

**DOCUMENTO TÉCNICO:
MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO
PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS**

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	4	INTR
II.	4	FINALIDAD.....
III.	OBJETIVOS.....	4	
IV.	BASE LEGAL.....	4	
V.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	4	
VI.	DISPOSICIONES GENERALES.....	5	
VII.	DISPOSICIONES ESPECÍFICAS.....	9	
	7.1 GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA.....	9	
	7.1.1 Organización y gestión		
	7.1.2 Sistema de gestión de calidad		
	7.1.3 Control de documentos		
	7.1.4 Registros		
	7.1.5 Equipos procesadores de datos		
	7.1.6 Personal		
	7.1.7 Instalaciones		
	7.1.8 Equipos, instrumentos y otros dispositivos		
	7.1.9 Contratos		
	7.2 MATERIALES, EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS ...	18	
	7.2.1 Reactivos		
	7.2.2 Sustancias de referencia y materiales de referencia		
	7.2.3 Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos		
	7.2.4 Trazabilidad		
	7.3 PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO.....	23	
	7.3.1 Ingreso de muestras		
	7.3.2 Solicitud de análisis		
	7.3.3 Registro y etiquetado		
	7.3.4 Inspección visual de la muestra ingresada		
	7.3.5 Almacenamiento		
	7.3.6 Asignación para análisis		
	7.3.7 Hoja de trabajo analítico		
	7.3.8 Selección de las especificaciones a ser usadas		
	7.3.9 Archivo		
	7.4 VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS.....	27	
	7.5 ENSAYOS	29	
	7.6 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS.....	29	
	7.7 INFORME DE ANÁLISIS.....	30	
	7.8 CERTIFICADO DE ANÁLISIS.....	31	

7.9 CONTRAMUESTRAS.....	31
7.10 SEGURIDAD.....	31
VIII. RESPONSABILIDADES.....	33
IX. DISPOSICIÓN FINAL.....	33
X. BIBLIOGRAFÍA.....	33
XI. ANEXOS	34
ANEXO N° 1: EQUIPAMIENTO PARA UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.....	35
ANEXO N° 2: LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA.....	38
ANEXO N° 3: CLASIFICACIÓN DE ÁREAS PARA LOS ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS.....	49

I. INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

II. FINALIDAD

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

III. OBJETIVOS

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

IV. BASE LEGAL

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

V. ÁMBITO DE APLICACIÓN

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

farmacéuticos, y droguerías que cuentan con laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos.

VI. DISPOSICIONES GENERALES

Para efectos del presente Manual, se entiende por:

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

- 12. Cultivos de trabajo.-** Un subcultivo primario a partir de una stock de referencia.
- 13. Cultivos Referenciales.-** Término comúnmente conocido para cepas de referencia y stocks de referencia.
- 14. Ensayo de aptitud del sistema.-** Ensayo que se realiza para asegurar que el procedimiento analítico cumple con los criterios de aceptación que se establecieron durante la validación del procedimiento. Este ensayo se realiza antes de comenzar el procedimiento analítico y se repite regularmente, según corresponda, a lo largo del ensayo para asegurar que el desempeño del sistema es aceptable en el momento del ensayo.
- 15. Ensayos de Conformidad.-** Análisis de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs), excipientes farmacéuticos, material de envase o productos farmacéuticos de acuerdo con los requerimientos de una monografía farmacopeica o una especificación declarada en el registro sanitario aprobado.
- 16. Especificación.-** Lista de ensayos, referencias de procedimientos analíticos y criterios apropiados de aceptación que tienen límites numéricos, rangos u otros criterios para los ensayos descritos. Establece el conjunto de criterios con los cuales los Ingredientes Farmacéuticos Activos – IFAS, excipientes, producto terminado y material de empaque deben tener conformidad para ser considerado aceptable para su uso previsto. Son estándares de calidad que son propuestas y justificadas por el fabricante y aprobadas por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- 17. Especificidad (Selectividad).-** Habilidad de medir inequívocamente el analito designado en la presencia de componentes tales como excipientes e impurezas que se espera que puedan estar presentes.
- 18. Exactitud.-** Grado de concordancia absoluta entre el resultado obtenido con el método y la cantidad verdadera del analito presente en la muestra, a una cantidad fija.
- 19. Excipiente:** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica. Ello no excluye la posibilidad que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Los excipientes se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos.
- 20. Fabricante.-** Empresa que se encarga de todas las operaciones que incluyen la adquisición de insumos o componentes y productos, producción, empaque o acondicionamiento, reacondicionamiento, aseguramiento de calidad y control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de productos o dispositivos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.
- 21. Firma (firmado).-** Registro de la persona que realizó una acción o revisión particular. El registro puede ser la firma completa escrita a mano o una firma electrónica segura y autenticada.
- 22. Hoja de trabajo analítico.-** Formulario impreso, cuaderno de trabajo analítico o formularios electrónicos para registrar la información sobre la muestra, así como los reactivos, solventes usados, el procedimiento de análisis aplicado, los cálculos realizados, los resultados y cualquier otra información o comentario relevante.
- 23. Incertidumbre de la medición.-** Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de valores cuantitativos que se atribuyen a un parámetro del analito, basándose en la información usada.
- 24. Incertidumbre estándar.-** Incertidumbre del resultado de una medición expresada como una desviación estándar.
- 25. Informe de análisis.-** Informe que incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento(s) empleado(s), los resultados de los análisis, la discusión y las

conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis.

26. **Ingrediente farmacéutico activo (IFA).**- Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser utilizada en la fabricación de un producto farmacéutico como una sustancia terapéuticamente activa.
27. **Límite de cuantificación** La concentración mínima de un analito en una muestra que puede ser determinado con precisión y exactitud aceptable.
28. **Límite de detección.**- Aplicado a ensayos microbiológicos cualitativos, el número mínimo de microorganismos que puede ser detectado, pero en números que no pueden ser estimados con exactitud. Cantidad mínima de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada.
29. **Lote.**- Cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub lotes, que más tarde se juntan de nuevo para formar un lote final homogéneo.
30. **Manual de calidad.**- 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.
31. **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.
32. **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.
33. **Muestra control.**- Muestra usada para analizar la continua exactitud y precisión del procedimiento. Debe tener una matriz similar a la de las muestras a ser analizadas. Tiene un valor asignado con su incertidumbre asociada.
34. **Número de Lote:** Combinación definida de números y letras que responde a una codificación que permite identificar el lote, mes y año de fabricación y número de serie.
35. **Stock de referencia.**- Grupo de cultivos separados idénticos obtenidos de un subcultivo simple de una cepa referencial.
36. **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).
37. **Procedimiento operativo estándar (POE).**- Procedimiento escrito autorizado que suministra instrucciones para efectuar operaciones generales y específicas.
38. **Producto farmacéutico.**- Preparado de composición conocida, rotulado y envasado uniformemente, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad; conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud.
39. **Registro Sanitario.**- Instrumento legal otorgado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, que autoriza la fabricación,

importación y comercialización de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios previa evaluación en base a criterios de eficacia, seguridad, calidad y funcionalidad, según corresponda.

40. **Repetibilidad.**- Cercanía de la concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de la misma medida y bajo las mismas condiciones de medición.
41. **Reproducibilidad.**- Grado de concordancia relativa entre las resultantes al aplicar el método analítico bajo diferentes condiciones analíticas, utilizando muestras homogéneas.
42. **Resultado falso negativo.**- Ocurre cuando un método da un resultado positivo sin confirmación cuando el método referencial da un resultado negativo. Esta desviación llega a ser un resultado falso positivo cuando el verdadero resultado puede ser probado como negativo.
43. **Resultado falso positivo.**- Ocurre cuando un método da un resultado negativo sin confirmación cuando el método referencial da un resultado positivo. Esta desviación llega a ser un resultado falso negativo cuando el verdadero resultado puede ser probado como positivo.
44. **Resultado fuera de especificación.**- Todos los resultados de los ensayos que caen fuera de las especificaciones o criterios de aceptación establecidos.
45. **Revisión de la gestión.**- Revisión formal y documentada de los indicadores clave del desempeño de un sistema de gestión de calidad realizada por la gerencia general.
46. **Robustez.**- Capacidad del procedimiento para proveer resultados analíticos de precisión y exactitud aceptables bajo una variedad de condiciones.
47. **Sensibilidad.**- Una fracción del número total de cultivos positivos o colonias correctamente asignadas en una inspección efectuada.
48. **Sistema de gestión de calidad.**- Estructura organizacional, procedimientos, procesos, recursos, y acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de un producto o servicio para satisfacer los requisitos de calidad.
49. **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.
50. **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.
51. **Sustancia o estándar de referencia secundaria.**- Sustancia cuyas características son asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia primaria.
52. **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.
53. **Unidad(es) de calidad.**- Unidad organizacional, 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, y estar a cargo de una persona o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.
54. **Validación.**- Acción que demuestra, en forma documentada, que un proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce a los resultados previstos.
55. **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.

56.Verificación de desempeño.- Procedimiento de prueba aplicado regularmente a un sistema (ejemplo: sistema de cromatografía líquida) para demostrar consistencia en la respuesta.

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

VII. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

7.1 GESTIÓN E INFRAESTRUCTURA

7.1.1 Organización y gestión

7.1.1.1 El laboratorio o la organización de la cual forma parte, debe estar legalmente autorizada para funcionar y ser legalmente responsable.

7.1.1.2 El laboratorio debe estar organizado y operar de manera que cumpla los requisitos establecidos en el presente Manual.

7.1.1.3 El laboratorio debe:

- a) Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones y para identificar la ocurrencia de desviaciones del sistema de 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:
 - c.1 La información contenida en el Registro Sanitario;
 - c.2 La transferencia de resultados o informes; y
 - c.3 La protección de los datos en los archivos (papel y electrónico).
- d) Definir, con la ayuda de organigramas, la organización y la gestión del laboratorio, su lugar en cualquier organización matriz y las relaciones entre la gerencia, las operaciones técnicas, los servicios de apoyo y el sistema de 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 especiales;
- g) Nombrar sustitutos o personal de reemplazo para el personal gerencial clave y personal científico especializado debidamente entrenados;
- h) Proveer supervisión adecuada al personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas con experiencia en los ensayos y/o métodos, procedimientos de calibración, validación y verificación, así como los

objetivos de los ensayos y la evaluación de los resultados;

- i) Asegurar un flujo adecuado de información entre el personal a todos los niveles. El personal tiene que estar conciente de la relevancia e importancia de sus actividades;
- j) Asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis;
- k) Mantener una relación actualizada de todas las especificaciones y documentos relacionados (en papel o medio electrónico) utilizados en el laboratorio;
- l) Tener procedimientos apropiados de seguridad.
- m) Tener un Director técnico que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;

7.1.1.4 En los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos deberá designarse un responsable químico farmacéutico que además de otras funciones, asuma la responsabilidad del sistema de gestión de calidad.

7.1.1.5 En caso de droguerías que cuenten con área de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos deberá contar con un jefe de control de calidad, en el que recaerá la responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio. El Director técnico de la droguería asume la responsabilidad del sistema de gestión de calidad, el mismo que debe tener acceso directo a los más altos niveles de la gerencia donde se toman decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio.

7.1.1.6 En los laboratorios para el control de calidad de los laboratorios de producción farmacéutica, asume la responsabilidad del sistema de gestión de calidad el jefe de aseguramiento de la calidad, el mismo que debe tener acceso directo a los más altos niveles de la gerencia donde se toman decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio.

7.1.1.7 El laboratorio debe mantener un registro de:

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

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

7.1.2 Sistema de gestión de calidad

7.1.2.1 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 designado. Los elementos de este sistema deben documentarse, por ejemplo en un manual de calidad, para la organización en su conjunto y/o para un laboratorio dentro de la organización.

7.1.2.2 El manual de calidad debe contener como mínimo:

- a) Una declaración de la política de calidad, que incluya por lo menos lo siguiente:
 - a.1 Una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio con respecto al tipo de servicio que proporcionará;
 - a.2 Un compromiso de establecer, implementar y mantener un sistema de gestión de calidad efectivo;
 - a.3 El compromiso de la gerencia del laboratorio con las buenas prácticas profesionales y la calidad del análisis, calibración, validación y verificación;
 - a.4 El compromiso de la gerencia del laboratorio con el cumplimiento del contenido del Manual de Calidad;
 - a.5 El requisito que todo el personal relacionado con las actividades de análisis y calibración dentro del laboratorio se familiarice con la documentación concerniente a la calidad y la implementación de las políticas y procedimientos de su trabajo;
- b) La estructura del laboratorio (organigrama);
- c) Las actividades operacionales y funcionales relacionadas con la calidad, de manera que el alcance y los límites de las responsabilidades estén claramente definidos;
- d) Un diseño de la estructura de la documentación usada en el sistema de 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, nuevo o antiguo;
- i) Una política para auditoría interna y externa;
- j) Una política para implementar y verificar acciones preventivas y correctivas;
- k) Una política para ocuparse de las quejas y reclamos;
- l) Una política para realizar periódicamente revisiones por la gerencia del sistema de 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 uso de sustancias de referencia y materiales de referencia;
- p) Una política para la participación en programas adecuados de ensayos de competencia y ensayos interlaboratorios.
- q) Una política para seleccionar los proveedores de servicios y suministros.

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

- a) Aspectos relacionados al personal, incluyendo calificaciones, capacitaciones, vestimenta e higiene;
- b) Control de cambios;
- c) Auditoría interna;
- d) Atención de quejas y reclamos;
- e) Implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas;
- f) La compra y recepción de materiales (ejemplo: muestras, reactivos);
- g) La adquisición, preparación y control de sustancias de referencia y materiales de referencias ;
- h) El etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materiales;
- i) La calificación de equipos;
- j) La calibración de instrumentos;
- k) Mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos;
- l) Muestreo, si es realizado por el laboratorio, e inspección visual;
- m) El análisis de las muestras indicando la referencia de los métodos y equipos usados;
- n) Resultados atípicos y fuera de especificación;
- o) Validación de procedimientos analíticos;
- p) Limpieza de instalaciones de laboratorio, incluyendo la superficies de las mesas, equipos, puestos de trabajo, salas limpias (salas asépticas) y material de vidrio;
- q) Control de las condiciones ambientales;
- r) Control de las condiciones de almacenamiento;
- s) Eliminación de reactivos y solventes;

t) Medidas de seguridad.

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

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

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

7.1.3 Control de documentos

7.1.3.1 La documentación es una parte esencial del sistema de 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 disponibles, para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos.

7.1.3.2 Los procedimientos deben asegurar que:

- a) Cada documento, ya sea de calidad o técnico, tenga una identificación única, número de versión y fecha de implementación;
- b) Los procedimientos operativos estándar (POE) apropiados y autorizados estén disponibles en los lugares de uso;
- c) Los documentos se mantengan actualizados y revisados según sea requerido;
- d) Cualquier documento obsoleto sea retirado y reemplazado por el documento revisado y autorizado, siendo de aplicación inmediata;
- e) Un documento revisado debe incluir referencias del documento previo;
- f) Los documentos antiguos y los obsoletos se conserven en los archivos para asegurar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos y que todas las copias se destruyan;
- g) Todo el personal debe ser capacitado en los procedimientos operativos estándar (POE) nuevos y revisados;
- h) La documentación de calidad, incluyendo los registros, se conserven como mínimo un año después de la fecha de vencimiento del lote.

7.1.3.3 Un sistema de control de cambios debe estar establecido para informar al

personal los procedimientos nuevos y actualizados. El sistema debe asegurar que:

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

7.1.4 Registros

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

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

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

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

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

7.1.5 Equipos procesadores de datos

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

- a) El programa informático desarrollado por el usuario esté documentado con suficiente detalle y validado o verificado;
- b) Se establezcan e implementen procedimientos para proteger la integridad de los datos. En particular, los datos electrónicos deben estar protegidos contra el acceso no autorizado y debe mantenerse evidencia de cualquier cambio;

- c) Las computadoras y equipos automáticos estén mantenidos para que funcionen correctamente y estén provistos con las condiciones operativas y ambientales necesarias para asegurar la integridad de los datos de ensayo y calibración;
- d) Se establezcan e implementen los procedimientos para realizar, documentar y controlar los cambios de información almacenados en los sistemas computarizados;
- e) Se realice una copia de seguridad de los datos electrónicos a intervalos regulares, de acuerdo a un procedimiento documentado. Los datos copiados deben ser recuperables y almacenados de manera de evitar la pérdida de datos.

7.1.6 Personal

- 7.1.6.1 El laboratorio debe tener suficiente personal con la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesaria para sus funciones asignadas.
- 7.1.6.2 El personal en capacitación debe ser supervisado apropiadamente, y evaluado después de la capacitación. El personal que realiza tareas específicas debe ser calificado apropiadamente en términos de su educación, capacitación, experiencia y/o habilidades demostradas, según se requiera.
- 7.1.6.3 El personal de laboratorio debe ser empleado de manera permanente o por contrato. El laboratorio debe asegurarse que el personal adicional técnico y de apoyo que están bajo contrato sea supervisado y suficientemente competente y que su trabajo esté en conformidad con el sistema de gestión de calidad.
- 7.1.6.4 El laboratorio debe mantener descripciones de cargo vigentes para todo el personal involucrado en los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones. El laboratorio también debe mantener registros de todo el personal técnico, describiendo sus áreas de competencia, entrenamiento y experiencia.
- 7.1.6.5 El Director técnico de los laboratorios que se dedican exclusivamente al control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios para el control de calidad de productos farmacéuticos y droguerías que cuenten con área de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos, deben asegurar la competencia de todas las personas que operan equipos específicos, instrumentos u otros dispositivos, y que realizan ensayos y/o calibraciones, validaciones o verificaciones. Además sus obligaciones incluyen tanto la evaluación de resultados como la firma de los informes de análisis y certificados de análisis.
- 7.1.6.6 Son responsables del contenido de los certificados de análisis e informes de análisis, el Director Técnico de los laboratorios que se dedican exclusivamente al control de calidad de productos farmacéuticos, el jefe de control de calidad en los laboratorios de producción farmacéutica y el jefe de control de calidad de las droguerías que cuenten con área de laboratorio para el control de calidad, quienes deben tener calificaciones apropiadas para el puesto, con experiencia en análisis de medicamentos y gestión de laboratorio, asimismo son responsables de asegurar que:
 - a) Todos los miembros clave del personal del laboratorio tengan la competencia necesaria para las funciones requeridas y sus calificaciones reflejen sus responsabilidades;

- b) Se revise periódicamente el desempeño del personal existente y los procedimientos de capacitación;

7.1.6.7 El Director técnico de los laboratorios que se dedican exclusivamente al control de calidad de productos farmacéuticos, laboratorios de producción farmacéutica y droguerías que cuenten con área de laboratorio para el control de calidad de productos farmacéuticos, son responsables de asegurar que:

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

7.1.6.8 Los analistas deben ser graduados en química farmacéutica o química analítica o 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;

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

7.1.7 Instalaciones

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

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

7.1.7.3 Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, tienen que ser apropiadas para las funciones y operaciones que se efectúen. El laboratorio debe asegurar que las condiciones ambientales sean revisadas, controladas y documentadas y que no invaliden los resultados o afecten en forma adversa la calidad de las mediciones.

7.1.7.4 Deben tomarse precauciones especiales y, si fuera necesario, debe existir una unidad separada y dedicada o equipo (ejemplo: aislador, mesa de trabajo con flujo laminar) para manejar, pesar y manipular sustancias altamente tóxicas, incluyendo sustancias genotóxicas. Se deben establecer procedimientos que eviten la exposición y contaminación.

- 7.1.7.5 Las instalaciones para el archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos. El diseño y las condiciones de los archivos deben proteger los documentos del deterioro. El acceso debe estar restringido al personal designado.
- 7.1.7.6 Deben contar con procedimientos para la eliminación segura de los distintos tipos de residuos incluyendo desechos tóxicos (químicos y biológicos), reactivos, muestras, solventes y filtros de aire.
- 7.1.7.7 Si se incluyen ensayos biológicos en vivo (ejemplo: el ensayo de pirógenos en conejos) en el alcance de las actividades del laboratorio, las instalaciones para animales deben estar aisladas de las otras áreas del laboratorio con entrada y sistema de aire separados. Se debe aplicar la normatividad vigente.

Instalaciones de almacenamiento del laboratorio

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

7.1.8 Equipos, instrumentos y otros dispositivos

- 7.1.8.1 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados, y contar con mantenimiento según sea requerido por las operaciones que se lleven a cabo.
- 7.1.8.2 El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones,

validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de muestras, el procesamiento y análisis de datos de los ensayos y/o calibración). Lista referencial Anexo N° 1.

7.1.8.3 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos y las especificaciones del laboratorio, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente.

7.1.9 Contratos

7.1.9.1 Adquisición de servicios y suministros

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

7.1.9.2 Subcontratos de los ensayos

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

7.2 MATERIALES, EQUIPOS, INSTRUMENTOS Y OTROS DISPOSITIVOS

7.2.1 Reactivos

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

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

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

- a) La responsabilidad de esta tarea debe estar especificada en la descripción del cargo de la persona designada;

- b) Los procedimientos a seguir deben estar en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros textos reconocidos. Se deben conservar los registros de la preparación y estandarización de soluciones volumétricas.

7.2.1.4 Las etiquetas de todos los reactivos deben especificar claramente:

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

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

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

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

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

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

7.2.1.7 En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:

- a) Cuando sea posible, deben transportarse en los envases originales;
- b) Cuando sea necesario fraccionarlos, se deben usar recipientes limpios y etiquetados manteniendo la información original y registro de la fecha trasvase.

7.2.1.8 Inspección Visual

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

7.2.1.9 Agua

- a) El agua es considerada como un reactivo. Debe usarse el grado apropiado para un ensayo específico, según se describe en las farmacopeas u otras obras oficiales.
- b) Se deben tomar precauciones para evitar la contaminación durante su

suministro, almacenamiento y distribución.

- c) La calidad del agua debe ser verificada regularmente para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con las especificaciones establecidas.

7.2.1.10 Almacenamiento

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

7.2.2 Sustancias de referencia y materiales de referencia

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

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

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

7.2.2.3 Registro y etiquetado

- a) Se debe asignar un número o código de identificación a todas las sustancias de referencia, excepto para sustancias de referencia farmacopeica.
- b) Para cada nuevo lote se debe asignar un nuevo número o código de identificación.
- c) Este número o código debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.
- d) El número o código de identificación de la sustancia de referencia debe ser registrado en la hoja de trabajo analítico.
- e) El registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:
 - e.1 El número o código de identificación de la sustancia o el material;
 - e.2 Una descripción precisa de la sustancia o el material;
 - e.3 El proveedor;
 - e.4 La fecha de recepción;
 - e.5 La designación del lote u otro código de identificación del fabricante;

- e.6 El uso previsto de la sustancia o el material cuando corresponda (ejemplo: como una sustancia de referencia para el infrarrojo);
 - e.7 La ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
 - e.8 Cualquier información adicional necesaria (ejemplo: resultados de inspecciones visuales);
 - e.9 La fecha de vencimiento o de reanálisis;
 - e.10 Un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica y/o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez);
 - e.11 En el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis.
- f) Una persona debe ser nombrada responsable de las sustancias de referencia y los materiales de referencia.
 - g) Se debe mantener un archivo con toda la información sobre las características de cada sustancia de referencia, incluyendo las hojas con datos de seguridad.
 - h) Para sustancias de referencia secundarias, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos realizados frente a un estándar de referencia primario para establecer como sustancias de referencia secundaria, y la fecha de vencimiento o fecha de reanálisis; éstos deben estar firmados por el analista responsable.

7.2.2.4 Reanálisis

- a) Todas las sustancias de referencia secundaria u obtenida externamente deben ser reanalizadas a intervalos regulares para asegurar que no ha ocurrido deterioro. El intervalo de reanálisis depende de un número de factores, incluyendo estabilidad de la sustancia, condiciones de almacenamiento empleadas, tipo de envase y frecuencia de uso.
- b) Los resultados de estos análisis deben ser registrados y firmados por el analista responsable.
- c) En el caso que los resultados del reanálisis de una sustancia de referencia no cumplan con las especificaciones, debe llevarse a cabo una revisión retrospectiva de los ensayos realizados usando dicha sustancia de referencia, aplicando análisis de riesgo para la evaluación de los resultados de la revisión retrospectiva y la consideración de posibles acciones correctivas.
- d) Las sustancias de referencia farmacopeicas son regularmente verificadas por medio de catálogos o sitios web.

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

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

- 7.2.3.2 Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ejemplo: material de vidrio volumétrico y dispensadores automáticos) que requieran calibración deben ser etiquetados, codificados o identificados para indicar el estado de calibración y la fecha de próxima calibración.
- 7.2.3.3 Los equipos del laboratorio deben someterse a calificaciones de diseño, instalación, operativa y de desempeño. Dependiendo de la función y operación del instrumento, la calificación del diseño de un instrumento estándar disponible comercialmente puede ser omitida, ya que las calificaciones por instalación, operación y desempeño pueden ser consideradas como indicadores del diseño.
- 7.2.3.4 El desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados, de acuerdo al programa establecido por el laboratorio.
- 7.2.3.5 Los instrumentos de medición deben calibrarse de acuerdo al programa establecido por el laboratorio.
- 7.2.3.6 Sólo personal autorizado debe operar los equipos, instrumentos y dispositivos, y disponer de procedimientos operativos estándar (POE) actualizados sobre el uso, mantenimiento, verificación, calificación y calibración de equipos, instrumentos y dispositivos, además de un programa de verificación y/o calibración. Considerando las recomendaciones del proveedor.
- 7.2.3.7 Deben mantenerse registros de cada equipo para realizar ensayos, verificación y/o calibración. Los registros deben incluir, por lo menos, lo siguiente:
- a) La identidad del equipo;
 - b) El nombre del fabricante, y el modelo del equipo, número de serie, u otra identificación única;
 - c) La ubicación actual, donde corresponda;
 - d) El manual de uso del fabricante del equipo, cuando este disponible;
 - e) Las fechas, resultados y copias de los registros, verificaciones y certificados de todas las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha de la próxima calificación, verificación y/o calibración;
 - f) El mantenimiento efectuado hasta la fecha y el programa de mantenimiento;
 - g) La historia de cualquier avería, mal funcionamiento, modificación o reparación. También se recomienda conservar los registros y observaciones adicionales hechas durante el tiempo en que fueron usados los equipos, instrumentos o dispositivos.
- 7.2.3.8 Los procedimientos deben incluir las instrucciones para la manipulación, transporte y almacenamiento seguro del equipo. Al reinstalarlo, se requiere una recalificación del equipo para asegurar que funcione apropiadamente.
- 7.2.3.9 Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, que hayan sido sometidos a sobrecarga o mala manipulación, que entreguen resultados dudosos o que hayan demostrado ser defectuosos o fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio y claramente etiquetados o marcados. No deben ser usados hasta que hayan sido reparados y recalificados.

7.2.3.10 Cuando los equipos, instrumentos u otros dispositivos están fuera del control directo del laboratorio por un cierto período o han sido sometidos a reparaciones mayores, el laboratorio debe recalificar el equipo para asegurar que sea adecuado para el uso.

7.2.4 Trazabilidad

7.2.4.1 El resultado de un análisis debe ser trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada.

7.2.4.2 Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y a unidades del Sistema Internacional (trazabilidad metrológica).

7.3 PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO

7.3.1 Ingreso de muestras

7.3.1.1 Si el laboratorio es responsable del muestreo de sustancias, materiales o productos para ensayos:

- a) Debe tener un procedimiento de muestreo a disposición de todos los analistas y técnicos que trabajan en el laboratorio;
- b) El procedimiento indica que:
 - b.1 Las muestras deben ser representativas de los lotes de los que fueron tomados;
 - b.2 El muestreo debe ser llevado a cabo de manera de evitar la contaminación o la confusión del material a muestrear.
- c) Deben registrarse todos los datos pertinentes relacionados al muestreo.

7.3.1.2 La muestra debe ser tomada y dividida en tres porciones aproximadamente iguales, para el envío al laboratorio:

- a) Una para los análisis solicitados;
- b) La segunda para la confirmación de los análisis, si es necesario;
- c) La tercera para la contramuestra en caso de dirimencia.

7.3.2 Solicitud de análisis

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

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

- a) El nombre de la empresa, institución o de quién 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, concentración o contenido, el fabricante, el número de lote y el número de Registro Sanitario;
- e) El tamaño de la muestra;
- f) El motivo de la solicitud de análisis;
- g) La fecha en la cual se tomó la muestra;
- h) El tamaño del lote del cual fue tomado, cuando corresponda;
- i) La fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o fecha de reanálisis para las materias primas;
- j) Las especificaciones establecidas del material;
- k) Un registro de cualquier comentario adicional (por ejemplo, discrepancias encontradas o peligro asociado); y
- l) Las condiciones de almacenamiento.

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

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

7.3.3 Registro y etiquetado

- a) Se debe asignar un número de registro a todas las muestras recién ingresadas y los documentos que las acompañan. Se deben asignar números distintos de registro a solicitudes por ingreso.
- b) Debe adherirse una etiqueta que lleva el número de registro sobre cada envase de la muestra. Se debe tener cuidado y evitar cubrir otras leyendas o inscripciones.
- c) Se debe mantener un registro, en el cual se debe consignar la siguiente información:
 - c.1 El número de registro de la muestra;
 - c.2 La fecha de recepción; y
 - c.3 El área específica a la cual se remitió la muestra.

7.3.4 Inspección visual de la muestra ingresada

La muestra recibida debe ser revisada inmediatamente por el personal del laboratorio para asegurar que el etiquetado esté en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Los hallazgos deben ser registrados, fechados y firmados. Si se encuentran discrepancias, o si la muestra

está obviamente dañada, el hecho debe ser registrado sin demora en el formulario de solicitud de análisis. Cualquier consulta debe ser inmediatamente referida al proveedor de la muestra.

7.3.5 Almacenamiento

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

7.3.6 Asignación para análisis

- 7.3.6.1 El área a la cual se envía la muestra para análisis es determinada por la persona responsable.
- 7.3.6.2 El análisis de la muestra no debe comenzar antes de recibir la solicitud de análisis pertinente.
- 7.3.6.3 La muestra debe ser almacenada en condiciones especificadas para dicha muestra hasta que toda la documentación haya sido recibida.
- 7.3.6.4 A menos que se use un sistema computarizado, las copias de toda la documentación deben acompañar a cada muestra numerada cuando es enviada al área específica.

7.3.7 Hoja de trabajo analítico

- 7.3.7.1 La hoja de trabajo analítico es un documento interno para ser usado por el analista para registrar información acerca de la muestra, referencia del procedimiento utilizado para el ensayo, cálculos y los resultados de los análisis. Debe ser complementada con los datos originales obtenidos en el análisis.
- 7.3.7.2 La hoja de trabajo analítico debe contener evidencia documentada:
 - a) Para confirmar que la muestra que se analiza esté en conformidad con los requerimientos;
 - b) Para respaldar un resultado fuera de especificación.
- 7.3.7.3 Uso
 - a) Se debe usar una hoja de trabajo analítico separada para cada muestra o grupo de muestras numeradas.
 - b) Las hojas de trabajo analítico de diferentes áreas relacionadas con la misma muestra se deben compilar.
- 7.3.7.4 Contenido
 - a) La hoja de trabajo analítico debe suministrar la siguiente información:
 - a.1 El número de registro de la muestra;
 - a.2 Número de página, incluyendo el número total de páginas y datos originales;
 - a.3 La fecha de solicitud de análisis;

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

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

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

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

7.3.8 Selección de las especificaciones a ser usadas

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

- a) La especificación contenida en el Registro Sanitario del producto puede ser solicitada al titular del Registro Sanitario y verificada por el laboratorio;
- b) Cualquier procedimiento empleado debe ser validado por el laboratorio.

7.3.8.2 Para especificaciones oficiales debe disponerse de la versión vigente de la

farmacopea de referencia.

7.3.9 Archivo

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

7.4 VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

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

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

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

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

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

Tabla N° 1

Parámetro de desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Análisis Cuantitativo	Pruebas de límite		
Exactitud	SI	SI	*	SI**	NO

Parámetro de desempeño		Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
Precisión	Repetibilidad	SI	SI	NO	SI	NO
	Precisión intermedia	SI [#]	SI [#]	NO	SI [#]	NO
Especificidad		SI	SI	SI	SI ^{**}	SI
Límite de detección		NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación		NO	SI	NO	*	NO
Linealidad		SI	SI	NO	SI ^{**}	NO
Intervalo		SI	SI	*	*	NO
<p>* Puede ser requerido dependiendo de la naturaleza del método. ** Puede no ser necesaria en algunos casos. # En casos donde la reproducibilidad ha sido realizada, la precisión intermedia no es necesaria.</p>						

- 7.4.5 Se considera que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto como se establece en la monografía. Sin embargo, el laboratorio debe también 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 /principio activo, las impurezas que aparecen a partir de una nueva ruta de síntesis estén diferenciadas adecuadamente. Si el método farmacopeico se adapta para otro uso, debe validarse para tal uso y así demostrar que es apto para el mismo.

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

Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, las pruebas apropiadas de aptitud del sistema deben ser realizadas a lo largo de la secuencia para demostrar que el desempeño del procedimiento es satisfactorio.

- 7.4.6 Un cambio importante en el procedimiento analítico, o en la composición del producto analizado, o en la síntesis del ingrediente farmacéutico activo/ principio activo, requerirá revalidación del procedimiento analítico.
- 7.4.7 No se requieren verificaciones para métodos farmacopeicos básicos tales como: (pero no limitados a) pH, pérdida por secado y métodos de química húmeda.

7.5 ENSAYOS

- 7.5.1 La muestra debe ser analizada de acuerdo al plan de trabajo del laboratorio después de completar los procedimientos preliminares. Si esto no es factible, debe registrarse las razones y almacenarse la muestra en un lugar adecuado de acceso restringido.

- 7.5.2 Cuando algunos ensayos específicos requeridos se realicen en otro laboratorio subcontratado, la persona responsable debe preparar la solicitud y transferir el número requerido de unidades de la muestra, asignándoles a cada una de las unidades un número de registro (envase inmediato). Los resultados de ensayos realizados por subcontratistas, deben ser identificados como tales.
- 7.5.3 Los procedimientos de ensayo deben describirse en detalle y proporcionar información suficiente para permitir a analistas capacitados realizar el análisis de manera confiable.

7.6 EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS

- 7.6.1 Los resultados de los ensayos deben ser revisados y, cuando corresponda, evaluados estadísticamente para determinar si son consistentes y si cumplen con las especificaciones establecidas. Siempre que se obtengan resultados atípicos estos deben ser investigados.
- 7.6.2 Cuando un resultado dudoso (sospecha de resultado fuera de especificación) ha sido identificado, el supervisor con el analista debe realizar una revisión de los distintos procedimientos aplicados durante el proceso de ensayo, antes de permitir el reanálisis. Deben seguirse los siguientes pasos:
- a) Confirmar con el analista que los procedimientos apropiados fueron aplicados y seguidos correctamente;
 - b) Analizar los datos obtenidos para identificar las posibles discrepancias;
 - c) Verificar todos los cálculos;
 - d) Verificar que los equipos usados fueron calificados y calibrados y las pruebas de aptitud del sistema fueron realizadas y conformes;
 - e) Asegurar que fueron usados los reactivos, solventes y sustancias de referencia apropiados;
 - f) Confirmar que fue usado el material de vidrio correcto;
 - g) Asegurar que las preparaciones originales de la muestra no se desechen hasta que se complete la investigación.
- 7.6.3 La identificación de un error que causó un resultado dudoso invalida el resultado y debe necesariamente realizarse el reanálisis de la muestra. A veces el resultado de la investigación no es concluyente sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada en cuyo caso un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista competente y experimentado en el procedimiento de ensayo. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación.
- 7.6.4 Debe existir un procedimiento operativo estándar (POE) para la realización de una investigación de un resultado fuera de especificación del ensayo. El POE debe proporcionar una guía clara del número de reanálisis permitidos (basándose en principios estadísticos sólidos). Todas las investigaciones y sus conclusiones deben ser registradas. En el caso de un error, cualquier acción correctiva tomada y cualquier medida preventiva adoptada debe ser registrada e implementada.

7.7 INFORME DE ANÁLISIS

- 7.7.1 El informe de análisis es una recopilación de los resultados y establece las conclusiones del análisis de una muestra. Debe ser:

- a) Emitido por el laboratorio;
 - b) Basado en la hoja de trabajo analítico.
- 7.7.2 Cualquier modificación al informe de análisis original requiere la emisión de un nuevo documento corregido.
- 7.7.3 Los límites de contenido farmacopeicos se fijan teniendo en cuenta la incertidumbre de la medición, 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 la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios 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.
- 7.7.4 La incertidumbre de la medición se puede estimar de diferentes formas, tales como:
- a) Mediante la identificación, análisis y cuantificación de cada componente de incertidumbre (enfoque de abajo hacia arriba);
 - b) A partir de los datos de validación y gráficos de control;
 - c) A partir de los datos obtenidos de ensayos de competencia o ensayos colaborativos (enfoque de arriba hacia abajo).
- 7.7.5 El informe de análisis debe proporcionar la siguiente información:
- a) El número de informe del análisis del laboratorio;
 - b) El número de registro de la muestra del laboratorio;
 - c) El nombre del fabricante, del laboratorio de re-acondicionado y/o droguería, según corresponda;
 - d) El nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
 - e) El nombre y dirección del solicitante del análisis;
 - f) El nombre, descripción y número de lote de la muestra, cuando corresponda;
 - g) Una descripción de los antecedentes y el propósito del análisis;
 - h) La fecha en la cual se recibió la muestra;
 - i) La fecha cuando fue(fueron) completado(s) el(los) ensayo(s);
 - j) La fecha de vencimiento o fecha de reanálisis, según corresponda;
 - k) Las especificaciones y referencia de los procedimientos empleados para analizar la muestra;
 - l) Los resultados de todos los ensayos realizados, o los resultados con la

desviación estándar de todos los ensayos realizados (si corresponde);

- m) Conclusión sobre si la muestra cumple o no con los límites de las especificaciones establecidas;
- n) La firma del Jefe de Control de Calidad (en los laboratorios de productos farmacéuticos), o del encargado de sistema de gestión de calidad (en los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos), o del jefe de control de calidad (en caso de droguerías que cuenten con área de laboratorio de control de calidad);
- o) La firma del Director técnico;
- p) Una declaración que indique que el informe de análisis, o cualquier parte del mismo, no puede ser reproducido sin la autorización del laboratorio.

7.8 CERTIFICADO DE ANÁLISIS

Se prepara un certificado de análisis para cada lote de una sustancia o producto, el que debe contener la información descrita en el numeral 7.7 del presente Manual.

7.9 CONTRAMUESTRAS

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

7.10 SEGURIDAD

7.10.1 Reglas generales

- 7.10.1.1 Para cada miembro del personal deben estar disponibles las instrucciones generales y específicas de seguridad que reflejen el riesgo identificado, y deben complementarse con regularidad según corresponda (ejemplo: con material escrito, exhibición de carteles, material audiovisual y seminarios ocasionales).
- 7.10.1.2 Se debe diseñar y establecer un programa de seguridad que debe contener evaluaciones de los riesgos presentes (químicos, físicos, biológicos), medidas de protección, además de los aspectos relativos a:
 - a) Planes de emergencia;
 - b) Planes de contingencia;
 - c) Planes de aviso;
 - d) Programa de inspecciones de seguridad.
- 7.10.1.3 Las reglas generales para el trabajo seguro, en conformidad con las regulaciones nacionales y los procedimientos operativos estándar (POE), incluyen los siguientes requisitos:

- a) Debe estar prohibido fumar, comer y beber en el laboratorio;
 - b) Las hojas con datos de seguridad deben estar disponibles para el personal antes de realizar los análisis;
 - c) El personal debe estar familiarizado con el uso de equipos contra incendios, 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 de sustancias altamente sensibilizantes, infecciosas o volátiles, según corresponda;
 - f) Las muestras altamente tóxicas y/o genotóxicas deben ser manejadas en una instalación diseñada especialmente para evitar el riesgo de contaminación;
 - g) Todos los envases de sustancias químicas deben estar completamente etiquetados e incluir advertencias destacadas (ejemplo, "inflamable", "radioactivo"), según corresponda;
 - h) Los cables y equipos eléctricos, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
 - i) Se debe contar con procedimientos de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos y el personal debe estar familiarizado con la identificación por color;
 - j) Se debe evitar que un individuo trabaje solo en el laboratorio;
 - k) Contar con materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados en caso de emergencia y uso de antídotos.
 - l) Deben contar con procedimientos de medidas adecuadas a tomar en caso de derrames.
- 7.10.1.4 Se debe disponer de ropa protectora, incluyendo protectores de ojos, máscaras y guantes. Debe instalarse duchas de seguridad. Se deben usar bulbos de succión de goma y sifones. El personal debe estar instruido en el manejo seguro del material de vidrio, reactivos corrosivos y solventes, y particularmente en el uso de envases de seguridad o canastillas para evitar el derrame del contenido de los envases. Se deben proveer de las advertencias, precauciones e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas, cuando se manejen reactivos específicos (ejemplo: acetona), productos inflamables, agentes oxidantes o radioactivos, y especialmente productos biológicos tales como agentes infecciosos. Se deben usar solventes exentos de peróxidos. El personal debe tener conocimiento de los métodos para la eliminación segura de productos corrosivos o peligrosos por neutralización o desactivación y de la necesidad de la eliminación, segura del mercurio y sus sales.
- 7.10.1.5 Los productos tóxicos o peligrosos deben ser individualizados y etiquetados apropiadamente, pero no debe asumirse que los otros productos químicos y biológicos son seguros. Se debe evitar el contacto innecesario con los reactivos, especialmente solventes y sus vapores. El uso de productos carcinógenos y mutágenos como reactivos debe ser limitado o totalmente

excluido si es requerido por las regulaciones nacionales. El remplazo de solventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos o la reducción de su uso debe ser siempre el objetivo, en particular cuando se desarrollan nuevas técnicas.

VIII. RESPONSABILIDADES

- 8.1 La Autoridad Nacional de Salud y la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), es responsable de verificar en los laboratorios de productos farmacéuticos, en los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos y en las droguerías que cuentan con laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos, el cumplimiento de las disposiciones contenidas en el presente Manual.
- 8.2 Los laboratorios de productos farmacéuticos, los laboratorios que se dedican exclusivamente al análisis de control de calidad de productos farmacéuticos y las droguerías que cuentan con laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos, son responsables de la aplicación del presente Manual en lo que les corresponda.

IX. DISPOSICIÓN FINAL

Los laboratorios de control de calidad que realicen ensayos microbiológicos, además, deberán cumplir con lo dispuesto en los Anexos N° 2 y 3 del presente Manual.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Documento Técnico N° 6 de la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica basado en el Informe N° 44, Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 957, elaborada por el Comité de expertos en Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.
- Anexo 2 de la Serie de Informes Técnicos de la OMS N° 961, WHO Good Practices for Pharmaceutical Microbiology Laboratories.
- International Standard ISO 7218 Third edition 2007-08-15, Microbiology of food and animal feeding stuffs - General requirements and guidance for microbiological examinations.
- The US Pharmacopeia, 34th ed. General information, Rockville, MD, 2011.
- The US Pharmacopeia, 34th ed. General chapters: <1117> Microbiological Best Laboratory Practices. Rockville, MD, 2011.
- The US Pharmacopeia, 34th ed. General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2011.
- International Organization for Standardization. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. ISO/IEC 17025:2005.

XI. ANEXOS

Anexo N° 1: Equipamiento para un Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos.

Anexo N° 2: Laboratorio de Microbiología.

Anexo N° 3: Clasificación de Áreas para los Ensayos Microbiológicos.

ANEXO N° 1

**EQUIPAMIENTO PARA UN LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

(Referencial según análisis a realizar)

EQUIPOS E INSTRUMENTOS PRINCIPALES

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

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

ÍTEMES OPCIONALES

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

EQUIPO PARA EL AREA DE MICROBIOLOGÍA

Autoclaves

Baño de agua (controlado por termostato)

Cabina de flujo de aire laminar

Centrífuga

Congelador

Contador de colonias

Embudos de filtración directa para pruebas de esterilidad

Espectrofotómetro ultravioleta/visible

Horno de esterilización de aire caliente

Incubadoras

Jarra de vidrio anaeróbica

Máquina lavadora de material de vidrio de laboratorio

Medidor de pH

Microscopios

Refrigerador

ANEXO N° 2

LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

1. GENERALIDADES

Los laboratorios de microbiología pueden realizar los siguientes ensayos:

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

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

2. PERSONAL

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

3. INSTALACIONES Y CONDICIONES AMBIENTALES

3.1 Instalaciones

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

para los ensayos microbiológicos que se realiza en el laboratorio, separadas de las zonas de producción.

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

3.2 Monitoreo ambiental en el laboratorio

El Laboratorio debe contar con un programa de monitoreo ambiental que incluya temperatura, diferenciales de presión, control de superficies, además contar con los límites de alerta y con los límites de acción definidos. Debe realizarse la evaluación de la tendencia de los resultados del monitoreo ambiental.

3.3 Limpieza, desinfección e higiene

- 3.3.1 Se debe contar con un programa documentado de limpieza y desinfección. Cuando sea relevante se deben considerar los resultados del monitoreo de las condiciones ambientales.

- 3.3.2 Deben contar con procedimientos que contemplen las medidas adecuadas a tomar en caso de derrames (reactivos, medios de cultivo, líquidos en general).
- 3.3.3 Se debe disponer de instalaciones adecuadas para lavado de manos y desinfección de manos.

3.4 Instalaciones para los ensayos de esterilidad

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

diferentes zonas.

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

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

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

5. VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS DE ENSAYO

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

4.9 Los métodos de recuperación microbiana deben estar validados.

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

5. EQUIPOS

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

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

5.1 Mantenimiento

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

5.2 Calificación

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

5.3 Calibración y verificación del desempeño

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

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

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

5.4 Instrumentos de medición de temperatura

5.4.1 El laboratorio debe contar con termómetros, termocuplas u otros dispositivos de medición y control de temperatura calibrados en baños de agua, incubadoras, autoclaves, debiendo contar con certificados de trazabilidad a un patrón de referencia.

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

5.5 Autoclaves y preparación de medios

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

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

5.6 Equipamiento volumétrico y otros

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

Donde la humedad es importante para el resultado de la prueba, los higrómetros deben estar calibrados, y la calibración debe ser trazable a estándares nacionales o internacionales. Cronómetros, incluyendo el cronómetro de la autoclave, se deben verificar mediante un temporizador calibrado o señal horaria nacional. Cuando se utilizan centrifugas en los procedimientos de ensayo, se debe hacer una evaluación de las rotaciones por minuto (rpm) .Cuando sea crítico, la centrifuga debe ser calibrada.

6. REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO

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

6.1 Reactivos

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

6.2 Medios

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

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

7. CULTIVOS DE REFERENCIA

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

documentada que las cepas de referencia y subcultivos no han sufrido cambio en sus propiedades.

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

8. MUESTREO

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

9. IDENTIFICACIÓN Y MANIPULACIÓN DE LA MUESTRA

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

9.5 El submuestreo por el laboratorio inmediatamente antes del análisis puede ser requerido como parte del método de ensayo. Puede ser conveniente que se lleve a cabo de acuerdo a normas nacionales o internacionales, cuando existan, o por métodos internos validados. Los procedimientos de submuestreo deben ser diseñados para tomar una muestra representativa.

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

10. MANEJO DE DESECHOS

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

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

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

12. MÉTODOS DE ENSAYO

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

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

13. REPORTE DE RESULTADOS

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

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

ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE ÁREAS PARA LOS ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

Las áreas están diseñadas según la siguiente calificación:

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

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