticos son producidos y controlados consistentemente con los estándares de calidad apropiados para su uso previsto y según sea requerido por la autorización de comercialización (1).

calibración

Un conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, 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 de material con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Deben establecerse los límites de aceptación de los resultados de la medición. (1).

calificación de equipos

Acción de probar y documentar que cualquier equipo analítico cumple con las



especificaciones requeridas y funciona adecuadamente de acuerdo a lo previsto (ver Parte dos, sección 12).

calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés)

La ejecución de pruebas para asegurar que los equipos analíticos usados en un laboratorio están instalados correctamente y operan de acuerdo con las especificaciones establecidas.

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 definidas durante períodos prolongados.

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 vendedor, basándose en el uso previsto del equipo o instrumento.

Nota: La selección y adquisición de un equipo o instrumento nuevo debe seguir un proceso de decisión consciente, basándose en las necesidades de la gestión técnica. Al diseñar las instalaciones de un nuevo laboratorio, la especificación del diseño y los requisitos para los servicios deben ser acordados entre el equipo de gestión y los proveedores seleccionados, y ser documentados.

calificación operativa (OQ, por sus siglas en inglés)

Verificación documentada de que el equipo analítico se desempeña según lo planeado en todos los intervalos de operación previstos.

certificado de análisis

Lista de los procedimientos de análisis aplicados a una muestra particular con los resultados obtenidos y los criterios de aceptación aplicados. Indica si la muestra cumple o no con la especificación (3).

control de calidad

Todas las medidas tomadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis e informe de análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de envase y productos farmacéuticos terminados cumplan con las especificaciones establecidas para identidad, contenido, pureza y otras características.

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.

ensayo de aptitud del sistema

Un 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.

ensayos de conformidad

Análisis de los ingredientes farmacéuticos activos (APIs), excipientes farmacéuticos, material de envase o productos farmacéuticos de acuerdo con los requerimientos de una monografía farmacopeica o una especificación en una autorización de comercialización aprobada.

especificación

Una lista de requisitos detallados (criterios de aceptación para los procedimientos de ensayo establecidos) con los que la sustancia o producto farmacéutico tiene que cumplir para asegurar una calidad adecuada.

exactitud

El grado de concordancia de los resultados del ensayo con el valor real o la proximidad al valor real de los resultados obtenidos por el procedimiento.

Nota: Se establece normalmente en muestras del material a analizar que han sido preparadas con exactitud cuantitativa. La exactitud debe establecerse a través del intervalo especificado del procedimiento analítico. Se acepta por lo general el uso de un placebo que contenga cantidades agregadas o concentraciones conocidas de una sustancia de referencia.

excipiente farmacéutico

Toda sustancia, distinta del ingrediente farmacéutico activo (API), que ha sido evaluada de manera apropiada respecto a su seguridad y que se la incluye en un sistema de liberación del fármaco para:

- ayudar al procesamiento del sistema de liberación del fármaco durante su fabricación;
- proteger, mantener o aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por parte del paciente;
- ayudar a la identificación del producto farmacéutico; o
- mejorar cualquier otro atributo general de seguridad y eficacia del producto farmacéutico durante su almacenamiento o uso (6, 7).

fabricante

Una compañía que lleva a cabo operaciones tales como producción, envasado, análisis, re-ensado, etiquetado, y/o re-etiquetado de productos farmacéuticos (1).

firma (firmado)

Registro de la persona que realizó una acción o revisión particular. El registro puede ser las iniciales, la firma completa escrita a mano, un sello personal o una firma electrónica segura y autenticada.

gerente de calidad

Un miembro del personal que tiene una responsabilidad y autoridad definida para asegurar que el sistema de gestión relacionado con la calidad sea implementado y seguido continuamente (ver Parte uno, sección 1.3).



hoja de trabajo analítico

Un formulario impreso, un cuaderno de trabajo analítico o formularios electrónicos (e-registros) para registrar la información sobre la muestra, como así también los reactivos y solventes usados, el procedimiento de análisis aplicado, los cálculos realizados, los resultados y cualquier otra información o comentario relevante (ver Parte tres, sección 15).

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 (+).

incertidumbre estándar

Incertidumbre del resultado de una medición expresada como una desviación estándar (4, 9, 10).

informe de análisis

Un informe de análisis incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento empleado, los resultados de los análisis, la discusión y las conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis (ver Parte Tres, secciones 18.7–18.11).

ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés)

Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser usadas en la fabricación de una forma farmacéutica, y que cuando se usa de esa manera, se transforma en un ingrediente activo de esa forma farmacéutica. Tales sustancias tienen por objeto suministrar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afectar la estructura y función del cuerpo (1).

manual de calidad

Un manual que describe los diferentes elementos del sistema de gestión de calidad para asegurar la calidad de los resultados de los ensayos generados por el laboratorio (ver Parte uno, secciones 2.1–2.2).

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 (+).

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 (+).

muestra control

Una 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.

número de partida (o número de lote)

Una combinación distintiva de números y/o letras la cual identifica específicamente una partida en las etiquetas, en los registros de partida y en los certificados de análisis correspondientes (1).

partida (o lote)

Una cantidad definida de material de partida, material de envase o de producto procesado en un único proceso o serie de procesos que pueda esperarse sea homogénea. Algunas veces, puede ser necesario dividir la partida en un número de sub-lotes los cuales luego son reunidos para formar una partida final homogénea. En el caso de esterilización terminal, el tamaño de la partida se determina por la capacidad del autoclave. En el caso de fabricación continua, la partida debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracteriza por su homogeneidad prevista. El tamaño de la partida puede definirse ya sea como una cantidad fija o como la cantidad producida en un intervalo de tiempo fijo (1).

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).

procedimiento operativo estándar (POE)

Un procedimiento escrito autorizado que suministra instrucciones para efectuar operaciones generales y específicas.

producto farmacéutico

Cualquier material o producto destinado a uso humano o veterinario, presentado en su forma de dosificación final o como una materia prima para uso en esa forma farmacéutica, que está sujeto a control por la legislación farmacéutica del lugar de exportación y/o importación (1).

resultado fuera de especificación (OOS, por sus siglas en inglés)

Todos los resultados de los ensayos que caen fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos en los expedientes de productos, en el archivo maestro de un producto farmacéutico, en las farmacopeas o por el fabricante (5).

revisión de la gestión

Una revisión formal y documentada de los indicadores clave del desempeño de un sistema de gestión de calidad realizada por la Alta Dirección.

sistema de gestión de calidad

Una infraestructura apropiada, que abarca la estructura organizativa, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface determinados requisitos de calidad. (ver Parte uno, sección 2).



sustancia o estándar de referencia

Un material autenticado y uniforme que está destinado para el uso en ensayos químicos o físicos 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 (8).

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 (8).

Nota: Las sustancias químicas de referencia farmacopeica son consideradas como sustancias de referencia primaria. En ausencia de una sustancia de referencia farmacopeica, un fabricante debe establecer una sustancia de referencia primaria.

sustancia o estándar de referencia secundaria

Una sustancia cuyas características son asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia primaria. El grado de caracterización y análisis de una sustancia de referencia secundaria puede ser menor que para una sustancia de referencia primaria (8).

Nota: Referida frecuentemente como un estándar de trabajo interno.

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 (4).

unidad(es) de calidad

Una unidad de la organización, independiente de la producción, que abarca ambas responsabilidades de garantía de calidad y control de calidad. Puede ser en forma separada, garantía de calidad y control de calidad, o una única persona o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

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.

verificación de desempeño

Procedimiento de prueba aplicado regularmente a un sistema (ej. sistema de cromatografía líquida) para demostrar consistencia en la respuesta.

verificación de un procedimiento analítico

Proceso por el cual un método farmacopeico o procedimiento analítico validado demuestra ser adecuado para el análisis a realizar.

Parte uno. Gestión e infraestructura

1. Organización y gestión

- 1.1 El laboratorio o la organización de la cual forma parte, debe ser una entidad legalmente autorizada para funcionar y pueda ser considerada legalmente responsable.
- 1.2 El laboratorio debe estar organizado y operar de manera que cumpla los requisitos establecidos en estas guías.
- 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 gestión de calidad o de los procedimientos para realizar los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones, y para iniciar acciones a fin de prevenir o minimizar tales desviaciones;
 - (b) contar con las medidas para asegurar 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:
 - la información contenida en las autorizaciones de comercialización,
 - la transferencia de resultados o informes,
 - y para proteger los datos en los archivos (papel y electrónico);
 - (d) definir, con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de la gestión del laboratorio, su lugar en cualquier organización matriz (tal como el ministerio o la autoridad reguladora de medicamentos en el caso de un laboratorio oficial de control de calidad de productos farmacéuticos) y las relaciones entre la gerencia, las operaciones técnicas, los servicios de apoyo y el sistema de gestión de 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 tipos de medicamentos particulares;
 - (g) nombrar sustitutos o subalternos entrenados para personal gerencial clave y personal científico especializado;
 - (h) proveer supervisión adecuada al personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas familiarizadas con 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) tener un gerente o jefe de laboratorio que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;



- (j) designar un miembro del personal como gerente de calidad, que además de otras funciones, asegure el cumplimiento con el sistema de gestión de calidad. El gerente de calidad nombrado debe tener acceso directo a los más altos niveles de la gerencia donde se toman decisiones sobre la política o los recursos del laboratorio;
 - (k) 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;
 - (l) asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis;
 - (m) mantener una colección actualizada de todas las especificaciones y documentos relacionados (papel o electrónico) usado en el laboratorio; y
 - (n) tener procedimientos apropiados de seguridad (ver Parte cuatro).
- 1.4 El laboratorio debe mantener un registro con las funciones siguientes:
- (a) recepción, distribución y supervisión del envío de las muestras a las unidades específicas; y
 - (b) mantener registros de todas las muestras que entran y los documentos que las acompañan.
- 1.5 En un laboratorio grande, es necesario garantizar la comunicación y coordinación entre el personal involucrado en el análisis de la misma muestra en las diferentes unidades.

2. Sistema de gestión de calidad

2.1 La gerencia de la organización o del laboratorio debe establecer, implementar y mantener un sistema de gestión de 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 gestión de calidad debe ser comunicada, estar disponible y ser entendida e implementada por el personal apropiado. Los elementos de este sistema deben documentarse, ej. en un manual de calidad, para la organización en su conjunto y/o para un laboratorio dentro de la organización.

Nota: Los laboratorios de control de calidad de un fabricante pueden tener esta información en otros documentos diferentes del manual de calidad.

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:
 - (i) una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio con respecto al tipo de servicio que proporcionará,
 - (ii) un compromiso de establecer, implementar y mantener un sistema

- de gestión de calidad efectivo.
 - (iii) el compromiso de la gerencia del laboratorio con las buenas prácticas profesionales y la calidad del análisis, calibración, validación y verificación.
 - (iv) el compromiso de la gerencia del laboratorio con el cumplimiento del contenido de estas guías.
 - (v) el requisito de 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 definidas;
 - (d) un bosquejo de la estructura de la documentación usada en el sistema de gestión de 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, que se inicia o en servicio;
 - (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;
 - (l) una política para realizar revisiones por la gerencia del sistema de gestión de 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 empleo de sustancias de referencia y materiales de referencia apropiados;
 - (p) una política para la participación en programas adecuados de ensayos de competencia (*proficiency testing*) y ensayos en colaboración y la evaluación del desempeño (*performance*) (aplicable a laboratorios farmacéuticos nacionales de control de calidad, pero que se pueda aplicar a otros laboratorios); y
 - (q) una política para seleccionar los proveedores de servicios y suministros.
- 2.3 El laboratorio debe establecer, implementar y mantener POE escritos y autorizados incluyendo, pero no limitados a operaciones técnicas y administrativas, tales como:
- (a) cuestiones de personal, incluyendo calificaciones, entrenamiento, vestimenta e higiene;
 - (b) control de cambios;
 - (c) auditoría interna;



- (d) atención de quejas;
- (e) implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas;
- (f) la compra y recepción de remesas de materiales (ej. muestras, reactivos);
- (g) la adquisición, preparación y control de sustancias de referencia y materiales de referencias (8);
- (h) el etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materiales;
- (i) la calificación de equipos (11);
- (j) la calibración de instrumentos;
- (k) mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos;
- (l) muestreo, si está realizado por el laboratorio, e inspección visual;
- (m) el análisis de las muestras con descripciones 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 parte superior de las mesas, equipos, puestos de trabajo, salas limpias (salas asépticas) y material de vidrio;
- (q) monitoreo de las condiciones ambientales, ej. temperatura y humedad;
- (r) monitoreo de las condiciones de almacenamiento;
- (s) desecho de reactivos y solventes; y
- (t) medidas de seguridad.

2.4 Las actividades del laboratorio deben ser periódica y sistemáticamente auditadas (internamente y cuando corresponda, por auditorías o inspecciones externas) para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de calidad y si fuera necesario, para aplicar acciones preventivas y correctivas. Las auditorías deben ser llevadas a cabo por personal calificado y entrenado, que sea independiente de la actividad a ser auditada. El gerente de calidad es responsable de planificar y organizar auditorías internas abarcando todos los elementos del sistema de gestión de calidad. Tales auditorías deben ser registradas, junto con los pormenores de cualquier acción preventiva y correctiva tomada.

2.5 La revisión gerencial de las cuestiones de calidad debe realizarse regularmente (por lo menos anualmente), incluyendo:

- (a) informes de auditorías o inspecciones internas y externas y cualquier seguimiento necesario para corregir todas las deficiencias;
- (b) el resultado de las investigaciones llevadas a cabo como consecuencia de las quejas recibidas, resultados aberrantes o dudosos (atípicos) informados en ensayos en colaboración y/o ensayos de competencia; y
- (c) acciones correctivas aplicadas y acciones preventivas introducidas como resultado de estas investigaciones.

3. Control de documentos

3.1 La documentación es una parte esencial del sistema de gestión de 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 disponible fácilmente, para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos.

3.2 Los procedimientos deben asegurar que:

- (a) cada documento, ya sea de calidad o técnico, tenga una identificación número de versión y fecha de implementación únicos;
- (b) los procedimientos operativos estándar (POE) apropiados y autorizados estén disponibles en ubicaciones pertinentes, ej. cerca de los instrumentos;
- (c) los documentos se mantengan actualizados y revisados según sea requerido;
- (d) cualquier documento invalidado sea eliminado y reemplazado por el documento revisado y autorizado, de aplicación inmediata;
- (e) un documento revisado incluya referencias al documento previo;
- (f) los documentos viejos e invalidados se conserven en los archivos para asegurar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos y que todas las copias se destruyan;
- (g) todos los miembros del personal que correspondan sean capacitados con los POE nuevos y revisados; y
- (h) la documentación de calidad, incluyendo los registros, se conserven por un mínimo de cinco años.

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

- (a) los documentos revisados sean preparados por el iniciador del curso de acción, o una persona que realice la misma función, revisados y aprobados al mismo nivel que el documento original y distribuido posteriormente por el gerente de calidad (unidad de calidad); y
- (b) el personal reconoce y firma que toma conocimiento de los cambios aplicables y su fecha de implementación.

4. Registros

- 4.1 El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, colección, numeración, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y eliminación de todos los registros de calidad y técnico/científicos, así como para el acceso a los mismos.
- 4.2 Todas las observaciones originales, incluyendo los cálculos y datos derivados, registros de calibración, validación y verificación y resultados finales, se deben conservar como registros, por un período apropiado de tiempo en conformidad con las regulaciones nacionales, y si corresponde, mediante disposiciones contractuales, lo que sea más prolongado. Los



registros deben incluir los datos consignados en la hoja de trabajo analítico por el técnico o analista en páginas numeradas y referenciadas convenientemente con referencias a los apéndices que contienen los registros pertinentes, ej. cromatogramas y espectros. Los registros de cada ensayo deben contener suficiente información para permitir que los ensayos sean repetidos y/o los resultados recalculados, si fuera necesario. Los registros deben incluir la identidad del personal involucrado en el muestreo, preparación y análisis de las muestras. Los registros de las muestras que se usan en procedimientos legales, deben mantenerse de acuerdo a los requisitos legales que les sean aplicables.

Nota: Se recomienda el periodo de retención generalmente aceptado que es el del periodo de vida útil más un año para un producto farmacéutico en el mercado y de 15 años para un producto en investigación, a menos que las regulaciones nacionales sean más exigentes o que convenios contractuales requieran otra forma.

- 4.3 Todos los registros de calidad y técnico/científicos (incluyendo informes de análisis, certificados de análisis y hojas de trabajo analítico) deben ser legibles, rápidamente recuperables, almacenados y retenidos dentro de instalaciones que proporcionen un medio ambiente adecuado que prevenga modificaciones, daño o deterioro y/o pérdida. Las condiciones bajo las cuales todos los registros originales son almacenados deben ser tales que aseguren su seguridad y confidencialidad, y el acceso a ellos debe estar restringido al personal autorizado. Se pueden emplear también almacenamiento y firmas electrónicos pero con acceso restringido y en conformidad con los requisitos de los registros electrónicos (12-16).
- 4.4 Los registros de gestión de calidad deben incluir informes de auditorías internas (y externas, si fueran realizadas) y revisiones de la gestión así como los registros de todas las quejas y sus investigaciones, incluyendo posibles acciones preventivas y correctivas.

5. Equipos procesadores de datos

- 5.1 Recomendaciones detalladas son provistas en el Apéndice 5 del Anexo 4 del *Cuadragésimo Informe del Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para Preparaciones Farmacéuticas: Guías suplementarias en buenas prácticas de fabricación: validación. Validación de sistemas computarizados (12)*.
- 5.2 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 apropiadamente validado o verificado para demostrar que es adecuado para el uso;
 - (b) se establezcan e implementen procedimientos para proteger la integridad

de los datos. Tales procedimientos deben incluir, pero no se limitan a medidas para asegurar la integridad y confidencialidad del ingreso o recolección de datos y el almacenamiento, transmisión y procesamiento de los datos. En particular, los datos electrónicos deben estar protegidos contra el acceso no autorizado y debe mantenerse evidencia de cualquier enmienda;

- (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 ensayo y calibración;
- (d) se establezcan e implementen los procedimientos para realizar, documentar y controlar los cambios de información almacenados en los sistemas computarizados; y
- (e) se realice una copia de seguridad de los datos electrónicos a intervalos regulares apropiados, de acuerdo a un procedimiento documentado. Los datos copiados deben ser recuperables y almacenados de manera de evitar la pérdida de datos.

Nota: Para pautas adicionales en la validación de equipos procesadores de datos, referirse a los documentos publicados por la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (13, 14), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (15), la Comisión Europea (16) y la Red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa (17).

6. Personal

- 6.1 El laboratorio debe tener suficiente personal con la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas.
- 6.2 La gerencia técnica debe 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. Sus obligaciones incluyen tanto la evaluación de resultados como la firma de los informes de análisis y certificados de análisis (ver Parte tres, secciones 18.7–18.11 y 19).
- 6.3 El personal en capacitación debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal 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.
- 6.4 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 clave que están bajo contrato sea supervisado y suficientemente competente y que su trabajo esté en conformidad con el sistema de gestión de calidad.
- 6.5 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.

6.6 El laboratorio debe tener el siguiente personal técnico y de gestión:

- (a) un jefe de laboratorio (supervisor), quien debe tener calificaciones apropiadas para la posición, con extensa experiencia en análisis de medicamentos y gestión de laboratorio, en un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos en el sector regulador o en la industria. El jefe del laboratorio es responsable del contenido de los certificados de análisis e informes de análisis. Esta persona es también responsable de asegurar que:
 - (i) todos los miembros clave del personal del laboratorio tengan la competencia necesaria para las funciones requeridas y sus calificaciones reflejen sus responsabilidades;
 - (ii) se revise periódicamente la adecuación del personal actual, la gerencia y los procedimientos de capacitación;
 - (iii) la gerencia técnica sea adecuadamente supervisada;
- (b) la gerencia técnica asegura que:
 - (i) 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,
 - (ii) se preparen programas de capacitación en servicio, para actualizar y mejorar las habilidades tanto del personal profesional como técnico,
 - (iii) el resguardo seguro de cualquier material sujeto a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas (ver Parte uno, sección 7.12) mantenidas en el lugar de trabajo, estén bajo la supervisión de una persona autorizada,
 - (iv) los laboratorios oficiales de control de calidad de productos farmacéuticos participen regularmente en ensayos de competencia adecuados y ensayos en colaboración para evaluar procedimientos analíticos o sustancias de referencia;
- (c) los analistas, quienes deben ser graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias pertinentes con el requisito de conocimiento, destreza y habilidad para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por la gerencia y para supervisar al personal técnico;
- (d) el personal técnico, quien debe tener diplomas en sus materias, otorgados por escuelas técnicas o vocacionales; y
- (e) un gerente de calidad (ver Parte uno, sección 1.3).

7. Instalaciones

- 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 refrigerios y de descanso deben estar separadas de las áreas del laboratorio. Las áreas de cambio de ropa y baños deben ser de fácil acceso y apropiadas para el número de usuarios.

- 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.
- 7.3 Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones 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.
- 7.4 Deben tomarse precauciones especiales y, si fuera necesario, debería existir una unidad separada y dedicada o equipo (ej. 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.
- 7.5 Las instalaciones de archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos. El diseño y las condiciones de los archivos deben ser tales para protegerlos del deterioro. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal designado.
- 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.
- 7.7 Los ensayos microbiológicos, si fueran realizados, deben ser conducidos en una unidad del laboratorio diseñada y construida apropiadamente. Para mayor orientación ver el proyecto del documento de trabajo *Guía de la OMS sobre buenas prácticas para laboratorios farmacéuticos de microbiología* (referencia QAS/09.297).
- 7.8 Si se incluyen ensayos biológicos en vivo (ej. 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 acondicionado separados. Se deben aplicar las guías y regulaciones pertinentes (18).

Instalaciones de almacenamiento del laboratorio

- 7.9 Las instalaciones de almacenamiento deben estar bien organizadas para el almacenamiento correcto de muestras, reactivos y equipos.
- 7.10 Deben mantenerse instalaciones separadas para el almacenamiento seguro



de muestras, muestras retenidas (ver Parte dos, sección 20), reactivos, y accesorios de laboratorio (ver Parte dos, secciones 10.13–10.14), sustancias de referencia y materiales de referencia (ver Parte dos, sección 11). Las instalaciones de almacenamiento deben estar equipadas para almacenar material, si fuera necesario, bajo refrigeración (2–8°C) y congelación (-20°C) y aseguradas con llave. Todas las condiciones de almacenamiento especificadas deben ser controladas, monitoreadas y registradas. El acceso debe estar restringido al personal autorizado.

- 7.11 Procedimientos apropiados de seguridad se deben elaborar e implementar rigurosamente donde se almacenan o usan reactivos tóxicos o inflamables. El laboratorio debe proveer salas o áreas separadas para el almacenamiento de sustancias inflamables, fumantes y bases y ácidos concentrados, amins volátiles y otros reactivos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, amoniaco, y bromo. Materiales auto inflamables tales como sodio y potasio metálicos, 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 edificio del laboratorio.
- 7.12 Los reactivos sujetos a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas deben ser marcadas claramente según sea requerido por la legislación nacional. Deben ser mantenidos separadamente de otros reactivos en gabinetes bajo llave. Un miembro del personal designado como responsable, debe mantener un registro de estas sustancias. El jefe de cada unidad debe aceptar la responsabilidad personal por la tenencia segura de estos reactivos mantenidos en el lugar de trabajo.
- 7.13 Los gases también deben guardarse en una instalación dedicada, si fuera posible aislada del edificio principal. Siempre que sea posible deben evitarse recipientes de gas en el laboratorio y es preferible la distribución desde un depósito externo de gas. Si recipientes de gas están presentes en el laboratorio, deben mantenerse de manera segura.

Nota: Se deben establecer consideraciones especiales para la instalación de generadores de gas.

8. Equipos, instrumentos y otros dispositivos

- 8.1 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y mantenidos según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo en el ambiente de trabajo. El usuario debe adquirir los equipos de un agente capaz de suministrar pleno apoyo técnico y mantenimiento según sea necesario.
- 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 y el procesamiento y análisis de datos de los ensayos y/o calibración).

- 8.3 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos del laboratorio y las especificaciones del estándar correspondiente, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente (ver Parte dos, sección 12).

9. Contratos

Adquisición de servicios y suministros

- 9.1 El laboratorio debe tener un procedimiento para la selección y adquisición de servicios y suministros utilizados, que afectan la calidad de los ensayos.
- 9.2 El laboratorio debe evaluar los proveedores de insumos críticos, suministros y servicios que afectan la calidad de los ensayos, mantener registros de estas evaluaciones y listas de proveedores aprobados, que han demostrado ser de una calidad adecuada respecto a los requisitos del laboratorio.

Subcontratos de los ensayos

- 9.3 Cuando un laboratorio subcontrata un trabajo, que puede incluir un ensayo específico, se debe realizar con organizaciones autorizadas para el tipo de actividad requerida. El laboratorio es responsable de la evaluación periódica de la competencia de la organización contratada.
- 9.4 Cuando un laboratorio realiza ensayos para un cliente y subcontrata parte de los mismos, debe informar por escrito al cliente de los acuerdos y, si corresponde, obtener su aprobación.
- 9.5 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 de la organización contratada y asegurar el acceso del laboratorio a los registros y muestras retenidas.
- 9.6 La organización contratada no debe transferir a una tercera parte ningún trabajo que les encomienda el contrato sin una evaluación previa del laboratorio y la aprobación de los acuerdos.
- 9.7 El laboratorio debe mantener un registro de todos sus subcontratistas y un registro de la evaluación de la competencia de los mismos.
- 9.8 El laboratorio es responsable por todos los resultados informados, incluyendo aquellos proporcionados por la organización subcontratada.

Parte dos. Materiales, equipos, instrumentos y otros dispositivos



10. Reactivos

10.1 Todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y valoraciones, deben ser de calidad apropiada.

10.2 Los reactivos deben ser comprados a proveedores autorizados y reconocidos y deben ir acompañados por el certificado de análisis y la hoja de datos de seguridad, si fuera requerida.

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

- (a) la responsabilidad de esta tarea debe estar claramente especificada en la descripción del cargo de la persona designada para realizarla; y
- (b) los procedimientos a seguir deben estar en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros textos reconocidos, cuando estén disponibles. Se deberían conservar los registros de la preparación y estandarización de soluciones volumétricas.

10.4 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; y
- (f) la fecha de vencimiento o reanálisis, según se justifique.

10.5 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 se justifique; y
- (d) la concentración, si corresponde.

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

- (a) el nombre;
- (b) la molaridad (o concentración);
- (c) la fecha de preparación y las iniciales del técnico/analista;
- (d) la fecha de estandarización y las iniciales del técnico/analista; y
- (e) el factor de estandarización.

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

10.7 En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:

- (a) cuando sea posible, deben transportarse en los envases originales; y
- (b) cuando sea necesario fraccionarlos, se deben usar recipientes limpios y apropiadamente etiquetados.

Inspección Visual

- 10.8 Todos los envases deben ser inspeccionados visualmente para asegurar que los precintos estén intactos cuando se envían a almacenamiento y cuando se distribuyen en las unidades.
- 10.9 Los reactivos que parezcan haber sido adulterados deben rechazarse. Sin embargo, este requisito puede ser omitido de manera excepcional si la identidad y pureza del reactivo respectivo puede confirmarse por análisis.

Agua

- 10.10 El agua debe considerarse como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico según se describe en las farmacopeas o en ensayos aprobados cuando estén disponibles.
- 10.11 Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación durante su suministro, almacenamiento y distribución.
- 10.12 La calidad del agua debe ser verificada regularmente para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con las especificaciones apropiadas.

Almacenamiento

- 10.13 Las existencias de reactivos deben mantenerse en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas (temperatura ambiente, bajo refrigeración o congelamiento). El almacén debe mantener un suministro de recipientes, viales, cucharas y embudos limpios y etiquetas, según se requiera, para dispensar los reactivos desde recipientes de mayor a menor tamaño. Puede necesitarse un equipo especial para la transferencia de grandes volúmenes de líquidos corrosivos.
- 10.14 La persona encargada del almacén es responsable de controlar las instalaciones del almacenamiento, su inventario y anotar la fecha de vencimiento de las sustancias químicas y reactivos. Podría ser necesaria una capacitación en el manejo de sustancias químicas de manera segura y con el cuidado necesario.

11. Sustancias de referencia y materiales de referencia

- 11.1 Las sustancias de referencia (sustancias de referencia primaria o sustancias de referencia secundaria (8)) son usadas para el análisis de una muestra.

Nota: Se deberían emplear sustancias de referencia farmacopeica cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis. Cuando una sustancia de referencia farmacopeica no ha sido establecida, el fabricante debe usar su propia sustancia de referencia.



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

Registro y etiquetado

- 11.3 Se debe asignar un número de identificación a todas las sustancias de referencia, excepto para sustancias de referencia farmacopeica.
- 11.4 Para cada nuevo lote se debe asignar un nuevo número de identificación.
- 11.5 Este número debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.
- 11.6 El número de identificación debe ser citado en la hoja de trabajo analítico, cada vez que se use la sustancia de referencia (ver Parte tres, sección 15.5). En el caso de sustancias de referencia farmacopeica, el número del lote y/o la declaración de la validez del lote deberán adjuntarse a la hoja de trabajo analítico.
- 11.7 El registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:
- (a) el número de identificación de la sustancia o el material;
 - (b) una descripción precisa de la sustancia o el material;
 - (c) el origen;
 - (d) la fecha de recepción;
 - (e) la designación del lote u otro código de identificación;
 - (f) el uso previsto de la sustancia o el material (ej. como una sustancia de referencia en el infrarrojo o como una sustancia de referencia para impurezas de cromatografía en capa delgada);
 - (g) la ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
 - (h) cualquier información adicional necesaria (ej. resultados de inspecciones visuales);
 - (i) la fecha de vencimiento o de reanálisis;
 - (j) un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica y/o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez); y
 - (k) en el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis.
- 11.8 Una persona debe ser nombrada responsable de las sustancias de referencia y los materiales de referencia.
- 11.9 Si se requiere que un laboratorio nacional de control de calidad de productos farmacéuticos establezca las sustancias de referencia a ser usadas por otras instituciones, se debería crear una unidad separada de sustancias de referencia.
- 11.10 Se debe mantener además un archivo con toda la información sobre las

propiedades de cada sustancia de referencia incluyendo las hojas con datos de seguridad.

- 11.11 Para sustancias de referencia preparadas en el laboratorio, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos y verificaciones usadas para establecer las sustancias de referencia y la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis; éstos deben estar firmados por el analista responsable.

Reanálisis (monitoreo)

- 11.12 Todas las sustancias de referencia preparadas en el laboratorio u obtenidas 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 grado de uso (con qué frecuencia se abre y cierra el envase). Información más detallada sobre manipulación, almacenamiento y reanálisis de sustancias de referencia se encuentra en las Guías Generales de la OMS para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias químicas de referencia (8).
- 11.13 Los resultados de estos análisis deben ser registrados y firmados por el analista responsable.
- 11.14 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 desde la última evaluación de la misma. Se deben aplicar análisis de riesgo para la evaluación de los resultados de la revisión retrospectiva y la consideración de posibles acciones correctivas.
- 11.15 Las sustancias de referencia farmacopeica son regularmente reanalizadas y la validez (estado actual) de estas sustancias de referencia está disponible de la farmacopea que las provee, por varios medios, ej. sitios web o catálogos. El reanálisis por el laboratorio no es necesario, siempre y cuando las sustancias de referencia se almacenen de acuerdo con las condiciones de almacenamiento indicadas.

12. Calibración, verificación de desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

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



- 12.2 Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ej. 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 en que debe repetirse la calibración.
- 12.3 Los equipos del laboratorio deben someterse a calificaciones de diseño, instalación, operativa y de desempeño (para definiciones de estos términos ver el Glosario) (11). 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 suficientes de su diseño adecuado.
- 12.4 El desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados de acuerdo al plan establecido por el laboratorio, según se aplique.
- 12.5 Los equipos de medición deben calibrarse regularmente de acuerdo al plan establecido por el laboratorio (11).
- 12.6 Se deben establecer procedimientos específicos para cada tipo de equipo de medición, teniendo en cuenta el tipo de equipo, el grado de utilización y las recomendaciones del proveedor. Por ejemplo:
- los medidores de pH son verificados antes de usar con soluciones amortiguadoras estándar certificadas;
 - las balanzas tienen que ser verificadas diariamente usando calibración interna y regularmente usando pesas de ensayo adecuadas, y debe realizarse una recalificación anual usando pesas de referencia certificadas.
- 12.7 Sólo personal autorizado debe operar los equipos, instrumentos y dispositivos. Los POE actualizados sobre el uso, mantenimiento, verificación, calificación y calibración de equipos, instrumentos y dispositivos (incluyendo los manuales pertinentes provistos por el fabricante) deben estar fácilmente disponibles para el uso del personal apropiado del laboratorio junto con una lista de las fechas en que deben realizarse la verificación y/o calibración.
- 12.8 Deben mantenerse registros de cada equipo, instrumento u otro dispositivo usado para realizar ensayos, verificación y/o calibración. Los registros deben incluir por lo menos lo siguiente:
- (a) la identidad del equipo, instrumento u otro dispositivo;
 - (b) el nombre del fabricante, y el modelo del equipo, número de serie, u otra identificación única;
 - (c) la calificación, verificación y/o calibración requerida;
 - (d) la ubicación actual, donde corresponda;
 - (e) las instrucciones del fabricante del equipo, si estuvieran disponibles, o una indicación de su ubicación;
 - (f) 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:

- (g) el mantenimiento efectuado hasta la fecha y el plan de mantenimiento; y
- (h) la historia de cualquier daño, 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.

- 12.9 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.
- 12.10 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento, ej. el mantenimiento periódico debe realizarse por un equipo de especialistas en mantenimiento ya sea interno y externo, seguido por la verificación del desempeño.
- 12.11 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, que hayan sido sometidos a sobrecarga o mala manipulación, que entreguen resultados sospechosos o que hayan demostrado ser defectuosos o fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio y claramente etiquetados o marcados. Siempre que sea posible, ellos no deben ser usados hasta que hayan sido reparados y recalificados.
- 12.12 Cuando los equipos, instrumentos u otros dispositivos están fuera del control directo del laboratorio por un cierto periodo o han sido sometidos a reparaciones mayores, el laboratorio debe recalificar el equipo para asegurar que sea adecuado para el uso.

Nota: Para mayor orientación sobre calibración, verificación de desempeño y calificación del equipo, referirse a:

- *Procedimientos para verificar y calibrar refractómetros, termómetros usados en determinaciones de temperaturas de fusión y potenciómetros para determinaciones de pH y métodos para verificar la confiabilidad de las escalas para espectrofotómetros y espectrofluorómetros en el ultravioleta e infrarrojo en la Farmacopea Internacional (19);*
- *Guías específicas para calificaciones de equipos elaboradas por la Red Europea de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (OMCL, por sus siglas en inglés) (20); y*
- *Capítulo general de la Farmacopea de Estados Unidos sobre Calificación de instrumentos analíticos (21).*



13. Trazabilidad

- 13.1 El resultado de un análisis debe ser trazable por escrito a una sustancia de referencia primaria, cuando corresponda.
- 13.2 Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y a unidades SI (trazabilidad metrológica).

Parte Tres. Procedimientos de trabajo

14. Ingreso de Muestras

Las secciones 14.1–14.3 se aplican a laboratorios nacionales de control de calidad de productos farmacéuticos.

- 14.1 Las muestras recibidas por un laboratorio pueden ser para ensayos de conformidad o para ensayos de investigación. Las muestras para ensayos de conformidad incluyen muestras de rutina para control, muestras sospechosas de no cumplir con especificaciones o muestras enviadas con relación a procesos de autorización de la comercialización. Es importante una colaboración estrecha con aquellos que proporcionan las muestras. En particular, es importante que la muestra sea suficientemente grande para permitir, según se requiera, que se lleven a cabo un número de repeticiones del ensayo (ver Parte tres, sección 14.3) y retener una parte de la muestra (ver Parte tres, sección 20).
- 14.2 Las muestras para ensayos de investigación pueden ser proporcionadas por varias fuentes incluyendo aduana, policía e inspectores de medicamentos. Estas muestras comprenden productos o sustancias sospechosas, ilegales o falsificadas. Por lo general, el objetivo primario del ensayo de investigación es identificar la sustancia o el ingrediente en el producto y, si se dispone de suficiente sustancia o producto, estimar la pureza o contenido. Se deben tener procedimientos de detección selectiva (screening) bien documentados así como procedimientos analíticos de confirmación para identificar positivamente la sustancia o ingrediente. Si se requiere una estimación del contenido de un ingrediente identificado, se debe aplicar un procedimiento analítico cuantitativo apropiado. El valor obtenido debe informarse con una indicación de la incertidumbre de la medición, según se requiera (ver Parte tres, sección 18.10).
- 14.3 Es común tomar y dividir una muestra en tres porciones aproximadamente iguales para enviar al laboratorio:
 - una para análisis inmediato;
 - la segunda para confirmación del ensayo según se requiera; y
 - la tercera para retención en el caso de disputa.
- 14.4 Si el laboratorio es responsable del muestreo de sustancias, materiales o

productos para ensayos subsiguientes, debería tener un plan de muestreo y un procedimiento interno para muestreo a disposición de todos los analistas y técnicos que trabajan en el laboratorio. Las muestras deben ser representativas de los lotes de material de los que fueron tomados y el muestreo debe ser llevado a cabo de manera de evitar la contaminación y otros efectos adversos sobre la calidad, o la confusión del material a muestrear. Deben registrarse todos los datos pertinentes relacionados al muestreo.

Nota: Guías para el muestreo de productos farmacéuticos y materiales relacionados fueron adoptadas por el Comité de Expertos de la OMS sobre Especificaciones de Preparaciones Farmacéuticas en su reunión trigésimo novena (22).

Solicitud de análisis

- 14.5 Un formulario estándar para solicitud de análisis debe ser completado y debe acompañar a cada muestra enviada al laboratorio. En el caso de un laboratorio de fabricación de productos farmacéuticos, los requisitos se pueden proveer en las instrucciones maestras de producción.
- 14.6 El formulario de solicitud de análisis debe suministrar o dejar espacio para la información siguiente:
- (a) el nombre de la institución o inspector que proporcionó la muestra;
 - (b) el origen del material;
 - (c) una completa descripción del medicamento, incluyendo su composición, nombre de denominación común internacional (DCI) (si estuviera disponible) y marca;
 - (d) forma farmacéutica y concentración o contenido, el fabricante, el número de lote (si estuviera disponible) y el número de autorización de comercialización;
 - (e) el tamaño de la muestra;
 - (f) la razón de la solicitud de análisis;
 - (g) la fecha en la cual se tomó la muestra;
 - (h) el tamaño de la partida de la cual fue tomada, cuando corresponda;
 - (i) la fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o fecha de reanálisis (para ingredientes farmacéuticos activos y excipientes farmacéuticos);
 - (j) las especificaciones a ser usadas en el análisis;
 - (k) un registro de cualquier comentario adicional (ej. discrepancias encontradas o peligro asociado); y
 - (l) las condiciones de almacenamiento.
- 14.7 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; y
 - (b) se seleccionen los ensayos y/o métodos apropiados y que éstos sean



capaces de cumplir con los requisitos del cliente.

Cualquier cuestión debe ser resuelta con el solicitante del análisis antes de comenzar el ensayo y debe mantenerse un registro de la revisión.

Registro y etiquetado

- 14.8 Se debe asignar un número de registro a todas las muestras recién ingresadas y los documentos que las acompañan (ej. la solicitud de análisis). Se deben asignar números distintos de registro a solicitudes referentes a dos o más medicamentos, formas farmacéuticas diferentes, o lotes diferentes del mismo medicamento u orígenes diferentes del mismo lote. Se debe asignar también un número único de registro a cualquier muestra retenida, si corresponde (ver Parte tres, sección 20).
- 14.9 Debe fijarse una etiqueta que lleva el número de registro sobre cada envase de la muestra. Se debe tener cuidado de evitar cubrir otras leyendas o inscripciones.
- 14.10 Se debe mantener un registro, que puede ser un libro de registros, un archivo de tarjetas o equipos de procesamiento de datos, en los cuales se registra la información siguiente:
- (a) el número de registro de la muestra;
 - (b) la fecha de recepción; y
 - (c) la unidad específica a la cual se remitió la muestra.

Inspección visual de la muestra ingresada

- 14.11 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.

Almacenamiento

- 14.12 La muestra antes del análisis, la muestra retenida (ver Parte tres, sección 20) y cualquier porción de la muestra remanente después de realizar todos los ensayos requeridos, debe ser almacenada en forma segura tomando en cuenta las condiciones de almacenamiento especificadas para la muestra (22, 23).

Asignación para análisis

- 14.13 La unidad específica a la cual se envía la muestra para análisis es determinada por la persona responsable.

- 14.14 El examen de una muestra no debe comenzarse antes de recibir la solicitud de análisis pertinente.
- 14.15 La muestra debe ser almacenada apropiadamente hasta que toda la documentación haya sido recibida.
- 14.16 Solamente 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.
- 14.17 A menos que se use un sistema computarizado, copias o duplicados de toda la documentación deben acompañar a cada muestra numerada cuando es enviada a una unidad específica.
- 14.18 El análisis debe ser realizado según se describe en Parte tres, sección 17.

15. Hoja de trabajo analítico

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

Propósito

- 15.2 La hoja de trabajo analítico contiene evidencia documental tanto como:
- para confirmar que la muestra que se analiza esté en conformidad con los requisitos; o
 - para justificar un resultado fuera de especificación (ver Parte tres, secciones 18.1–18.3).

Uso

- 15.3 Usualmente se debería usar una hoja de trabajo analítico separada para cada muestra o grupo de muestras numeradas.
- 15.4 Las hojas de trabajo analítico de diferentes unidades relacionadas con la misma muestra se deben compilar.

Contenido

- 15.5 La hoja de trabajo analítico debe suministrar la información siguiente:
- (a) el número de registro de la muestra (ver Parte tres, sección 14.9);
 - (b) número de página, incluyendo el número total de páginas (incluyendo los anexos);
 - (c) la fecha de solicitud de análisis;
 - (d) la fecha en la cual el análisis fue comenzado y completado;
 - (e) el nombre y firma del analista;
 - (f) una descripción de la muestra recibida;
 - (g) referencias a las especificaciones y una descripción completa de los métodos de ensayo con los cuales la muestra fue analizada,



- (h) incluyendo los límites;
 - (h) la identificación de los equipos de ensayo usados (ver Parte dos, sección 12.1);
 - (i) el número de identificación de cualquier sustancia de referencia usada (ver Parte dos, sección 11.5);
 - (j) los resultados del ensayo de aptitud del sistema, si corresponde;
 - (k) la identificación de reactivos y solventes empleados;
 - (l) los resultados obtenidos;
 - (m) la interpretación de los resultados y las conclusiones finales (ya sea que la muestra haya cumplido o no con las especificaciones), aprobadas y firmadas por el supervisor; y
 - (n) cualquier comentario adicional, por ejemplo, para información interna (ver Parte tres, sección 17.1), o notas detalladas sobre las especificaciones elegidas y los métodos de evaluación usados (ver Parte tres, sección 15.9), o cualquier desviación del procedimiento establecido, que debe ser aprobado e informado, o si porciones de la muestra fueron asignadas—y cuando fueron asignadas—a otras unidades para ensayos especiales, y la fecha en que los resultados fueron recibidos.
- 15.6 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.
- 15.7 La hoja de trabajo analítico con los datos completos debe ser firmada por el (los) analista responsable y verificada, aprobada y firmada por el supervisor.
- 15.8 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 adecuados para enmendar las hojas de trabajo electrónicas).

Selección de las especificaciones a ser usadas

- 15.9 La especificación necesaria para evaluar la muestra puede ser la que figura en la solicitud de análisis o en las instrucciones maestras de producción. Si no se dan instrucciones precisas, puede usarse la especificación de la farmacopea nacional reconocida oficialmente o, en su defecto, la especificación del fabricante aprobada oficialmente u otra especificación reconocida a nivel nacional. Si no se dispone de un método adecuado:

- (a) la especificación contenida en la autorización de comercialización o licencia del producto puede ser solicitada al poseedor de la autorización de comercialización o fabricante y verificada por el laboratorio; o
- (b) los requisitos pueden ser establecidos por el propio laboratorio sobre la base de información publicada y cualquier procedimiento empleado debe ser validado por el laboratorio de análisis (ver Parte tres, sección 16).

15.10 Para especificaciones oficiales debe disponerse de la versión vigente de la farmacopea pertinente.

Archivo

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

16. Validación de procedimientos analíticos

16.1 Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados. Esto se demuestra por validación (24). La validación también sirve para establecer criterios de aceptación para los ensayos de aptitud del sistema que son empleados para la verificación del procedimiento analítico previo al análisis.

16.2 La validación debe realizarse de acuerdo al protocolo de validación, que incluye las características de desempeño analítico a ser verificadas para los diferentes tipos de procedimientos analíticos. Las características típicas que deben considerarse son listadas en la Tabla 1 (en la fase de desarrollo de un procedimiento analítico debe considerarse también la robustez, es decir, la capacidad del procedimiento para proporcionar resultados de exactitud y precisión aceptables bajo una variedad de condiciones). Los resultados deben ser documentados en el informe de validación.

Tabla 1

Características a considerar durante la validación de procedimientos analíticos

Tipo de procedimiento analítico	Identificación	Análisis de impurezas		Valoración • disolución (sólo medición) • contenido/potencia
		Ensayos cuantitativos	Ensayos de límite	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión				
<i>Repetibilidad</i>	-	+	-	+
<i>Precisión Intermedia*</i>	-	+	-	+



Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	-	^b -	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-
Linealidad	-	+	-	+
Intervalo	-	+	-	+

- La característica no se evalúa normalmente; + La característica debe ser evaluada normalmente.
^a La precisión intermedia no es necesaria en casos donde se ha realizado un estudio de reproducibilidad.
^b Puede necesitarse en algunos casos.

16.3 Se considera que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también confirmar, por ejemplo, que para un producto farmacéutico terminado que se analiza por primera vez, no surgen interferencias a partir de los excipientes presentes, o que para un ingrediente farmacéutico 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.

16.4 El ensayo 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.

Nota: Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, los ensayos apropiados de aptitud del sistema deben ser realizados a lo largo de la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

16.5 No se requieren verificaciones para métodos farmacopeicos básicos tales como (pero no limitados a) pH, pérdida por secado y métodos de química húmeda.

16.6 Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto analizado, o en la síntesis del ingrediente farmacéutico activo, requerirá revalidación del procedimiento analítico.

Nota: Se dispone de mayor orientación sobre la validación de procedimientos analíticos en los siguientes documentos:

- *Guía elaborada por la Conferencia Internacional sobre Armonización*

de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) (25):

- *Guía elaborada por la Red Europea de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (OMCL) (26):*
- *Capítulos generales de la Farmacopea de los Estados Unidos sobre Validación de procedimientos farmacopeicos y Verificación de procedimientos farmacopeicos (27).*

17. Ensayos

- 17.1 La muestra debe ser analizada de acuerdo con el plan de trabajo del laboratorio después de completar los procedimientos preliminares. Si esto no es factible, deben registrarse las razones, por ej. en la hoja de trabajo analítico (ver Parte tres, sección 15), y la muestra debe ser almacenada en un lugar adecuado especial de acceso restringido (ver Parte tres, sección 14.12).
- 17.2 Se puede necesitar que algunos ensayos específicos requeridos se realicen en otra unidad o por un laboratorio externo especializado (ver Parte uno, sección 9). La persona responsable debe preparar la solicitud y hacer la gestión para la transferencia del número requerido de unidades (frascos, viales o tabletas) de la muestra. Cada una de estas unidades debe llevar el número de registro correcto. Cuando el informe de análisis contiene resultados de ensayos realizados por subcontratistas, estos resultados deben ser identificados como tales.
- 17.3 Información detallada sobre los requisitos de la farmacopea oficial se indican por lo general en las advertencias generales y monografías específicas de la farmacopea correspondiente. Los procedimientos de ensayo deben describirse en detalle y proporcionar información suficiente para permitir a analistas apropiadamente capacitados realizar el análisis de manera confiable. Se deben cumplir los criterios de aptitud del sistema cuando están definidos en el método. Cualquier desviación del procedimiento de ensayo debe ser aprobada y documentada.

18. Evaluación de los resultados de los ensayos

- 18.1 Los resultados de los ensayos deben ser revisados y, cuando corresponda, evaluados estadísticamente después de completar todos los ensayos para determinar si son consistentes y si cumplen con las especificaciones usadas. La evaluación debería considerar los resultados de todos los ensayos (datos de todos los ensayos). Siempre que se obtengan resultados dudosos (atípicos) estos deberían ser investigados. El procedimiento completo de análisis necesita ser verificado de acuerdo al sistema de gestión de calidad (ver también Parte uno, sección 2).
- 18.2 Cuando un resultado dudoso (sospecha de resultado fuera de



especificación) ha sido identificado, el supervisor con el analista o técnico 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 o técnico que los procedimientos apropiados fueron aplicados y seguidos correctamente;
- (b) analizar los datos originales para identificar las posibles discrepancias;
- (c) verificar todos los cálculos;
- (d) verificar que el equipo usado estaba calificado y calibrado su instrumental y los ensayos de aptitud del sistema fueron realizadas y eran aceptables;
- (e) asegurar que fueron usados los reactivos, solventes y sustancias de referencia apropiados;
- (f) confirmar que fue usado el material de vidrio correcto; y
- (g) asegurar que las preparaciones originales de la muestra no se desechen hasta que se complete la investigación.

18.3 La identificación de un error que ha causado un resultado aberrante invalidará el resultado y será necesario el reanálisis de la muestra.

Los resultados dudosos pueden ser invalidados sólo si fueron debidos a un error identificado. 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 que debe ser al menos tan competente y experimentado en el procedimiento de ensayo como el analista original. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación. Sin embargo, se puede aconsejar una nueva confirmación usando otro método validado, si estuviera disponible.

18.4 Debe existir un 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 introducida deben ser registradas e implementada.

18.5 Todos los resultados individuales (todos los datos de ensayos) con criterios de aceptación deben informarse.

18.6 Todas las conclusiones deben ser registradas en la hoja de trabajo analítico (ver Parte tres, sección 15) por el analista y firmadas por el supervisor.

Nota: Se dispone de mayor orientación sobre la evaluación e informe de los resultados de los ensayos en los siguientes documentos:

- *Guía elaborada por la Administración de Alimentos y Medicamentos*

- *de los Estados Unidos (5);*
- *Guía elaborada por la Red Europea de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (OMCL) (28).*

Informe de análisis

- 18.7 El informe de análisis es una recopilación de los resultados y establece las conclusiones del análisis de una muestra. Debe ser:
- emitido por el laboratorio; y
 - basado en la hoja de trabajo analítico (ver Parte tres, sección 15).
- 18.8 Cualquier modificación al informe de análisis original requerirá la emisión de un nuevo documento corregido.
- 18.9 Los límites de contenido farmacopeicos se establecen teniendo en cuenta la incertidumbre de la medición, y la capacidad de producción y los criterios de aceptación de un resultado analítico deben ser predefinidos. Bajo las reglas aplicadas actualmente, ni las farmacopeas ni las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos 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, aunque el objetivo principal sea identificar una sustancia en la muestra, se puede requerir también una determinación de su concentración, en cuyo caso la incertidumbre estimada debería también ser proporcionada.
- 18.10 La incertidumbre de la medición se puede estimar de diferentes formas, ej.:
- mediante la preparación de un presupuesto de incertidumbre (*uncertainty budget*) para cada componente de incertidumbre identificado en un procedimiento analítico (enfoque de abajo hacia arriba);
 - a partir de los datos de validación y gráficos de control (29); y
 - a partir de los datos obtenidos de ensayos de competencia o ensayos en colaboración (enfoque de arriba hacia abajo).
- Nota:* Se puede encontrar mayor orientación en varias guías (9, 10, 30, 31, 32).

Contenido del informe de análisis

- 18.11 El informe de análisis debe proporcionar la información siguiente:
- el número de registro de la muestra del laboratorio;
 - el número de informe del ensayo del laboratorio;
 - el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
 - el nombre y dirección del solicitante del análisis;
 - el nombre, descripción y número de lote de la muestra, cuando corresponda;



- (f) una introducción que proporciona los antecedentes y el propósito de la investigación;
- (g) una referencia a las especificaciones usadas para analizar la muestra o una descripción detallada de los procedimientos empleados (muestra para análisis de investigación), incluyendo los límites;
- (h) los resultados de todos los ensayos realizados, o los resultados numéricos con la desviación estándar de todos los ensayos realizados (si corresponde);
- (i) una discusión de los resultados obtenidos;
- (j) una conclusión sobre si la muestra fue encontrada o no, dentro de los límites de las especificaciones usadas, o para una muestra de los ensayos de investigación, la sustancia o ingrediente identificado;
- (k) la fecha cuando fue (fueron) completado el(los) ensayo;
- (l) la firma del jefe del laboratorio o persona autorizada;
- (m) el nombre y dirección del fabricante original y, si corresponden, los del re-embasador y/o distribuidor;
- (n) si la muestra cumple o no con los requisitos;
- (o) la fecha en la cual se recibió la muestra;
- (p) la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis, si corresponde; y
- (q) una declaración que indique que el informe del análisis, o cualquier parte del mismo, no puede ser reproducido sin la autorización del laboratorio.

19. Certificado de análisis

19.1 Se prepara un certificado de análisis para cada lote de una sustancia o producto y por lo general, contiene la información siguiente:

- (a) el número de registro de la muestra
- (b) la fecha de recepción;
- (c) el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
- (d) el nombre y dirección del solicitante del análisis;
- (e) el nombre, descripción y número de lote de la muestra, cuando corresponda;
- (f) el nombre y dirección del fabricante original y, si corresponde, los del re-embasador y/o distribuidor;
- (g) la referencia a la especificación usada para analizar la muestra;
- (h) los resultados de todos los ensayos realizados (media y desviación estándar, si corresponde) con los límites establecidos;
- (i) una conclusión sobre si la muestra fue encontrada o no, dentro de los límites de la especificación;
- (j) la fecha de vencimiento o reanálisis, si corresponde;
- (k) la fecha en que se completó el ensayo; y
- (l) la firma del jefe del laboratorio o persona autorizada.

Nota: El Comité de Expertos sobre Especificaciones de la OMS adoptó la

Guía sobre certificado de análisis modelo en su reunión trigésimo sexta (3).

20. Muestras retenidas

- 20.1 Las muestras deberían ser retenidas según lo establecido por la legislación o por el solicitante del análisis. Debería haber suficiente cantidad de muestras retenidas para permitir por lo menos dos reanálisis. La muestra retenida se debe mantener en su envase original.

Parte cuatro. Seguridad

21. Reglas generales

- 21.1 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 (ej. con material escrito, exhibición de carteles, material audiovisual y seminarios ocasionales).
- 21.2 Las reglas generales para el trabajo seguro, en conformidad con las regulaciones nacionales y los POE, incluyen normalmente los siguientes requisitos:
- (a) las hojas con datos de seguridad deben estar disponibles para el personal antes de realizar los análisis;
 - (b) debe estar prohibido fumar, comer y beber en el laboratorio;
 - (c) el personal debe estar familiarizado con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, mantas de incendios y máscaras de gas;
 - (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, por ejemplo, de sustancias altamente potentes, 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 (ej., "veneno", "inflamable", "radioactivo"), cuando corresponda;
 - (h) los cables y equipos eléctricos, incluyendo refrigeradores, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
 - (i) se deben observar reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal debe estar familiarizado con los códigos de identificación por color;
 - (j) el personal debe ser consciente de la necesidad de evitar que un individuo trabaje solo en el laboratorio; y



- (k) se deben proporcionar materiales de primeros auxilios. El personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antidotos.
- 21.3 Se debe disponer de ropa protectora, incluyendo protección de ojos, máscaras y guantes. Deberían instalarse duchas de agua. Se deben usar bulbos de succión de goma para pipetas manuales 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 dar las advertencias, precauciones e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas, cuando se manejen reactivos específicos (ej. mezclas de agua con ácidos, o acetona – cloroformo y amoníaco) productos inflamables, agentes oxidantes o radioactivos, y especialmente productos biológicos tales como agentes infecciosos. Se deberían usar solventes exentos de peróxidos. El personal debe estar en conocimiento de los métodos para la eliminación segura de productos corrosivos o peligrosos no deseados por neutralización o desactivación y de la necesidad de la eliminación completa y segura del mercurio y sus sales.
- 21.4 Los productos venenosos o peligrosos deben ser individualizados y etiquetados apropiadamente, pero no debe darse por sentado que todos 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 reemplazo 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.

Referencias

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection.* Geneva, World Health Organization, 2007.
2. International Organization for Standardization. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.* ISO/IEC 17025:2005.
3. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).
4. *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms. VIM 3rd ed., Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) 200:2008* (http://www.bipm.org/utls/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf).
5. *Guidance for industry — Investigating out-of-specification test results for*

pharmaceutical production. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006
(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).

6. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
7. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report*. Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).
9. International Organization for Standardization. *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation*. 2004 (ISO Guide 21748).
10. International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission. *Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3)*.
11. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, No. 937).
12. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 5 (WHO Technical Report Series, No. 937).
13. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Validation of laboratory computerized systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2005.
14. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Electronic data archiving*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2007.
15. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures*. US Food and Drug Administration. The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at: <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> — see background:



<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4313.pdf>

16. Computerised systems. In: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines. Annex 11* (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
17. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (08) 69 3R — *Validation of computerised systems — core document* (http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html) and its annexes:
 - PA/PH/OMCL (08) 87 2R — Annex 1: Validation of computerized calculation systems: example of validation of in-house software (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 88 R — Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN) (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 89 R — Annex 3: Validation of computers as part of test equipment (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html).
18. *Guidelines for good laboratory practice and guidelines for the testing of chemicals*. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Directorate, Chemical Safety. (http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html).
19. *The International Pharmacopoeia*, Fourth Edition (including First Supplement). Vol. 2. Methods of analysis. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
20. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:
 - PA/PH/OMCL (08) 73 — Qualification of equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 17 DEF — Annex 1: Qualification of HPLC equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF — Annex 2: Qualification of GC Equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR — Annex 3: Qualification of UV-visible spectrophotometers

- (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf).
- PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf).
 - PA/PH/OMCL (07) 108 3R — Annex 5: Qualification of automatic titrators (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf).
21. *US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument Qualification. Rockville, MD, 2009.
 22. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 4 (WHO Technical Report Series. No. 929).
 23. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report*. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series. No. 953).
 24. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 4 (WHO Technical Report Series. No. 937).
 25. Guideline of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
 26. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe. Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF — Validation of analytical procedures (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf).
 27. *The US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2009.
 28. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe. Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR — Evaluation and reporting of results (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf).
 29. *Shewhart control charts*. International Organization for Standardization. 1991 (ISO 8258).
 30. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe. Quality



Assurance Documents:

- PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR — Uncertainty of measurement — Part 1: General OMCL policy for implementation of measurement uncertainty in compliance testing (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf).
 - PA/PH/OMCL (07) 106 DEF — Uncertainty of measurement — Part 2: OMCL policy on the estimation and application of uncertainty in analytical measurement (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf).
31. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Quantifying uncertainty in analytical measurement*, 2nd ed, EURACHEM/CITAC, 2000.
 32. EURACHEM/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Use of uncertainty information in compliance assessment*, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).

Apéndice

Equipamiento para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos que se inicia y de tamaño mediano

Se presenta en la tabla una lista de equipos considerados adecuados por el Comité (OMS) ya sea para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos que se inicia o de tamaño mediano. En el caso de un laboratorio de tamaño mediano, se dedican secciones específicas a una unidad de microbiología y de farmacognosia/fitoquímica. Para un laboratorio de análisis de medicamentos herbarios que se inicia, los equipos adicionales recomendados se especifican en la tabla.

Esta lista no representa todos los requisitos que deben incluirse para cumplir con estas guías. Las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos o los laboratorios que desean realizar análisis farmacéuticos pueden considerar el listado siguiente para el establecimiento o actualización de sus instalaciones para sus ensayos. Por razones presupuestarias es necesario, además del costo del equipo, tener en cuenta el costo de los materiales de referencia, reactivos, solventes, material de vidrio, otros suministros de laboratorio y el personal. La experiencia ha demostrado que para mantener un laboratorio, se debería dejar un margen del 10 – 15% por año de los gastos de adquisición de equipos, para cubrir los costos de mantenimiento.

Tabla
Equipamiento para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos que se inicia y de tamaño mediano

Laboratorio que se inicia	
Equipos e instrumentos principales	Cantidad
Balanza de carga superior	1
Balanza analítica (5 dígitos)	1 ó 2
Aparato para punto de fusión	1
Medidor de pH (con diferentes electrodos)	1
Microscopio	1
Polarímetro	1
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución con detector ultravioleta	2
Espectrofotómetro ultravioleta/visible	1
Espectrofotómetro infrarrojo con prensa para pastillas (pellets)	1
Titulador Karl Fischer (determinación de agua semi-micro)	1
Mortero de ágata con mano	1
Equipo de cromatografía en capa delgada	1
Aplicador de soluciones para cromatografía en capa delgada	1
Cámaras de desarrollo	6 + 1 ^a
Atomizadores	6



Laboratorio que se inicia (cont.)	
Lámpara ultravioleta para observación	1
Equipo para ensayo de desintegración (1 canastilla para 6 tabletas)	1
Aparato de disolución	1
Aparato de extracción Soxhlet (60 ml)	3 + 1 ^a
Micrómetro Vernier	1
Picnómetros	2
Buretas/pipetas (10 ml y 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	3 de cada una
Desecador	1 + 1 ^a
Centrífuga (modelo de mesa, rotor de 4 cabezales)	1
Baño de agua (20 litros)	1
Placa de calentamiento con agitadores magnéticos	3
Bomba de vacío (rotatoria, aceite)	1
Estufa de secado (60 litros)	1
Estufa de vacío (17 litros)	1
Mufla	1
Refrigerador (a prueba de explosión)	1
Aparato para destilar agua (8 litros/hora)	1
Desionizador de agua (10 litros/hora)	1
Deshumidificador (cuando sea necesario)	1
Campana de extracción	1
Ítems opcionales	
Microbalanza analítica	1
Fotómetro de llama (incluyendo compresor de aire)	1
Refractómetro	1
Viscosímetro	1
Mezclador por vórtice	1
Agitador (movimiento tipo muñeca)	1
Lavador de pipetas	1
Baño de agua a temperatura constante	1
Equipo de ultrasonido (5 litros)	1
Laboratorio de tamaño mediano	
Equipos e instrumentos principales	Cantidad
Balanza de carga superior	1 ó 2
Balanza analítica (5 dígitos)	2
Microbalanza analítica	1

Laboratorio de tamaño mediano (cont.)	
Microscopio	1 ó 2
Equipo para cromatografía en capa delgada	1
Aplicador de soluciones para cromatografía en capa delgada	1
Cámaras de desarrollo	6
Atomizadores	6
Lámpara ultravioleta para observación	1
Titulador potenciométrico	1
Equipo micro-Kjeldahl (incluyendo frascos para recolectar vapores)	1
Aparato de extracción Soxhlet (60 ml)	3
Picnómetros	2
Buretas/pipetas (10 ml y 25 ml/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 ml)	6 de cada una
Micrómetro Vernier	1
Mantas calefactoras para matraces (de tamaños variados: 50, 200 y 2000 ml)	6
Tamices (tamaños variados)	1 set
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador (movimiento tipo muñeca)	1
Mezcladores por vórtice	2
Baño de agua (eléctrico, 20 litros)	2 ó 3
Placa de calentamiento con agitadores magnéticos	3 ó 4
Bomba de vacío (rotatoria, aceite)	2
Evaporador rotatorio de vacío	1
Estufa de secado (60 litros)	2 ó 3
Mufla (23 litros)	1
Estufa de vacío (17 litros)	1
Desecadores	2
Refrigerador (a prueba de explosión)	2
Congelador	1
Equipo de ultrasonido (5 litros)	2
Máquina lavadora de material de vidrio de laboratorio	1
Aparato para destilar agua (8 litros/hora)	1
Equipo desionizador de agua (10 litros/hora)	1
Campana de extracción	2
Aparato para determinar el punto de fusión	1
Polarímetros	1
Medidores de pH (con diferentes electrodos)	2
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta/visible de longitud de onda variable	3 ó 4



Laboratorio de tamaño mediano (cont.)	
Espectrofotómetro ultravioleta/visible, de doble haz	1
Espectrofotómetro infrarrojo, con prensa para pastillas (pellets)	1
Mortero de ágata con mano	1
Cromatógrafo de gases (con detector de ionización de llama, inyector de fase gaseosa directa y estática)	1
Refractómetro	1
Tituladores Karl Fischer (1 semi-micro y 1 coulométrico para micro-determinación de agua)	2
Aparato de combustión de oxígeno con matraz	1
Equipo para ensayo de desintegración (1 canastilla para 6 tabletas)	1
Aparato de disolución (para 6 tabletas/cápsulas)	1
Ítems opcionales	
Espectrofotómetro de absorción atómica	1
Espectrofluorómetro	1
Detectores de cromatógrafos de líquidos de alta resolución:	1
— de fluorescencia	1
— de arreglo de diodos	1
— de índice de refracción	1
— de dispersión de luz evaporativa (ELSD, por sus siglas en inglés)	1
— de aerosol cargado (CAD, por sus siglas en inglés)	1
— de espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés)	1
Detectores de cromatógrafos de gases:	1
— de conductividad	1
— de nitrógeno/fósforo (NPD, por sus siglas en inglés)	1
— de espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés)	1
Equipo de electroforesis capilar	1
Escáner para cromatografía en capa delgada	1
Medidor de fuerza de trituración	1
Medidor de friabilidad	1
Viscosímetros	1
Máquina para hacer hielo	1
Aparato para recuperación de solventes	1
Equipo para unidad de microbiología	
Medidor de pH	1
Espectrofotómetro ultravioleta/visible, haz único	1
Microscopios (para bacteriología)	2

Laboratorio de tamaño mediano (cont.)	
Montaje de filtro de membrana para ensayos de esterilidad	1
Contador de colonias con aumento	1
Unidad de flujo de aire laminar	1
Esterilizador de aire caliente	1
Incubadores, 60 litros	2 ó 3
Vaso de vidrio anaeróbico	1
Lector de zonas	1
Centrífuga	1
Baño de agua (controlado por termostato)	2
Autoclaves (de carga superior, 100 litros)	2
Refrigeradores (340 litros)	2
Congelador (<i>deep freeze</i>)	1
Máquina lavadora de material de vidrio de laboratorio	1
Equipos para la unidad de farmacognosia/fitoquímica	
Triturador/Molino (para la preparación de muestras de materiales botánicos)	1
Balanza de carga superior	1
Tamices	1 set
Microscopio ^b	1
Aparato de extracción Soxhlet	2 ó 3
Baño de agua	1
Mantas calefactoras para matraces	1 ó 2
Placas de calentamiento con agitadores magnéticos	2
Equipo para cromatografía en capa delgada	1 ó 2
Cámaras de desarrollo	3 ó 4
Desecadores	2
Aparato rotatorio de vacío	1
Equipo de destilación	1
Percoladores cónicos	2 ó 3
Aparato para la determinación del contenido de agua por método azeotrópico ^b	1
Aparato para la determinación de aceites volátiles ^b	1
Aparato para la determinación del límite de arsénico ^c	1

^a Se necesita en el caso que se analicen medicamentos herbarios.

^b *Quality control methods for medicinal plant materials*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1998.

^c *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006.