



Decreto Supremo

APRUEBAN REGLAMENTO QUE REGULA LA INFORMACIÓN MÍNIMA DEL DOCUMENTO QUE DEBE CONTENER LA VALIDACIÓN DE TÉCNICAS ANALÍTICAS PROPIAS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios define y establece los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre estos productos y dispositivos de uso en seres humanos, en concordancia con la Política Nacional de Salud y la Política Nacional de Medicamentos;

Que, el artículo 5 de la precitada Ley dispone que la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM) es la entidad responsable de proponer políticas y, dentro de su ámbito, normar, regular, evaluar, ejecutar, controlar, supervisar, vigilar, auditar, certificar y acreditar en temas relacionados a lo establecido en dicha norma legal;

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

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

Que, asimismo, los literales a) y b) del artículo 5 del Decreto Legislativo N° 1161 señala que son funciones rectoras del Ministerio de Salud, formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de Promoción de la Salud, Prevención de Enfermedades, Recuperación y Rehabilitación en Salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de las políticas nacionales y sectoriales, entre otros;



R. ESPINOZA C.

Que, por Decreto Supremo N° 016-2011-SA se aprobó el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y

Productos Sanitarios, el cual dispone respectivamente en sus artículos 40, 53, 62, 70, 81, 93 y 104 que la inscripción y reinscripción de especialidades farmacéuticas, agentes de diagnóstico, radiofármacos, gases medicinales, medicamentos herbarios de uso medicinal, productos dietéticos y edulcorantes, así como los productos biológicos requieren entre otros requisitos, la validación de las técnicas analíticas propias;

Que, el numeral 1 de la Séptima Disposición Complementaria Final del precitado Reglamento contempla la aprobación de la normatividad que establezca la información mínima del documento que debe contener entre otras, la validación de técnicas analíticas propias;

Que, en concordancia con lo establecido en los Decretos Ley N° 25629 y 25909, así como lo dispuesto en el artículo 1 del Decreto Supremo N° 149-2005-EF, que dicta disposiciones reglamentarias al Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio en el ámbito de bienes y al Acuerdo General sobre el Comercio de Servicios, en el ámbito de servicios, de la Organización Mundial del Comercio, los trámites o requisitos que afectan de alguna manera la libre comercialización interna o la exportación o importación de bienes o servicios podrán aprobarse únicamente mediante Decreto Supremo refrendado por el Ministerio de Economía y Finanzas y por el Ministro del Sector involucrado;

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

DECRETA:

Artículo 1.- Aprobación

Apruébese el Reglamento que regula la información mínima del documento que debe contener la validación de técnicas analíticas propias; que consta de dos (2) Títulos, quince (15) Artículos, una (1) Disposición Complementaria Final y un (1) Anexo, que forman parte del presente Decreto Supremo y que serán publicados en el Diario Oficial "El Peruano", en el Portal del Estado Peruano (www.peru.gob.pe) y en el Portal Institucional del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pe).

Artículo 2.- Vigencia

El presente Decreto Supremo entra en vigencia en un plazo de ciento ochenta (180) días calendario, contados a partir de su publicación en el Diario Oficial "El Peruano".

Artículo 3.- Refrendo

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

Dado en la Casa de Gobierno, en Lima a los



R. ESPINOZA C.

REGLAMENTO QUE REGULA LA INFORMACIÓN MÍNIMA DEL DOCUMENTO QUE DEBE CONTENER LA VALIDACIÓN DE TÉCNICAS ANALÍTICAS PROPIAS

TITULO PRELIMINAR

DISPOSICIONES GENERALES

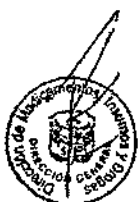
Artículo 1.- Objeto

El presente Reglamento tiene por objeto establecer la información mínima que debe contener el documento requerido para la evaluación de la validación de las técnicas analíticas propias requeridas en la inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario de productos farmacéuticos.

Artículo 2.- Definiciones

Para efectos del presente Reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Analito:** Componente específico de una muestra a medir en un análisis.
2. **Análisis/Prueba/Ensayo:** Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.
3. **Especificidad/selectividad:** Capacidad de medir inequívocamente el analito designado en la presencia de componentes tales como excipientes e impurezas que se espera que puedan estar presentes.
4. **Exactitud:** Grado de concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método analítico y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra a una cantidad fija.
5. **Intervalo:** Rango comprendido entre las concentraciones superior e inferior del analito (incluyendo dichas concentraciones) y para el que se ha demostrado que el analito es cuantificado con un nivel satisfactorio de precisión, exactitud y linealidad, cuando se aplica el procedimiento analítico.
6. **Impureza:** Cualquier componente de una materia prima que no es la entidad química definida como materia prima. Y, para un producto farmacéutico cualquier componente que no es parte de la formulación.
7. **Límite de cuantificación:** La concentración mínima de un analito en una muestra que puede ser determinado con precisión y exactitud aceptable.
8. **Límite de detección:** Cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de aplicación del método.
9. **Linealidad:** Capacidad de un procedimiento analítico para generar resultados proporcionales ya sea directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.
10. **Materia prima:** Cualquier sustancia activa o inactiva de calidad definida, usada en la producción de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envase primario y secundario.
11. **Parámetro de desempeño analítico:** Características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: Exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad e intervalo.
12. **Precisión:** Grado de concordancia entre los resultados individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea.



R. ESPINOZA C.

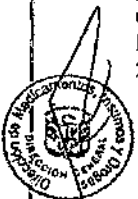
La precisión puede ser considerada a tres niveles: Repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

13. **Precisión intermedia:** Expresa variaciones dentro de un laboratorio; Diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos, entre otros.
14. **Protocolo de validación (de técnica analítica):** Conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento normalizado de operación, y que describe detalladamente todos los pasos a seguir para validar un método.
15. **Repetibilidad:** Cercanía de la concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de la misma medida y bajo las mismas condiciones de medición.
16. **Reproducibilidad:** Grado de concordancia relativa entre las resultantes al aplicar el método analítico bajo diferentes condiciones analíticas, utilizando muestras homogéneas; resultados obtenidos entre diferentes laboratorios (estudios en colaboración).
17. **Revalidación (de técnicas analíticas):** Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la técnica analítica.
18. **Robustez:** Capacidad del método analítico de producir resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables bajo variaciones pequeñas pero deliberadas de las condiciones de operación y ambientales durante el desarrollo normal de operación.
19. **Técnica Analítica/Procedimiento analítico/Método analítico:** Descripción detallada de los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Esto puede incluir, pero no está limitado a: La muestra, el patrón de referencia y las preparaciones de reactivos, el uso de equipos, la generación de la curva de calibración, el uso de las fórmulas para el cálculo, entre otros.
20. **Técnica analítica indicador de estabilidad:** Procedimiento analítico validado, que puede detectar cambios con el tiempo en las propiedades químicas, físicas o microbiológicas del ingrediente farmacéutico activo (IFA) o el producto terminado, y que son específicas de manera que el contenido del IFA, productos de degradación y otros componentes de interés se pueden medir con precisión y sin interferencias.
21. **Transferencia de técnicas analíticas:** Es el proceso documentado que califica a un laboratorio (la unidad receptora) para emplear una técnica analítica que se originó en otro laboratorio (la unidad que transfiere).
22. **Validación:** Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
23. **Validación de técnicas analíticas:** Proceso documentado por el cual un método analítico demuestra ser adecuado para el uso al que está destinado.

Artículo 3.- Ámbito de aplicación

El presente Reglamento es de cumplimiento obligatorio por los administrados y titulares de registro sanitario que deban presentar la documentación de la validación de las técnicas analíticas propias en los procedimientos administrativos seguidos ante la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), para obtener la inscripción y la reinscripción, así como efectuar los cambios en el registro sanitario de productos farmacéuticos.

Para el cumplimiento del presente Reglamento, debe entenderse que al hacer referencia a productos farmacéuticos, se está incluyendo a aquellos productos farmacéuticos normados en el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobado mediante Decreto Supremo N° 016-2011-SA, a excepción de los productos galénicos.



R. ESPINOZA C.

TITULO I
DE LA INFORMACIÓN QUE DEBE CONTENER LA VALIDACIÓN DE TÉCNICAS ANALÍTICAS PROPIAS

Artículo 4.- Contenido del documento de validación de las técnicas analíticas propias

Para los fines de inscripción, reinscripción o cambios en el registro sanitario de productos farmacéuticos, el administrado o titular de registro sanitario debe presentar el documento de validación de técnicas analíticas propias, el que debe contener la siguiente información:

4.1 Protocolo de validación, el que debe contener como mínimo:

a) Nombre y dirección del laboratorio que realiza la fabricación y el nombre y dirección del laboratorio que realiza la validación, certificados por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

b) Nombre y cantidad del IFA o sustancia activa para el caso de medicamentos herbarios o ingrediente activo para el caso de productos dietéticos y edulcorantes (expresado en unidad de dosis o concentración), forma farmacéutica y nombre del producto farmacéutico.

En el caso de radiofármacos, la cantidad de IFA expresada en términos de masa solo se aplica a los componentes para radiofármaco. Para los radiofármacos listos para usar, precursores de radiofármaco y generadores de radionucleidos, en éstos no se debe incluir una cantidad de IFA, sino una actividad radiactiva.

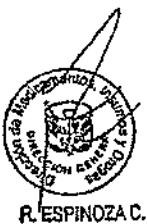
En el caso de productos biológicos se debe especificar el nombre de la materia prima (IFA o excipiente)

Respecto al nombre del producto farmacéutico:

b.1) Se acepta la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario suplemento de referencia con una adenda del fabricante que indique que se trata del mismo producto farmacéutico. En el caso de radiofármacos, colocar el número o código del producto, incluyendo el nombre o símbolo químico del radionucleido.

b.2) Se acepta un nombre comercial diferente del producto farmacéutico, siempre y cuando esté avalado por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización.

- c) Título del estudio de validación.
- d) Objetivo y alcance de la validación. Si se trata de una revalidación debe indicarse el o los motivos.
- e) Relación de materiales, reactivos, materiales de referencia y equipos.
- f) Formula cuali-cuantitativa, para el caso de productos farmacéuticos.
- g) Técnica analítica con código y/o versión u otro sistema de trazabilidad.
- h) Relación de los parámetros a evaluar durante la validación.
- i) Procedimiento y criterios de aceptación, de cada parámetro de desempeño analítico incluyendo métodos estadísticos a ser utilizados.
- j) Firma del o los responsable(s) del estudio.



R. ESPINOZA C.

4.2 Informe de validación, el que debe contener como mínimo:

- a) Nombre y dirección del laboratorio que realiza la fabricación y el nombre y dirección del laboratorio que realiza la validación, certificados por la ANM o por las Autoridades competentes de los países de alta vigilancia sanitaria o de los países con los cuales exista reconocimiento mutuo en BPM o BPL.
- b) Nombre y cantidad de IFA o sustancia activa para el caso de medicamentos herbarios o ingrediente activo para el caso de productos dietéticos y edulcorantes (expresado en unidad de dosis o concentración), forma farmacéutica y nombre del producto farmacéutico.

En el caso de radiofármacos, la cantidad de IFA expresada en términos de masa solo se aplica a los componentes para radiofármaco. Para los radiofármacos listos para usar, precursores de radiofármaco y generadores de radionucleidos, en éstos no se debe incluir una cantidad de IFA, sino una actividad radiactiva.

En el caso de productos biológicos se debe especificar el nombre de la materia prima (IFA o excipiente)

Respecto al nombre del producto farmacéutico:

- b.1) Se acepta la DCI o, en su defecto, el nombre con el que figura en la farmacopea, formulario o suplemento de referencia, con una adenda del fabricante que indique que se trata del mismo producto farmacéutico. En el caso de radiofármacos, colocar el número o código del producto, incluyendo el nombre o símbolo químico del radionucleido.
 - b.2) Se acepta un nombre comercial diferente del producto farmacéutico, siempre y cuando esté avalado por el Certificado de Producto Farmacéutico o Certificado de Libre Comercialización.
- c) Título del estudio de validación.
 - d) Resultados de las determinaciones de cada parámetro de desempeño analítico: Incluir datos, resultados estadísticos, cromatogramas y/o espectros (para el parámetro de especificidad), gráficos (por ejemplo: gráfico de la recta en el parámetro de linealidad) u otros (por ejemplo: imágenes de los resultados obtenidos en el método de cromatografía en capa fina, para el parámetro de especificidad).
 - e) Evaluación o análisis de los resultados.
 - f) Conclusiones.
 - g) Firma del o los responsable(s) del estudio.
 - h) Fecha de aprobación y/o fecha de emisión.

Si la técnica analítica demuestra ser indicador de estabilidad debe consignarse en el informe de validación.

Cuando el contenido del informe de validación contenga adicionalmente la información indicada en el numeral 4.1 del presente Reglamento, no será necesario presentar el protocolo de validación.

Artículo 5.- Información adicional

La ANM puede solicitar información adicional a la establecida en el artículo 4 del presente Reglamento en caso considere necesario para respaldar la validación de la técnica analítica. La



información adicional depende de la naturaleza del producto farmacéutico a evaluar, la aplicación de nuevos métodos, entre otros.

Artículo 6.- Categorías de validación de técnicas analíticas

El contenido de la información del Protocolo y del Informe de validación debe basarse en las categorías de validación de técnicas analíticas que a continuación se mencionan:

- 6.1 **Categoría I:** Técnicas analíticas para la cuantificación, actividad biológica o potencia de las materias primas de productos biológicos y productos farmacéuticos, que miden el analito presente en una muestra determinada.
- 6.2 **Categoría II:** Técnicas analíticas para la determinación de impurezas en materias primas de productos biológicos o en los demás productos farmacéuticos. Pueden ser pruebas cuantitativas o pruebas de límite para determinar si la impureza está presente en la muestra por encima o por debajo de un valor límite especificado. Cualquiera de las dos pretende reflejar las características de pureza de la muestra. Los parámetros de validación requeridos por una prueba cuantitativa son diferentes a los de una prueba de cumplimiento de límite.
- 6.3 **Categoría III:** Técnicas analíticas para la determinación de las características de desempeño de un producto farmacéutico, como disolución y liberación de fármaco, entre otros.
- 6.4 **Categoría IV:** Pruebas de identificación. Técnicas analíticas para asegurar la identidad de un analito en una muestra.

Artículo 7.- Parámetros de desempeño analítico

En la realización de la validación de las categorías descritas en el artículo 6 del presente Reglamento se debe tener en cuenta los parámetros de desempeño analítico detallados en el Anexo del presente Reglamento.

La evaluación de la robustez puede realizarse durante la fase de desarrollo del método analítico y no necesariamente durante la validación. Esta información puede ser presentada en el informe de validación.

Artículo 8.- Justificación de procedimientos y parámetros

Todos los procedimientos y parámetros usados en el análisis de los datos de la validación y el uso de las herramientas estadísticas deben ser proporcionados con justificación.

Si por la naturaleza del producto farmacéutico no se puede cumplir con algún criterio establecido en las farmacopeas de referencia o en las recomendaciones de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) o de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria, debe justificar dicho aspecto, el que será evaluado por la ANM.

Artículo 9.- Validación de técnicas analíticas no clasificadas

Para las técnicas analíticas que no están incluidas en las clasificaciones descritas en el artículo 6 del presente Reglamento, la validación se realiza, según el propósito y las características del método, teniendo en cuenta las farmacopeas de referencia, las recomendaciones de la ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.

Artículo 10.- Otras mediciones para productos biológicos

Para productos biológicos, los bioensayos debido a su duración, complejidad y al almacenamiento prolongado de muestras, controles y patrones biológicos, además de lo



R. ESPINOZA C.

dispuesto en los artículos 6 y 7 del presente Reglamento, se debe realizar otras mediciones importantes según el caso, teniendo en cuenta las farmacopeas de referencia, las recomendaciones de la ICH, de la OMS, de la EMA y/o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.

Artículo 11.- Productos con múltiples ingredientes farmacéuticos activos

En caso de tratarse de un producto farmacéutico con múltiples IFA(s) o sustancias activas para el caso de medicamentos herbarios o ingredientes activos para el caso de productos dietéticos y edulcorantes puede consignarse uno o más técnicas analíticas para los ensayos, presentando las validaciones correspondientes.

Artículo 12.- Técnicas analíticas que no requieren validación

Las técnicas analíticas de referencia farmacopeicas básicas no requieren de validación (pH, pérdida por secado y métodos de química húmeda como el índice de acidez, residuos de incineración, entre otras).

Artículo 13.- Cambios en el registro sanitario

Tratándose de cambios en el registro sanitario, el titular de registro sanitario debe presentar la documentación de validación o de revalidación según corresponda a los cambios que se realicen, de acuerdo a lo establecido en la norma que regula los cambios en el registro sanitario de productos farmacéuticos.

La documentación a presentarse debe cumplir con lo establecido en el artículo 4 del presente Reglamento, debiendo demostrar la equivalencia entre la técnica analítica aprobada en el registro sanitario con el cambio propuesto en la técnica.

Artículo 14.- Transferencia de técnicas analíticas

En los casos de transferencia de técnicas analíticas, el administrado o el titular de registro sanitario debe presentar:

- a) El protocolo e informe de validación de la técnica analítica de la unidad que transfiere, los que deben contener la información establecida en el artículo 4 del presente Reglamento.
- b) El informe en el que se confirme, con los resultados obtenidos, que la unidad receptora de la técnica analítica se encuentra calificada para llevar a cabo dicha técnica.

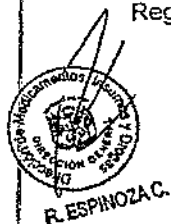
Artículo 15.- Evaluación de la información

La ANM evaluará la información presentada en cumplimiento a lo dispuesto en el presente Reglamento y teniendo en cuenta las farmacopeas de referencia o las recomendaciones de la ICH o de la OMS o de la EMA o las guías de calidad de las autoridades reguladoras de los países de alta vigilancia sanitaria.

DISPOSICIÓN COMPLEMENTARIA FINAL

Única.- De la aplicación para las solicitudes de inscripción, reinscripción y cambios en el registro sanitario

El presente Reglamento será de aplicación para las solicitudes de inscripción, reinscripción y cambios en el registro sanitario ingresadas a partir de la entrada en vigencia del presente Reglamento.



ANEXO
PARÁMETROS DE DESEMPEÑO ANALÍTICO

Parámetros de Desempeño Analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis Cuantitativos	Pruebas de Límite		
Exactitud	SI	SI	*	SI**	NO
Precisión	Repetibilidad	SI	SI	NO	NO
	Precisión Intermedia	SI#	SI#	NO	NO
Especificidad	SI	SI	SI	SI**	SI
Límite de Detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de Cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	SI**	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

* Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza del método.

** Puede no ser necesaria en algunos casos.

En casos donde la reproducibilidad ha sido realizada, la Precisión Intermedia no es necesaria

