

# AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS  
MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,  
SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmec.sld.cu](mailto:ambitor@cecmec.sld.cu)

16/07/2012 AÑO XII

NÚMERO 162 - 2012  
ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 102/2012. Regulación No. 37/2012. Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos.

REPÚBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS  
MÉDICOS

## RESOLUCIÓN No. 102/2012

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

**POR CUANTO:** Teniendo en cuenta el conocimiento científico alcanzado por la Industria Médico – Farmacéutica y Biotecnológica que ha generado el desarrollo de los laboratorios de control de medicamentos y de los métodos de ensayo en función del incremento de los estándares de calidad de los productos farmacéuticos así como los elementos novedosos incorporados por la Organización Mundial de la Salud en el Anexo 1 de la Serie de Informes Técnicos 957 en correspondencia con la Norma ISO NC-ISO-IEC 17025: de la Organización Internacional de Normalización (ISO), resulta

necesario la actualización de la Regulación 37-2004 “Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos “

**POR TANTO:** En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

## RESUELVO

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor las “Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos”, que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma

**SEGUNDO:** Esta Resolución surtirá efectos legales a los tres meses de su aprobación y deroga todas las disposiciones que se opongan a lo aquí dispuesto.

**TERCERO:** El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

**NOTIFÍQUESE a,** Todas las empresas involucradas total o parcialmente en la fabricación de productos farmacéuticos.

**ARCHÍVESE,** la presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

**PUBLÍQUESE,** en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento

DADA en La Habana a los 26 días del mes de junio del año 2012.  
“Año 54 de la Revolución”

**Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ**  
Director General

1	Generalidades	2
2	Definiciones	2
3	Organización y Gestión	4
4	Sistema Gestión de la Calidad	5
5	Personal	6
6	Instalaciones y locales	7
6.1	Requisitos generales	7
6.2	Requisitos específicos para cada tipo de laboratorio	7
6.2.1	Instalaciones (Laboratorio para ensayos Físicos, Químicos, Físico-Químicos y Bioquímicos)	7
6.2.2	Instalaciones Laboratorio Microbiológico	8
6.2.3	Instalaciones para ensayos biológicos	8
6.3	Almacenes	9
7	Documentos y Control de Documentos	9
8	Registros	10
9	Equipos procesadores de Datos	10
10	Equipos e instrumentos de medición	10
11	Trazabilidad	11
12	Contratos	11
12.1	Adquisición de servicios y suministros	11
12.2	Subcontratación de ensayos	11
13	Reactivos, soluciones, medios de cultivos, suspensiones celulares y animales	11
14	Muestras de ensayos	13
14.1	Muestreo	13
14.2	Recepción de muestras	13
14.3	Laboratorios que realizan investigación de muestras	14
14.4	Almacenamiento	14
15	Muestras de Referencias	14
16	Métodos de ensayos	15
17	Validación de métodos analíticos	15
18	Evaluación de métodos de ensayos	16
19	Registros de ensayos analíticos	17
20	Selección especificaciones de calidad	17
21	Informe de los resultados	17
22	Certificado de análisis	18
23	Seguridad integral	18
24	Bibliografía	18

### Generalidades:

La verificación de los requisitos de calidad es la función esencial de los Laboratorios de Control durante la fabricación de medicamentos. La elaboración de una Regulación de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos (BPLCM) posibilita la armonización de los procedimientos técnicos y de calidad de los Laboratorios de Control de Medicamentos, así como la incorporación coherente de estos a los Sistemas de Gestión de la Calidad.

1.2 Esta Regulación de BPLCM tiene como objetivo principal proveer pautas o requisitos para alcanzar el adecuado desempeño de los Laboratorios para el Control de Medicamentos, con vistas a garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de materias primas farmacéuticas,

productos intermedios, productos terminados y material de envase, y contribuir a la reducción de los riesgos asociados a la fabricación de estos productos.

1.3 El presente documento es aplicable a todos los Laboratorios para el Control de Medicamentos, incluyendo los Laboratorios de Control de Procesos para implementar el sistema de Gestión de la Calidad para demostrar la confiabilidad de los resultados de ensayos obtenidos. Se incluyen aspectos de la ISO/IEC 17025: 2006. De igual modo puede ser utilizado como complemento de la Regulación "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". Los requisitos de esta Regulación pueden ser aplicables a laboratorios de investigación que participen en el desarrollo de medicamentos.

### 2. Definiciones

**Acción correctiva:** Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada o de otra situación indeseable.

**Acción preventiva:** Acción tomada para prevenir la aparición o recurrencia de una no conformidad u otra situación indeseable.

**Área limpia:** Local o serie de locales con definido control ambiental de la contaminación por partículas viables y no viables, diseñado, construido y usado con el objetivo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes.

**Auditoría:** Examen sistemático e independiente con el fin de determinar si las actividades y los resultados relativos a la calidad satisfacen las disposiciones preestablecidas y si estas disposiciones son aplicadas de forma efectiva y son apropiadas para alcanzar los objetivos.

**Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM:** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los Laboratorios de Control de Medicamentos sean confiables.

**Calibración:** Un conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada), registro y control, o los valores representados por una medición de material con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Deben establecerse los límites de aceptación de los resultados de la medición (1)

**Calificación de equipos** Acción de probar y documentar que cualquier equipo analítico cumple con las especificaciones requeridas y funciona adecuadamente para su uso previsto.

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

**Calificación del desempeño:** Verificación documentada de que un equipo analítico opera consistentemente y da reproducibilidad dentro de los parámetros y especificaciones definidas durante períodos prolongados.

**Calificación del diseño:** Verificación documentada de actividades que definen las especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento y criterios para la selección del vendedor, basándose en el uso previsto del equipo o instrumento.

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

**Cepas de Referencia:** microorganismos definidos por lo menos a nivel de género y especie, catalogados y descritos según sus características y preferiblemente de origen conocido [ISO 11133-1:2000]. Normalmente obtenidos de una colección nacional o internacional reconocida.

**Cepas de reserva:** Cepas idénticas obtenidas mediante un único subcultivo de una cepa de referencia. [ISO 11133-1:2000]

**Cepas de trabajo:** Subcultivo primario obtenido de una cepa de reserva. [ISO 11133-1:2000]

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

**Control de cambios:** Sistema que permite reducir los riesgos que pueden afectar la calidad del producto a través de un proceso de notificación formal al personal involucrado del cambio propuesto, antes de su implementación.

**Desviación:** Parámetro del proceso o del ensayo que se aparta del procedimiento establecido.

**Ensayo/prueba:** Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

**Ensayo de aptitud del sistema:** Un ensayo que se realiza para asegurar que el procedimiento analítico cumple con los criterios de aceptación que se establecieron durante la validación del procedimiento. Este ensayo se realiza antes de comenzar el procedimiento analítico y se repite regularmente, según corresponda, a lo largo del ensayo para asegurar que el desempeño del sistema es aceptable en el momento del ensayo.

**Especificación:** Documento que describe detalladamente los requisitos de calidad que deben reunir las materias primas, productos, materiales y servicios. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

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

- ayudar al procesamiento del sistema de liberación del fármaco durante su fabricación;
- proteger, mantener o aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por parte del paciente;
- ayudar a la identificación del producto farmacéutico; o

— mejorar cualquier otro atributo general de seguridad y eficacia del producto farmacéutico durante su almacenamiento o uso.

**Incertidumbre de la medición:** Parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de valores cuantitativos que se atribuyen a un mensurando (análito), basándose en la información usada.

**Informe de análisis:** Un informe de análisis incluye por lo general una descripción del (de los) procedimiento empleado, los resultados de los análisis, la discusión y las conclusiones y/o recomendaciones para una o más muestras enviadas para el análisis.

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

**Instrumento de medición:** Dispositivo diseñado para ser usado en hacer mediciones, sólo o en unión de dispositivos suplementarios **Inspección:** Actividades de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento (así como de las materias primas y materiales, procesos, procedimientos, equipos, actividades o sistemas que intervienen en su fabricación) y comparación de los resultados con los requisitos especificados para determinar si se obtiene la conformidad para cada una de las características.

**Laboratorio de Control de Medicamentos (LCM):** Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

**Manual de calidad:** Un manual que describe los diferentes elementos del sistema de gestión de calidad para asegurar la calidad de los resultados de los ensayos generados por el laboratorio.

**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.

**Método analítico:** Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales y la secuencia de actividades para verificar la calidad de una muestra.

**Muestra:** Parte o porción finita representativa de materias primas, materiales de envase o lote de que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

**Muestra de retención:** Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima o material destinada a ser conservada por un tiempo establecido para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella determine realizarse. Término permisible: testigo.

**No conformidad:** Incumplimiento de un requisito.

**Organización:** A los efectos de este documento entiéndase a las empresas, laboratorios, centros de producción, de investigación o entidades responsabilizadas o involucradas en la fabricación y control de medicamentos.

**Procedimiento normalizado de operación (PNO):** Un procedimiento escrito autorizado que suministra instrucciones para efectuar operaciones generales y específicas.

**Política de calidad:** Totalidad de las intenciones y tendencias de una organización relacionadas con el cumplimiento de los requisitos de calidad, formalmente expresadas por la máxima dirección.

**Política de reensayo:** Definición de pautas para la investigación y el tratamiento de resultados fuera de especificación.

**Registro:** Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

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

**Resultado fuera de especificación:** Todo resultado derivado de la evaluación de una muestra que se desvíe de la especificación o criterio de aceptación establecido.

**Revalidación:** Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

**Sistema de gestión de calidad:** Una infraestructura apropiada, que abarca la estructura organizativa, los procedimientos, procesos y recursos, y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza adecuada de que un producto o servicio satisface determinados requisitos de calidad

**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

**Trazabilidad:** Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración.

**Validación:** Establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad, de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificado.

**Verificación:** Todas las operaciones llevadas a cabo por un órgano del servicio de Metrología Legal (u otras organizaciones autorizadas legalmente) que tiene por objetivo determinar y confirmar que el instrumento de medición satisface totalmente los requerimientos de las regulaciones para la verificación.

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

### 3. Organización y Gestión

3.1 El laboratorio o la organización de la cual éste forma parte será una entidad con responsabilidad legal.

3.2 El laboratorio debe estar organizado y realizar sus funciones de manera que cumplan con los requisitos establecidos en esta guía.

3.3 Es responsabilidad del laboratorio realizar sus actividades de ensayos de forma tal que cumplan los requisitos de esta regulación y satisfagan las necesidades del cliente.

3.4 El sistema de gestión del laboratorio debe abarcar el trabajo llevado a cabo en instalaciones propias o subcontratadas.

3.5 Si el laboratorio forma parte de una organización que realiza otras actividades que no sean de ensayo, estarán definidas las responsabilidades del personal clave de la organización que está involucrado o que influye en las actividades de ensayo del laboratorio con vistas a identificar potenciales conflictos de intereses.

3.6 Todo laboratorio de control de medicamentos debe:

a) contar con una estructura organizativa y un reglamento interno que defina las funciones y responsabilidades de cada unidad y las atribuciones, deberes y obligaciones del personal.

b) tener un personal directivo y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para realizar sus funciones e identificar la ocurrencia de desviaciones e iniciar acciones para prevenir o corregir tales desviaciones.

c) poseer un organigrama que permita identificar el mecanismo jerárquico de delegación de autoridad y asignación de responsabilidades, así como las líneas de comunicación para la toma de decisiones y la aplicación de acciones correctivas cuando corresponda.

d) establecer medidas para asegurar que la dirección 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 los resultados de los ensayos.

e) tener políticas y procedimientos al alcance de todo el personal para garantizar :

- la confidencialidad de la información que genere el laboratorio
- la transferencia de los resultados y registros analíticos
- y la protección de los documentos de los archivos (papel y electrónicos)

f) contar con una descripción documentada de cada puesto de trabajo, especificando responsabilidades, autoridades e interrelaciones de todo el personal.

g) nombrar sustitutos entrenados para personal dirección clave y personal científico especializado.

h) tener definidos y documentados los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con las características y necesidades de la actividad, incluyendo las evidencias de dicha calificación.

i) tener procedimientos para garantizar una completa trazabilidad en todos los pasos del proceso.

j) tener una política y procedimientos para el tratamiento de resultados fuera de especificaciones obtenidos durante la ejecución de los ensayos.

k) asegurar la adecuada supervisión del personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas familiarizadas con los métodos y los procedimientos, los objetivos de cada ensayo y con la evaluación de los resultados de los mismos.

l) tener una dirección que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y el suministro de los recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio.

m) designar un personal responsable de las actividades relacionadas con el aseguramiento de calidad quien(es), además de otras funciones, tendrá definida su responsabilidad y autoridad para asegurar que el sistema de gestión de la calidad es implementado y seguido en todo momento. Además, tendrá acceso directo al nivel de dirección en el cual se toman decisiones sobre la política o recursos del laboratorio.

n) asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis.

o) mantener actualizada todas las especificaciones de calidad y documentos (papel o electrónico) usados en el laboratorio.

p) tener procedimientos y programas apropiados de seguridad

3.7 La Dirección de la organización garantizará que todo el personal conozca, comprenda y aplique los objetivos de calidad y las BPLCM.

3.8 La realización de los ensayos debe programarse de forma que no se produzcan interferencias que impliquen pérdida de tiempo en el uso de los equipos, reactivos, materiales y otros medios empleados, lo cual puede incidir directamente en los resultados de los ensayos.

#### 4. Sistema de Gestión de la Calidad.

4.1 La Dirección del Laboratorio establecerá, implementará y mantendrá un sistema de calidad apropiado al alcance de sus actividades. Establecerá sus políticas, sistemas, programas, procedimientos que permitan al laboratorio asegurar la calidad de los resultados que genera.

4.2 La documentación del sistema de calidad del laboratorio debe ser comunicada, estar disponible, entendida por todo el personal del laboratorio.

4.3 Los elementos del sistema deben estar documentados, en un Manual de Calidad el cual debe ser mantenido y actualizado.

4.4 El laboratorio debe establecer, implementar y mantener procedimientos aprobados tales como:

- a) calificación y entrenamiento del personal
- b) control de documentos y registros
- c) control de las modificaciones de los documentos almacenados en soporte electrónico
- d) tratamiento de quejas y reclamaciones
- e) manipulación, transporte y mantenimiento de los equipos de medición
- f) auditorías internas
- g) confección, aprobación y conservación de los informes de ensayos y/o certificados de ensayo
- h) transporte, recepción, manipulación, almacenamiento y conservación de las muestras de ensayos
- i) aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayos
- j) implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas
- k) compra y recepción de materiales y reactivos
- l) recepción, preparación, control y almacenamiento de sustancias de referencia y materiales de referencias
- m) calificación de equipos
- n) calibración de instrumentos
- o) mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos
- p) muestreo, si está realizado por el laboratorio
- q) métodos de análisis de las muestras
- r) resultados fuera de especificaciones
- s) validación de procedimientos analíticos
- t) limpieza de instalaciones del laboratorio
- u) monitoreo de las condiciones ambientales, ej. temperatura y humedad
- v) tratamiento de desechos

4.5 El Sistema de calidad será revisado sistemática y periódicamente (auditorías internas y externas) para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de calidad. Las auditorías deben ser llevadas a cabo por personal calificado y entrenado, que sea independiente de la actividad a ser auditada.

4.6 Cuando los resultados de la auditoría provoquen dudas sobre la seguridad de las operaciones o validez de los ensayos que se realizan en el laboratorio, éste debe tomar acciones correctivas oportunas, en particular si las investigaciones muestran que pueden haber sido afectados los resultados de los ensayos.

4.7 Toda la documentación utilizada en la Auditoría (plan de la auditoría, listas de chequeo, planillas de no conformidades y observaciones, informe de la auditoría y plan de acciones correctivas, según corresponda) debe ser conservada.

4.8 La revisión del Sistema de Calidad por la dirección debe realizarse regularmente (1 vez al año), la cual debe incluir entre otros aspectos:

- Informes de auditorías o inspecciones internas y externas
- El resultado de las investigaciones llevadas a cabo como consecuencia de las quejas recibidas, resultados de los ensayos colaborativos y/o ensayos de la competencia y las acciones

correctivas y preventivas tomadas como resultados de estas investigaciones.

#### 4.9 Aseguramiento de la Calidad de los ensayos

4.9.1 El laboratorio contará con procedimientos para monitorear la validez de los resultados de los ensayos realizados. Este monitoreo debe ser planificado y revisado y podrá incluir:

- Utilización sistemática de materiales de referencia certificados y/o control interno de la calidad utilizando materiales de referencia secundarios.
- Participación en estudios colaborativos, ensayos de aptitud y estudios interlaboratorios.
- Reensayo de muestras retenidas y evaluación de la competencia de los analistas.
- Correlación de resultados para diferentes características de una misma muestra.
- Otros métodos adecuados.

#### 4.10 Autoinspecciones

4.10.1 Las autoinspecciones tienen como objetivo controlar la calidad de la actividad dentro del laboratorio, así como evaluar el cumplimiento de las BPL. Estas se ejecutarán de modo que permita la detección de desviaciones o deficiencias en el cumplimiento de las Buenas Prácticas y la correspondiente adopción de las acciones correctivas y/o preventivas necesarias, a fin de contribuir al mejoramiento continuo de la calidad.

4.10.2 Las autoinspecciones se realizarán siguiendo un programa anual, el cual será diseñado de acuerdo a las características de cada laboratorio y la frecuencia de las mismas dependerá de las necesidades de cada laboratorio u organización.

4.10.3 El laboratorio designará un equipo de inspectores debidamente calificado, el cual puede estar formado por personal de la organización.

4.10.4 Cada laboratorio contará con un procedimiento escrito para realizar las autoinspecciones. Estas pueden abarcar todos o parte de los requisitos de Buenas Prácticas descritos en esta Regulación.

4.10.5 El informe de la autoinspección debe incluir todas las no conformidades detectadas durante la inspección, evaluación y conclusiones. Dicho informe se le entregará al Jefe del laboratorio quien debe elaborar el plan de acciones correctivas. Todas las autoinspecciones que se realicen quedarán registradas, así como las acciones correctivas.

4.10.6 El laboratorio debe realizar autoinspecciones de seguimiento para evaluar el cumplimiento y efectividad de las acciones correctivas implantadas.

### 5. Personal

5.1 Cada laboratorio contará con personal suficiente el cual será seleccionado sobre la base de su idoneidad, calificación técnica, entrenamiento, experiencia y/o habilidad demostrada para el desarrollo de las funciones que se le asignen. Ellos deben estar

libres de cualquier conflicto de interés y no sujetos a presiones, que pudieran interferir en la calidad de los resultados.

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

a) Jefe del Laboratorio: debe tener la calificación adecuada con gran experiencia en el análisis de medicamentos y gestión en un laboratorio de control de la calidad de productos farmacéuticos. Esta persona es responsable de asegurar que:

- Todo el personal tenga la competencia necesaria (educación, experiencia y entrenamiento) para realizar las funciones requeridas.

- Se revise periódicamente la competencia y calificaciones de todo el personal técnico del laboratorio.

- Los procedimientos de verificación, calibración, control de las condiciones ambientales estén provistos y se lleven a cabo se requieran.

- Se preparen programas de capacitación para actualizar y mejorar las habilidades y destrezas de todo el personal.

b) Analistas que deben tener la experiencia y educación requerida (graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias) con el requisito de destreza y habilidades para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por el jefe del laboratorio.

c) Personal técnico que deben tener la experiencia y educación requerida para realizar adecuadamente las tareas asignadas.

d) Técnico o responsable de la calidad que además de otras funciones asegure el sistema de gestión de la calidad y tenga acceso al más alto nivel de dirección donde se tomen decisiones sobre la política y los recursos del laboratorio.

5.3 El personal técnico que ingresa al laboratorio debe laborar junto con el personal de mayor experiencia en la actividad o junto al jefe o responsable del laboratorio, sección o grupo de trabajo hasta que haya adquirido los conocimientos, el adiestramiento y la confianza necesaria.

5.4 Existirá un programa específico para la capacitación y el entrenamiento sistemático del personal del laboratorio que contemple cursos, seminarios, talleres.

5.5 Todo el personal será capacitado en las BPLCM y en los procedimientos afines con su actividad, así como en los aspectos relacionados con la higiene y Bioseguridad o Seguridad Biológica.

5.6 El personal que comienza a trabajar en el laboratorio debe recibir una capacitación inicial que abarque:

a) Características, objetivos y funciones de la institución a la que pertenece el laboratorio, que incluya estructura organizativa,

reglamentos, procedimientos de operación y sistemas de la calidad entre otros aspectos.

b) Actividades y responsabilidades específicas del cargo.

5.7 La capacitación en general será sistemática y su efectividad se evaluará periódicamente.

5.8 El personal es responsable de la emisión de resultados, incluidos en los informes de ensayos.

## 6. Instalaciones y locales

### 6.1 Requisitos generales.

6.1.1 Las instalaciones del laboratorio deben ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados. El diseño se realizará atendiendo a requerimientos técnicos que faciliten el flujo de muestras, reactivos, personal, equipos y otros medios requeridos para el trabajo.

6.1.2 Las instalaciones del laboratorio deben disponer de equipos de seguridad, situados adecuadamente. Cada laboratorio deberá estar equipado con instrumentos y equipos apropiados, incluyendo mesas de trabajo y campanas de extracción de gases.

6.1.3 Deben contar con procedimientos para el tratamiento de residuos incluyendo desechos tóxicos (químicos y biológicos), reactivos, muestras, solventes y filtros de aire.

6.1.4 Las áreas de archivo de la documentación deben garantizar el almacenamiento seguro y la recuperación de todos los documentos. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal designado.

6.1.5 El laboratorio asegurará que las condiciones ambientales no invaliden los resultados o comprometan la calidad requerida de cualquier medición. Se tendrá particular cuidado cuando se realizan muestreos y ensayos y/o calibraciones en sitios diferentes a las instalaciones permanentes del laboratorio. Serán documentados los requisitos técnicos para las instalaciones y condiciones ambientales que puedan afectar en los resultados de los ensayos y calibraciones.

6.1.6 El espacio proyectado permitirá que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con los requisitos de seguridad establecidos y sin hacinamiento.

6.1.7 El diseño de los locales, incluyendo la ubicación y distribución de las puertas, oficinas y otras instalaciones responderá a las exigencias de seguridad en cuanto a la manipulación de sustancias potencialmente peligrosas, al empleo de animales de laboratorio y a la evacuación del personal en caso de emergencia.

6.1.8 Cada área de trabajo dispondrá de la iluminación y ventilación de acuerdo con las características de la labor que en cada una de ellas se realiza.

6.1.9 Las superficies de las mesas de trabajo estarán construidas de un material apropiado a sus propósitos.

6.1.10 El laboratorio realizará el monitoreo, el control y el registro de las condiciones ambientales según lo requieran las

especificaciones, métodos y procedimientos pertinentes o cuando aquellas puedan incidir sobre la calidad de los resultados. Debe prestarse particular atención a elementos que influyan en el control del ambiente como: presencia de partículas no viables y viables en áreas controladas, interferencia electromagnética, radiación, humedad, temperatura, suministro eléctrico, niveles de ruidos y vibraciones

6.1.11 Los sistemas de evacuación de los efluentes se construirán de un material que asegure su integridad frente a los mismos.

6.1.12 Existirá una separación efectiva entre áreas adyacentes en las cuales se realicen actividades incompatibles. Se tomarán medidas para evitar la contaminación cruzada. Con independencia de la organización interna que adopte el laboratorio y de acuerdo con sus características y objetivos, el mismo dispondrá de las siguientes áreas:

- Ensayos físicos, químicos y bioquímicos
- Ensayos microbiológicos
- Ensayos biológicos
- Áreas para la recepción, cuarentena, manipulación, conservación y análisis de animales
- Lavado y acondicionamiento de cristalería, material plástico y desinfección de materiales y descontaminación
- Elaboración, recepción, almacenamiento y distribución de muestras, materiales de referencia y sustancias de referencias.
- Baños y taquillas
- Áreas administrativas, servicios generales
- Almacenes

Nota: Las áreas de ingestión de alimento deben estar separadas de las áreas del laboratorio. Las áreas de cambio de ropa y los baños deben estar ubicados en lugares de fácil acceso y apropiadas para la cantidad de personas que laboran en los laboratorios.

6.1.13 Se tomarán las medidas para asegurar un buen servicio de limpieza del laboratorio.

### 6.2 Requisitos específicos para cada tipo de laboratorio

#### 6.2.1 Instalaciones (laboratorio) para ensayos físicos, químicos, físico-químicos y bioquímicos.

- Contará con áreas adecuadas para la realización de ensayos que exijan el uso de solventes peligrosos, sustancias radioactivas o que provoquen la emisión de gases o vapores tóxicos, así como que irradian calor.

- Las campanas de extracción proporcionarán un balance correcto del movimiento del aire para asegurar una ventilación adecuada y tener motores a prueba de explosión.

-Se construirán y operarán de acuerdo a requisitos específicos para este tipo de instalación.

### 6.2.2 Instalaciones (laboratorio) para ensayos microbiológicos.

- Los ensayos microbiológicos serán conducidos en una unidad del laboratorio diseñada y construida apropiadamente con espacio suficiente para todas las actividades.

- Deberá tener espacio adecuado para las muestras, los organismos de referencia, los medios de cultivo (si es necesario con refrigeración), pruebas y registros.

- Debido a la naturaleza de algunos materiales, deben tener lugares de almacenamiento separados, por ejemplo, para los indicadores biológicos, microorganismos de referencia y medios de cultivo.

- Los laboratorios de microbiología deberán proyectarse con materiales de construcción que permitan la adecuada limpieza y desinfección, para minimizar los riesgos de contaminación. Las paredes, pisos y techos serán lisos y las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza.

- El suministro de aire deberá ser independiente de las áreas de producción. La calidad del aire suministrado deberá ser apropiada para las pruebas que se realizan y no deben ser una fuente de contaminación.

- Las actividades del laboratorio tales como preparación de muestras, preparación de medios, equipamiento y enumeración de microorganismos deben ser segregadas por espacio o al menos por tiempo para minimizar la contaminación cruzada y los falsos positivos. Donde no se empleen áreas dedicadas se deben aplicar los principios de manejo de riesgo. El ensayo de esterilidad se realizará siempre en un área dedicada.

- Contarán con un área destinada al trabajo con microorganismos, provisto de cabina de flujo laminar, y un local apropiado para la conservación, reproducción e inactivación de microorganismos de ensayo y otros sistemas celulares.

- Contarán con locales de preparación de medios de cultivo, soluciones y materiales y con un área para la descontaminación y fregado de material.

- Los laboratorios que realicen de ensayos de esterilidad poseerán un área limpia para el montaje de esta prueba. El ensayo se realizará bajo condiciones asépticas que deben ser equivalentes a los estándares de calidad de aire requeridos para la manufactura aséptica de los productos farmacéuticos.

- El ensayo de esterilidad se debe realizar dentro de una zona Grado A con flujo de aire unidireccional o en un gabinete de seguridad biológica que se debe localizar dentro de un área limpia con un ambiente grado B. Alternativamente el ensayo se puede realizar en un aislador localizado en un ambiente controlado. Se deberá tener cuidado con el diseño y la distribución de la instalación para que no se rompa el flujo de aire unidireccional.

- El área limpia estará provista de presión positiva, temperatura y humedad controlada.

- La clasificación del área limpia y del equipamiento de suministro de aire debe ser recalificada al menos anualmente por un personal competente.

- Contarán con esclusas que permitan el cambio de vestuario para el acceso del personal al área limpia. Estas dispondrán de un sistema de interbloqueo, de forma tal que no se alteren las condiciones ambientales y deberán tener un tamaño adecuado para que se facilite el cambio. Debe haber una clara demarcación de las diferentes zonas.

- Se ubicarán locales para lavado y acondicionamiento del material usado en los ensayos, así como la preparación y conservación del material estéril.

- Las operaciones para los ensayos microbiológicos se deberán llevar a cabo preferentemente en las siguientes zonas:

Zona	Grado de la Instalación	Propósito
Recepción de muestras	No Clasificada	No Clasificada
Preparación de medios	No Clasificada	No Clasificada
Carga del autoclave	No Clasificada	No Clasificada
Descarga del Autoclave	Grado B	ISO 5 (turbulento) & <50 ufc/m <sup>2</sup>
Ensayo de esterilidad –bajo flujo laminar	Grado A	ISO 5 (Bajo flujo laminar) & <1 ufc/m <sup>2</sup>
Ensayo de esterilidad-ambiente alrededor del flujo laminar.	Grado B	ISO 5 (turbulento) & <50 ufc/m <sup>2</sup>
Ensayo de esterilidad-aislador	Grado A	ISO 5 (Bajo flujo laminar) & <1 ufc/m <sup>2</sup>
Ensayo de esterilidad-ambiente alrededor del aislador	No Clasificada	No Clasificada
Incubación	No Clasificada	No Clasificada
Enumeración	No Clasificada	No Clasificada
Descontaminación	No Clasificada	No Clasificada

Las áreas No Clasificadas, deben tener como mínimo un filtro F9, algunas compañías podrían clasificarlas como grado D.

### 6.2.3 Instalaciones (laboratorio) para ensayos biológicos.

-Deben estar diseñados para efectuar ensayos *in vitro* y/o *in vivo*.



- Los requisitos constructivos, ambientales y de operación deben responder a las descripciones dadas en las principales farmacopeas, que le permita responder a las exigencias de los ensayos que se realizan en sus locales (pirógeno, inocuidad, bioensayos y otros) incluyendo sistema de ventilación, extracción y acondicionamiento de aire.

- Las instalaciones para el trabajo con animales de experimentación deben poseer las condiciones establecidas en las reglamentaciones y recomendaciones específicas para este tipo de instalación.

- El diseño y la construcción de las instalaciones de trabajo con animales de experimentación debe realizarse de acuerdo con el tipo y variedad de los animales requeridos para los ensayos a efectuar, con vistas a lograr una disposición que permita mantenerlos separados mediante barreras físicas adecuadas durante el período previo a su uso y de observación después de inyectados o inoculados.

- En dichas áreas debe existir un monitoreo de aquellos factores que pueden incidir en los resultados de los ensayos con los animales, incluyendo temperatura, humedad relativa, cambio de aire por hora, iluminación, calidad del agua, alimentación y control microbiológico ambiental.

### 6.3 Almacenes.

6.3.1 Los locales destinados al almacenamiento de materia primas, materiales, reactivos, medios de cultivos, repuestos de equipos, elementos de uso general y otros insumos, deben estar diseñados y contruidos de forma que permitan la conservación de los mismos de los efectos negativos producidos por las variaciones de temperatura y humedad, los olores, el polvo y del acceso de vectores.

6.3.2 El tamaño del almacén debe ser suficiente y poseer zonas diferenciadas de acuerdo con las características de los productos de modo que permita un almacenamiento adecuado.

6.3.3 Las áreas del almacén deben poseer cámaras refrigeradas de 2-8 °C y Freezer de -20 °C, -70 y/o -80°C) para los reactivos, materiales, materiales de referencias que deban ser almacenadas bajo estas condiciones. Deben ser controladas, monitoreadas y registradas estas condiciones específicas de almacenamiento.

6.3.4 Los accesos a las áreas de almacén deben ser restringida al personal designado para estos fines.

6.3.5 Procedimientos apropiados de seguridad se deben elaborar e implementar donde se almacenan productos tóxicos e inflamables. Deben preverse áreas especiales para el almacenamiento de líquidos y sólidos inflamables, gases bajo presión, sustancias estupefacientes y tóxicas, materiales radioactivos y productos fitofarmacéuticos. Estas áreas estarán preferentemente separadas de los edificios dedicados a otras actividades, que permitan su manejo adecuado, seguro y controlado.

6.3.6 Los gases deben almacenarse en áreas dedicadas, si fuera posible aislada del edificio principal del laboratorio. Deben evitarse recipientes de gas en el laboratorio y es preferible la distribución desde un depósito externo de gas.

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

### 7. Documentación y Control de Documentos:

7.1 El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para el control y revisión de toda la documentación que forma parte de la documentación de calidad. Se debe establecer una lista maestra y estar disponible fácilmente, para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos.

7.2 Los Laboratorios de Control de Medicamentos contarán como mínimo con los siguientes documentos:

- Documentación legal: incluye organigramas, descripciones de los puestos de trabajo, entre otros documentos reguladores aplicables.
- Especificaciones de los ensayos por producto, así como para las materias primas.
- Manuales, procedimientos y/o instructivas.
- Documentación de validación y/o estandarización
- Registros
- Informes de resultados

7.3 Las actividades regulares del laboratorio deben realizarse según se establece en procedimientos escritos, los cuales describirán en forma minuciosa las operaciones y controles necesarios para asegurar la confiabilidad de los resultados de los ensayos.

7.4 Los procedimientos deben asegurar que:

- cada documento tenga Identificación única, número de versión y fecha de implementación
- los Procedimientos Normalizados de Operación estén aprobados y disponibles en los lugares pertinentes: Ejemplo, cerca de los instrumentos.
- los documentos se mantengan actualizados, revisados cuando sea requeridos y disponer de un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.
- Los documentos obsoletos sean eliminados y reemplazados por la nueva versión
- Los documentos obsoletos se conserven en los archivos para asegurar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos y destruir todas las copias
- La documentación de calidad, incluyendo los registros se conserven como mínimo por 5 años y 15 años para un producto en investigación.

7.5 Debe establecerse un sistema de control de cambio de toda la documentación.

7.6 La utilización de instructivas dependerá de la complejidad de la actividad que se desea describir.

7.7 La elaboración de otros documentos utilizados por los laboratorios (especificaciones, protocolos de validación, etc.) debe ser minuciosamente detallada en procedimientos.

7.8 Los documentos serán elaborados, revisados y distribuidos adecuadamente. Ningún documento puede modificarse sin la autorización correspondiente.

7.9 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas, expresar claramente el título, la naturaleza y el propósito. La redacción de los mismos será de forma ordenada y fácil de verificar. Las copias deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contendrán errores originados en el proceso de reproducción.

## 8. Registros

8.1 El laboratorio debe establecer procedimientos para la identificación, almacenamiento, recuperación y acceso a todos los registros técnicos.

8.2 Los datos primarios, observaciones, registros de calibración, validación y resultados finales deben conservarse por un periodo de tiempo establecido.

8.3 Los registros de cada ensayo deben contener suficiente información para permitir que los ensayos sean repetidos y/o los resultados recalculados, si fuera necesario. Los registros deben incluir la identidad del personal involucrado en el muestreo, preparación y análisis de las muestras.

8.4 La información contenida en los registros deben ser claros, legibles e indelebles.

8.5 Cuando sea necesario rectificar errores, se hará de forma tal que sea posible la lectura del dato errado sin eliminar el mismo. Estas correcciones serán firmadas y fechadas por la persona que las realiza.

8.6 Deben registrarse todas las actividades vinculadas a los ensayos (observaciones, datos, cálculos) en el momento en que tuvieron lugar a fin de garantizar la trazabilidad.

8.7 Todos los registros serán supervisados con la frecuencia que establezca el laboratorio.

8.8 Toda la documentación se archivará de forma segura y que facilite el acceso al personal autorizado para su manipulación y conservación.

## 9. Equipos procesadores de datos

9.1 Para computadoras, equipos automatizados utilizados para la recolección, procesamiento, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de análisis, el laboratorio debe asegurar que:

- Los programas informáticos desarrollados por el usuario deben estar documentados, validados o verificados para demostrar que son adecuados para su uso.
- Se establezcan e implementen procedimientos para proteger la integridad de los datos, los mismos deben incluir medidas que aseguren la integridad y transcripción de los datos. En particular, los datos electrónicos deben

estar protegidos contra el acceso no autorizado y debe mantenerse evidencia de cualquier enmienda realizada.

- las computadoras y equipos automáticos se mantengan para que funcionen correctamente y estén provistos con las condiciones operativas y ambientales necesarias para asegurar la integridad de los datos de ensayo
- se establezcan e implementen los procedimientos para realizar, documentar y controlar los cambios de información almacenados en los sistemas computarizados
- se realice una copia de seguridad de los datos electrónicos a intervalos regulares apropiados, de acuerdo a un procedimiento documentado.

## 10. Equipos e instrumentos de medición

10.1 El laboratorio debe contar con todos los equipos e instrumentos de medición requeridos para la correcta ejecución de los ensayos (incluyendo los de muestreo, preparación de los objetos de ensayo y análisis de los datos de los mismos) y para el control de los factores ambientales que influyen en los ensayos.

10.2 Los equipos del laboratorio deben someterse a calificaciones de diseño, instalación, operativa y de desempeño. El desempeño de equipos debe ser verificado a intervalos apropiados de acuerdo al plan establecido por el laboratorio, según se aplique. Dependiendo de la función y operación del instrumento, la calificación del diseño de un instrumento estándar disponible comercialmente puede ser omitida ya que las calificaciones por instalación, operación y desempeño pueden ser consideradas como indicadores suficientes de su diseño adecuado.

10.3 Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos (ej. cristalería de vidrio volumétrico y dispensadores automáticos) que requieran calibración deben ser etiquetados, codificados o identificados para indicar el estado de calibración y la fecha en que debe repetirse la calibración.

10.4 Los equipos e instrumentos de medición deben estar instalados en el lugar y la forma apropiada y poseer el diseño, la capacidad, el intervalo de medición y el nivel de precisión adecuados que garanticen la correcta ejecución de los ensayos.

10.5 Los instrumentos y equipos de medición deben ser mantenidos, verificados y/o calibrados periódicamente de acuerdo a un programa que garantice la confiabilidad y se conozca la incertidumbre de las mediciones realizadas durante los ensayos. Estos deben ser calibrados o verificados antes de ser puestos en servicio.

Nota: Los equipos medidores de pH deben verificarse antes de usar con soluciones buffer estándar certificadas y las balanzas analíticas deben verificarse diariamente utilizando calibración interna y regularmente usando pesas de ensayos adecuadas y debe realizarse una recalificación anual usando pesas de referencias certificadas.

10.6 Los equipos deben ser operados por personal autorizado. Su empleo estará regulado por procedimientos o instructivos, disponibles para su uso por el personal del laboratorio, así como

también los manuales suministrados por los fabricantes de los equipos.

10.7 Se deben establecer procedimientos de mantenimiento, ej. El mantenimiento periódico debe realizarse por un equipo de especialistas en mantenimiento ya sea interno y/o externo, seguido por la verificación del desempeño.

10.8 Con relación a cada equipo deben existir los siguientes documentos:

- Expedientes o fichas técnicas que incluyan el nombre, marca, modelo, número de serie, código, país de fabricación, ubicación actual, rango de medición, intervalo de calibración o verificación.
- Los manuales o las instrucciones del fabricante y la referencia para su localización.
- Los certificados de todas las calibraciones y/o verificaciones.
- El plan de mantenimiento en los casos apropiados y los mantenimientos realizados hasta la fecha.
- Todas las reparaciones a los equipos por cualquier daño, mal funcionamiento o modificaciones.
- Registros de uso, los cuales deben ser colocados junto a los equipos correspondientes.

10.9 Deben ser retirados del servicio todos los equipos e instrumentos que ofrezcan resultados dudosos, que hayan estado defectuosos o fuera de los límites especificados. Será claramente identificada su condición de fuera de servicio hasta que haya sido reparado y calibrado.

10.10 Cuando un equipo salga del control directo del laboratorio, debe comprobarse el funcionamiento del mismo y el estado de la calibración, demostrando su condición satisfactoria antes de reintegrarlo al servicio.

10.11 Deben documentarse las comprobaciones intermedias que se realicen, para mantener la confianza en el estado de la calibración de los instrumentos de medición.

10.12 Se garantizará la reposición adecuada de los equipos y las piezas de repuesto para el mantenimiento y reparación de los mismos.

## 11. Trazabilidad

11.1 El resultado de los análisis debe ser trazable a una sustancia de referencia primaria, cuando corresponda.

11.2 Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y al Sistema Internacional de Unidades (trazabilidad metrológica).

## 12. Contratos

### 12.1 Adquisición de servicios y suministros

12.1.1 El laboratorio debe tener un procedimiento para la selección y adquisición de servicios y suministros utilizados, que afectan la calidad de los ensayos.

12.1.2 El laboratorio debe evaluar los proveedores de insumos críticos, suministros y servicios que afectan la calidad de los ensayos, mantener registros de estas evaluaciones y listas de proveedores aprobados, que han demostrado ser de una calidad adecuada respecto a los requisitos del laboratorio.

### 12.2 Subcontratación de los ensayos

12.2.1 Cuando un laboratorio subcontrata un ensayo específico, se debe realizar con organizaciones autorizadas para el tipo de actividad requerida. El laboratorio es responsable de la evaluación periódica de la competencia de la organización contratada.

12.2.2 Cuando un laboratorio realiza ensayos para un cliente y subcontrata parte de los mismos, debe informarse por escrito al cliente de los acuerdos y, si corresponde, obtener su aprobación.

12.2.3 Debe establecerse un contrato escrito que establezca claramente los derechos y responsabilidades de cada parte, defina los trabajos contratados y los acuerdos técnicos y de calidad realizados en relación al mismo. El contrato debe permitir al laboratorio auditar las instalaciones y competencias de la organización contratada y asegurar el acceso del laboratorio a los registros y muestras retenidas.

12.2.4 El laboratorio debe mantener un registro de todos sus subcontratistas y un registro de la evaluación de la competencia de los mismos.

12.2.5 El laboratorio es responsable por todos los resultados informados, incluyendo aquellos proporcionados por la organización subcontratada.

## 13. Reactivos, soluciones, medios de cultivo, suspensiones celulares y animales de experimentación.

13.1 Los reactivos y medios de cultivo a emplear en el laboratorio serán de calidad analítica certificada de fabricantes o distribuidores reconocidos. En el momento de su adquisición, deben contar con el certificado de calidad analítica correspondiente.

13.2 Los reactivos y medios de cultivo se adquirirán en recipientes originales y serán manipulados de forma cuidadosa para mantener su integridad.

13.3 Los reactivos serán almacenados de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Dicha área poseerá la menor cantidad de conexiones eléctricas para evitar cargas electrostáticas peligrosas. Los medios de cultivo deben conservarse en lugares limpios y secos, de forma ordenada y a la temperatura recomendada por el proveedor.

13.4 Durante la recepción de reactivos y medios de cultivo se debe realizar un chequeo visual de las condiciones del frasco, haciendo énfasis en el sellado hermético, nombre del reactivo en su etiqueta original y cumplimiento de las especificaciones solicitadas.

13.5 Durante el almacenamiento de los reactivos se deben separar aquellos cuya evaporación o sublimación pueda resultar contaminante para otros, o que causan daños en la etiqueta de los frascos que los contiene.

13.6 Debe mantenerse un estricto control de los medios de cultivo, reactivos y demás materiales existentes en el laboratorio.

13.7 Los reactivos deben poseer la etiqueta original del fabricante y la misma debe contener los siguientes datos:

- Nombre del reactivo
- Fabricante
- Concentración, si corresponde
- Las condiciones de almacenamiento y
- La fecha de vencimiento y reanálisis, según se justifique

Nota: En la etiqueta se debe especificar la fecha de recepción y la fecha en que se abrió el envase.

13.8 La preparación de soluciones reactivos y medios de cultivo en el laboratorio debe estar a cargo de un personal designado y debidamente entrenado, el cual procederá según los métodos establecidos en los procedimientos aprobados o en las farmacopeas vigentes.

13.9 Cuando se trate de soluciones, reactivos a emplear en diferentes áreas o laboratorios, se designará un responsable para la preparación y distribución al resto del personal.

13.10 Cada solución reactivo preparada en el laboratorio, incluyendo las de uso microbiológico y los medios de cultivo, deberá ser identificada con una etiqueta apropiada, indicando como mínimo:

- Nombre de la solución
- Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
- Concentración de la solución (p/v, v/v, %, N o M)
- Factor de corrección de la concentración (para soluciones valoradas)
- Fecha de preparación
- Fecha de vencimiento
- Condiciones de almacenamiento
- Nombre o iniciales de la persona que la preparó

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

13.11 El proceso de preparación de cada solución debe ser registrado de modo que se asegure la trazabilidad, reflejando la siguiente información:

- Nombre de la solución

- Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
- Tipo de solución (reactivo, valorada, buffer, indicador)
- Código del lote y calidad de agua utilizada en su preparación
- Cantidad total de solución preparada
- Nombre, número de lote, procedencia y cantidad de cada reactivo o medio de cultivo empleado en su preparación
- Descripción simplificada de las operaciones ejecutadas durante su preparación y cálculos realizados
- Referencia bibliográfica (cuando proceda)
- Fecha de preparación y fecha de vencimiento
- Nombre y firma del analista responsable de la preparación, y nombre y firma de la persona que supervisa.

13.12 En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:

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

13.13 Los reactivos que parezcan haber sido adulterados deben rechazarse. Sin embargo, este requisito puede ser omitido de manera excepcional si la identidad y pureza del reactivo respectivo puede confirmarse por análisis.

13.14 No deben emplearse medios de cultivo ni reactivos vencidos.

13.15 Se realizarán controles de calidad adecuados a los medios de cultivo que se utilicen en el laboratorio, incluyendo promoción de crecimiento, esterilidad, características organolépticas y pH. Se deberá determinar y verificar el periodo de validez de los medios preparados en las condiciones de conservación especificadas.

13.16 En el caso de que los laboratorios utilicen cultivos celulares como sustratos en los ensayos, éstos deben garantizar que las células son adecuadas para el uso a través de la demostración de su autenticidad, viabilidad y no contaminación. De igual forma, deben aplicar procedimientos para evitar la contaminación cruzada entre líneas celulares diferentes que se empleen simultáneamente en el laboratorio.

13.17 Las suspensiones celulares serán identificadas una vez recepcionadas en el laboratorio y contarán con documentación que asegure su trazabilidad. En el momento de su utilización, las suspensiones celulares deben hallarse en una fase temprana de crecimiento a fin de conservar su susceptibilidad para los ensayos.

13.18 Los animales de laboratorio deben estar acompañados de un certificado de salud y un certificado genético, éste último si la línea animal lo requiere, emitidos por el Centro proveedor de animales de laboratorio. Las condiciones de salud deben ser óptimas y presentar la edad y peso adecuado según los requerimientos del ensayo. El pienso que se le suministre a los animales cumplirá con los requerimientos nutricionales necesarios según la especie animal y debe venir acompañado por el certificado del centro suministrador. Durante el período de

conservación del pienso se garantizará la calidad definida por el proveedor.

13.19 El agua es considerada un reactivo especial, por lo que su calidad debe ser tal que garantice la no interferencia en las determinaciones analíticas. La calidad de agua para la preparación de medios de cultivo y reactivos para uso microbiológico debe garantizar igualmente las especificaciones de calidad previstas.

13.20 Cada lote de agua que se emplee en el laboratorio, será previamente analizado, notificándose en el registro correspondiente, el número de lote, ensayos realizados, resultados y límites de aceptación, soluciones utilizadas durante el análisis, nombre del analista y fecha de análisis, nombre de la persona que supervisa y fecha de supervisión.

13.21 El recipiente para el agua será identificado con una etiqueta que especifique al menos su origen, lote y fecha de producción. Para su almacenamiento se emplearán envases que la preserven de la contaminación química y que se limpiarán con una frecuencia establecida en procedimientos. Además será protegida de temperaturas que puedan fomentar la contaminación microbiana.

## 14. Muestras de ensayo

### 14.1 Muestreo

14.1.2 Las muestras de ensayo deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación.

14.1.3 El laboratorio debe contar con un plan de muestreo (basado en métodos estadísticos apropiados) y procedimientos para la ejecución del mismo, cuando realiza el muestreo de sustancias, materiales o productos destinados al ensayo. El plan de muestreo, así como el procedimiento de muestreo, debe estar disponible en el lugar donde se realiza el muestreo.

14.1.4 El laboratorio debe tener procedimientos para registrar los datos pertinentes y las operaciones relacionadas con el muestreo. Estos registros deben incluir el procedimiento de muestreo utilizado, identificación del técnico que lo realiza y las condiciones ambientales.

14.1.5 Las muestras para ensayo deben ser representativas del lote del cual son extraídas y la selección se realizará según los requisitos establecidos en cada caso. En ningún caso las muestras deben retornarse al lote del cual salieron.

14.1.6 Las muestras deben dividirse en tres porciones aproximadamente iguales para enviarlas al laboratorio:

- una para análisis inmediato
- la segunda para confirmación del ensayo según se requiera;
- y
- la tercera para retención

Nota: Debe haber suficiente cantidad de muestras retenidas para permitir al menos 2 reanálisis.

### 14.2 Recepción de muestras

14.2.1 Las muestras deben ser recepcionadas en el área destinada a tal fin. Deben existir áreas separadas para la recepción y conservación de las muestras de productos a ser ensayados y para su retención después de los ensayos, que asegure su integridad e inviolabilidad teniendo en cuenta las condiciones de seguridad, temperatura y humedad. En el caso de laboratorios que no realicen el muestreo, las muestras vendrán acompañadas de una solicitud de ensayo debidamente revisada y firmada que debe contener la siguiente información:

- Nombre del producto, dosis y forma farmacéutica
- No lote, fecha de fabricación
- Nombre de la institución o inspector que proporcionó la muestra;
- Cantidad de muestra
- Propósito de la solicitud
- Fecha en la cual se tomó la muestra
- Condiciones de almacenamiento
- Ensayos solicitados y especificaciones de calidad a ser usada en el análisis
- Fecha de vencimiento (para producto farmacéutico) o fecha de reanálisis (para ingrediente farmacéutico activo o excipiente farmacéutico)

14.2.2 La muestra recibida debe ser revisada inmediatamente por el personal designado para asegurar que el etiquetado está en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Cualquier discrepancia o daño de la muestra detectada debe ser registrada en la solicitud de ensayo.

14.2.3 El laboratorio debe tener un sistema para identificar las muestras de ensayo. La identificación debe ser mantenida durante todo el ciclo de vida de la muestra en el laboratorio y deberá ser diseñado y operado de modo que se asegure que las muestras no puedan ser confundidas físicamente, o cuando se hace referencia a las mismas en registros u otros documentos.

14.2.4 Deben mantenerse registros que evidencien la actividad de recepción que contengan la siguiente información:

- Nombre de la muestra
- Número de control o registro
- Número de lote
- Fecha de recepción
- La unidad o laboratorio a donde se distribuyó la muestra

14.2.5 El laboratorio debe tener procedimientos para la transportación, la recepción, la manipulación, la protección, el almacenamiento, la conservación y/o disposición final de las muestras, incluyendo todas las disposiciones necesarias para proteger la integridad de las mismas. En los casos que las muestras requieran condiciones de conservación especiales, éstas deben ser mantenidas, monitoreadas y registradas.

14.2.6 Durante la recepción de la muestra de ensayo, será registrada cualquier desviación de las condiciones normales o especificadas, según se describen en los métodos de ensayo correspondientes. Si existen dudas en cuanto a la idoneidad de la muestra de ensayo, o si la misma no se corresponde con la descripción que la acompaña, el laboratorio solicitará al cliente

instrucciones adicionales antes de proceder y registrará lo acordado entre las partes.

#### **14.3 Para laboratorios que recepcionan muestras para investigación**

14.3.1 Las muestras para ensayos de investigación (Identificación y cuantificación) pueden ser proporcionadas por varias fuentes incluyendo aduana, policía e inspectores de medicamentos. Estas muestras comprenden productos o sustancias sospechosas, ilegales o falsificadas.

14.3.2 El laboratorio debe poseer procedimiento de detección selectiva bien documentado, así como procedimientos analíticos de confirmación para identificar positivamente la sustancia o ingrediente activo en estudio.

#### **14.4 Almacenamiento de las muestras**

14.4.1 Las muestra para análisis, las muestras retenidas (en su envase original) y cualquier porción de muestras remanentes después de realizar todos los ensayos requeridos deben ser almacenadas según las condiciones de almacenamiento especificadas por el fabricante de la muestra.

#### **15. Materiales de referencia:**

15.1 Los materiales de referencias (sustancia de referencia primaria o sustancia de referencia secundaria) empleados deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación, la cual mantendrá el control de las cantidades existentes y programará su reposición, de modo que no se afecte la realización de los ensayos.

15.2 Los materiales de referencia estarán disponibles en forma de materiales de referencia oficiales, contando con toda la documentación que avale dicha condición. Estos se utilizarán solamente de acuerdo al propósito para el cual fueron caracterizados.

15.3 El laboratorio debe tener procedimientos y registros para la recepción, manipulación, transportación, almacenamiento y uso seguros de los materiales de referencia a fin de prevenir su contaminación o deterioro y proteger su integridad.

15.4 Se debe asignar un número de identificación a todas las sustancias de referencia

15.5 Para cada nuevo lote se debe asignar un nuevo número de identificación.

15.6 Este número debe indicarse sobre cada vial de sustancia de referencia.

15.7 El número de identificación debe ser citado en el registro de ensayo analítico, cada vez que se use la sustancia de referencia.

15.8 El registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia se debe mantener y contener la información siguiente:

- el número de identificación de la sustancia o el material;
- una descripción precisa de la sustancia o el material;
- el origen;
- la fecha de recepción;
- la designación del lote u otro código de identificación;
- la ubicación del almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento;
- cualquier información adicional necesaria (ej. resultados de inspecciones visuales);
- la fecha de vencimiento o de reanálisis;
- un certificado (declaración de validez del lote) de la sustancia de referencia farmacopeica y/o un certificado del material de referencia certificado, que indique su uso, el contenido asignado si corresponde, y su estado (validez); y (en el caso de sustancias de referencia secundaria preparadas y suministradas por el fabricante, el certificado de análisis)

Nota: cuando no se disponga de material de referencias primario o secundario, el laboratorio puede usar sus propios materiales de referencia de trabajo, los cuales deben estar debidamente estandarizado y poseer toda la documentación que avale su uso

15.9 Los ensayos utilizados para la caracterización y establecimiento de los materiales de referencia deben ser idóneos. Si la caracterización de un material de referencia involucrara a más de un laboratorio (en forma de estudio colaborativo) se demostrará el control sobre todo el proceso.

15.10 Los laboratorios deben utilizar materiales de referencia secundarios o de trabajo para uso rutinario, los cuales deben ser trazables contra materiales de referencia primarios (internacionales o no).

15.11 Los materiales de referencia serán almacenados en las condiciones recomendadas, de forma segregada con respecto a las muestras de ensayo y a otros materiales de referencia e identificados inequívocamente.

15.12 Los materiales de referencia (en particular los biológicos) deben estar sometidos a comprobaciones intermedias para mantener la confianza en el estado de calibración de los mismos, de acuerdo a lo establecido en programas y procedimientos definidos al respecto.

15.13 Durante el tiempo de uso de los materiales de referencia, estos serán monitoreados a intervalos regulares mediante gráficos de control u otras herramientas que posibiliten mantener el control sobre el comportamiento de los materiales de referencia y de los correspondientes ensayos.

15.14 Cuando el resultado del monitoreo refleja que el material de referencia no cumple con las especificaciones establecidas es necesario realizar un análisis retrospectivo de todos los ensayos en los cuales fue utilizado el mismo para la toma de acciones correctivas, se requiere un análisis de riesgo.

15.15 Los Materiales de Referencias de Farmacopea no requieren monitoreo o retestaje en el laboratorio, los mismos son monitoreados por la farmacopea y sus resultados están disponibles en el sitio Web o catálogos. En estos casos se requiere mantener el control de las condiciones de almacenamiento.

15.16 Se debe mantener un archivo con toda la información sobre las propiedades de cada sustancia de referencia incluyendo las hojas con datos de seguridad.

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

#### 15.18 Cepas de Referencia

15.18.1 Las cepas de referencia son necesarias para demostrar que los medios de cultivo (incluidos los kits de análisis) poseen características aceptables, para validar métodos y para controlar que se mantienen sus características. La trazabilidad es necesaria, por ejemplo, al establecer las características de los medios utilizados en kits de análisis y validaciones de métodos. Para demostrar la trazabilidad, el laboratorio debe utilizar cepas de referencia de microorganismos obtenidos directamente de una colección nacional o internacional reconocida, cuando exista alguna. Alternativamente también podrían utilizarse cepas comerciales siempre que el laboratorio pueda demostrar en el momento de su uso que todas las propiedades relevantes son equivalentes.

15.18.2 En el caso de las cepas de referencia, se debe contar con un programa que contemple la elaboración de las mismas, la reposición, el control de las cantidades existentes, el establecimiento de la frecuencia de ejecución de las comprobaciones tales como viabilidad, pureza, estabilidad del material biológico, entre otros aspectos aplicables. Además, debe definirse al menos un método adecuado para la conservación de las cepas de referencia y su almacenamiento debe ser en más de un lugar para velar por la seguridad de las mismas

15.18.3 Las cepas de referencia podrán ser subcultivadas una vez para obtener cepas de reserva, realizando en paralelo los controles de pureza y las pruebas bioquímicas que sean necesarias. Generalmente no se pueden hacer más de 5 subcultivos a partir de la cepa de referencia original si se define por un método normalizado o si el laboratorio puede proveer la evidencia documentada de que no han ocurrido cambios en ninguna propiedad relevante. Se recomienda conservar las cepas de reserva en alícuotas ultracongeladas o liofilizadas. Si las cepas de reserva se han descongelado, no deben volver a congelarse y reutilizarse.

15.18.4 Las cepas de trabajo para el uso rutinario en el laboratorio deben ser subcultivos primarios de las cepas de reserva. Las cepas de trabajo no deben ser subcultivadas salvo que así se requiera y se defina en un método normalizado o que el laboratorio pueda aportar evidencias documentadas de que no se ha producido ningún cambio en ninguna propiedad importante. Las cepas de trabajo no deben ser subcultivadas para sustituir las cepas de reserva. Los derivados comerciales de las cepas de referencia pueden utilizarse sólo como cepas de trabajo.

#### 16. Métodos de ensayo:

16.1 Los Laboratorios de Control de Medicamentos utilizarán métodos de ensayo que resulten idóneos para la evaluación correspondiente, los cuales deben ser preferentemente métodos reconocidos en normas internacionales o nacionales. En cualquier caso, debe demostrarse que los mismos tienen un desempeño adecuado en las condiciones del laboratorio antes de su implementación oficial.

16.2. Se deben implementar procedimientos apropiados para todas las fases de los ensayos, incluyendo la preparación de las muestras a ser ensayadas y las técnicas estadísticas para el análisis de los datos del ensayo.

16.3 Las desviaciones de los ensayos deben ser adecuadamente registradas e investigadas, a fin de detectar no conformidades y adoptar las acciones correctivas que posibiliten su solución. Su aprobación estará respaldada desde el punto de vista técnico y puede requerir la conformidad del cliente.

16.4 Las normas internacionales, regionales o nacionales u otras especificaciones reconocidas que contengan información suficiente y concisa sobre cómo realizar los ensayos, no requieren ser anexadas o reescritas como procedimientos internos si las mismas permiten su utilización, tal como ha sido publicadas, por el personal del laboratorio. Puede ser necesario proporcionar documentación adicional para etapas opcionales en el método o detalles adicionales. El laboratorio debe asegurar que utiliza la versión más actualizada de la norma a menos que no sea apropiado o posible.

16.5 En el caso de ensayos propios del laboratorio que de forma permanente o temporal sean realizados por otra institución o en instalaciones que no pertenecen al laboratorio, éstos deberán estar recogidos en contratos oficiales entre las partes, los cuales describirán minuciosamente las responsabilidades y las actividades relacionadas con los ensayos en cuestión. El laboratorio que subcontrata los ensayos debe velar porque estos hayan sido adecuadamente estandarizados y/o validados.

#### 17. Validación de métodos analíticos

17.1 Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados. Esto se demuestra por validación.

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

Tabla 1

TIPO DE PROCEDIMIENTO ANALÍTICO				
Parámetro	Identidad	Impurezas		Contenido o Potencia Disolución (solo medición)
		Cuantificación	Límites	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Linealidad e intervalo	-	+	-	+
Paralelismo	-	-	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	±	±	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-

**Leyenda:** + el parámetro debe ser evaluado obligatoriamente

- el parámetro no tiene que ser evaluado

± el parámetro no tiene que ser necesariamente evaluado, pero puede requerirse su determinación bajo determinadas circunstancias.

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

17.4 Los métodos microbiológicos descritos en las farmacopeas también se consideran validados, pero se necesita demostrar que son adecuados para el uso previsto en la recuperación de bacterias, hongos y levaduras en presencia del producto específico. El laboratorio necesita demostrar que los criterios de desempeño del método estándar pueden ser satisfechos antes de la introducción de la prueba con fines de rutina (verificación del método) y que el método es adecuado para un producto específico (adecuación del método).

17.5 Requieren validación completa los métodos no normalizados, los diseñados o desarrollados en el laboratorio y los métodos normalizados modificados o utilizados fuera del alcance previsto. Todo el proceso de validación debe ser rigurosamente documentado, desde su diseño hasta su conclusión, a fin de que sea perfectamente auditable.

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

17.7 Si se introducen cambios en métodos que han sido validados anteriormente en el laboratorio, se debe evaluar la influencia de los mismos sobre el proceso y, si estos resultan significativos, realizar una revalidación. Este proceso también debe documentarse adecuadamente y su alcance se corresponderá con la naturaleza de los cambios realizados al método. Debe, además, definirse en procedimientos un sistema para el control de cambios.

17.8 Los ensayos de aptitud del sistema se emplean para la verificación de métodos farmacopeicos o procedimientos analíticos validados que lo requieran y deben realizarse antes de ejecutar los análisis. Siempre que los criterios de aptitud del sistema se cumplan, el método o procedimiento se considera adecuado para el propósito previsto.

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

## 18. Evaluación de los métodos de ensayos

18.1 Los resultados de los ensayos deben ser revisados y, cuando corresponda, evaluados estadísticamente después de completar todos los ensayos para determinar si son consistentes y si cumplen con las especificaciones aprobadas. Siempre que se obtengan resultados dudosos (atípicos) estos deberán ser investigados. El procedimiento completo de análisis necesita ser verificado de acuerdo al sistema de gestión de calidad.

18.2 El tratamiento de los resultados fuera de especificación y la ejecución de los reensayos se realizarán de acuerdo a una política definida en procedimientos, el cual debe proporcionar una guía clara del número de reanálisis permitidos. Todas las investigaciones y sus conclusiones deben ser registradas. En el caso de un error, cualquier acción correctiva tomada y cualquier medida preventiva introducida deben ser registradas e implementada.

18.3 La investigación del resultado fuera de especificación debe seguir los siguientes pasos:

- confirmar con el analista o técnico que realizó el ensayo que se utilizaron los procedimientos apropiados y los mismos se realizaron adecuadamente.
- analizar los datos originales para identificar los posibles errores;
- verificar todos los cálculos;
- verificar que el equipo utilizado estaba calificado y/o calibrado y que los ensayos de aptitud del sistema fueron realizados y los mismos cumplieron con los parámetros establecidos.
- asegurar que fueron usados los reactivos, solventes y sustancias de referencia apropiados y;
- verificar que la cristalería utilizada está calibrada
- asegurar que las preparaciones originales de la muestra no se desechen hasta que se complete la investigación.



18.4 La identificación de un error que ha causado un resultado aberrante invalidará el resultado y será necesario el reanálisis de la muestra. Los resultados dudosos pueden ser invalidados sólo si fueron debidos a un error identificado.

18.5 Cuando el resultado de la investigación no es concluyente—sin ninguna causa obvia que pueda ser identificada—un ensayo de confirmación debe ser realizado por otro analista tan competente y experimentado en el procedimiento de ensayo como el analista original. Un valor similar indicaría un resultado fuera de especificación. Sin embargo, se puede aconsejar una nueva confirmación usando otro método validado, si estuviera disponible.

18.6 Deben informarse todos los resultados individuales de los ensayos con sus criterios de aceptación en el registro de ensayo analítico.

### 19. Registro de ensayo analítico

19.1 El registro de ensayo analítico es un documento interno para ser usado por el analista para registrar información acerca de la muestra, los procedimientos de ensayo, cálculos y los resultados de los análisis. Deben registrarse los datos originales obtenidos en el análisis.

19.2 El laboratorio debe utilizar un registro de ensayo analítico separado para cada muestra o grupos de muestras numeradas

19.3 El registro de las observaciones, datos y cálculos debe ser identificable con la operación específica correspondiente. Los registros de ensayos deben incluir al menos:

- denominación del producto (o materia prima) y forma farmacéutica.
- número de control o número de registro de la muestra
- número de lote, fabricante y/o suministrador.
- fecha solicitud del análisis
- referencia de las especificaciones y descripción completa de los métodos de ensayos con los cuales la muestra fue analizada.
- resultados de los ensayos, con observaciones, cálculos y límites de aceptación.
- identificación de los equipos de ensayo usados
- número de identificación de cualquier sustancia de referencia usada
- resultados del ensayo de aptitud del sistema, si procede
- identificación de los reactivos y solventes empleados
- interpretación de los resultados y las conclusiones aprobadas por el personal designado
- fecha de realización de los ensayos.
- identificación de las personas que realizan los ensayos, que supervisan los ensayos y verifican los cálculos.
- declaración inequívoca de aprobación o rechazo, fecha y firma del responsable designado.
- cualquier otro elemento determinante para garantizar la trazabilidad de las operaciones realizadas durante el ensayo.

19.4 Debe registrarse en los registros de ensayos inmediatamente todos los valores obtenidos en cada ensayo,

incluyendo los gráficos obtenidos los cuales deben ser anexados o trazables a un registro electrónico disponible.

19.5 Cuando se comete un error en un registro de ensayo o cuando los datos o el texto necesita ser corregido, la información anterior deben 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.

### 20. Selección de las especificaciones de calidad

20.1 Las especificaciones de calidad utilizadas para evaluar las muestras deben ser las referidas en la solicitud de análisis o las especificaciones del fabricante aprobadas. De no existir referencias puede usarse la especificación de la farmacopea reconocida oficialmente.

20.2 El laboratorio debe poseer las versiones vigentes de las especificaciones de calidad de las materias primas, productos terminados, materiales de envases y las farmacopeas oficiales.

### 21. Informe de los Resultados

21.1 Los resultados de cada ensayo o serie de ensayos realizados por el laboratorio serán informados con exactitud, claridad, sin ambigüedades y objetivamente, de acuerdo con las instrucciones específicas de los métodos de ensayo.

21.2 Los resultados deben reportarse en un informe de ensayo e incluir toda la información solicitada por el cliente y necesaria para la interpretación de los resultados del ensayo. Debe ser emitido por el laboratorio y basado en el registro de ensayo.

21.3 Cada informe de ensayo incluirá, al menos, la siguiente información:

- a) denominación del documento
- b) número de control o de registro de la muestra en el laboratorio
- c) nombre y lugar donde se realizaron los ensayos, si es diferente a la dirección del laboratorio
- d) nombre y dirección del solicitante del ensayo
- e) nombre del producto objeto de análisis, número de lote y fechas de fabricación y vencimiento
- f) la identificación del método utilizado y los límites de especificación utilizados
- g) introducción que proporcione los antecedentes y el propósito de la investigación
- h) la fecha de recepción del producto a ensayar y fecha de realización del ensayo
- i) descripción de las sustancias químicas de referencia o patrones biológicos empleados
- j) los resultados de ensayo realizados o valores numéricos con el valor de la desviación estándar relativa si procede
- k) discusión de los resultados obtenidos
- l) una conclusión si la muestra ensayada se encuentra dentro los límites de especificación usada.
- m) normas, farmacopeas y otra bibliografía empleadas
- n) cualquier dato adicional que pueda influir en la interpretación del resultado

- o) una declaración de conformidad, no conformidad con los requisitos y/o las especificaciones
- p) el nombre y firma del analista responsable de la ejecución del ensayo
- q) el nombre, función y firma de la persona que autoriza el informe de ensayo
- r) una declaración que indique que el informe del análisis, o cualquier parte del mismo, no puede ser reproducido sin la autorización del laboratorio.

21.4 Además de los requisitos relacionados en 21.3, los informes de ensayos deberán incluir, donde sea necesario, lo siguiente:

- a) las desviaciones, adiciones o exclusiones del método de ensayo, así como información sobre condiciones específicas del ensayo, tales como las condiciones ambientales
- b) una declaración de la incertidumbre estimada de la medición (esta información es necesaria cuando resulta importante para la validez o aplicación de los resultados de ensayo, cuando las instrucciones del cliente así lo requieren, o cuando la incertidumbre afecte en la conformidad con un límite de especificación)

21.5 Los informes de ensayo que contienen los resultados del muestreo deben incluir lo siguiente para la interpretación de los resultados del ensayo:

- a) la fecha del muestreo
- b) identificación clara de la sustancia, el material o el producto muestreado (incluyendo el nombre del fabricante)
- c) lugar donde se realiza el muestreo
- d) una referencia al plan y los procedimientos de muestreo utilizados
- e) detalles de cualquier condición ambiental durante el muestreo que pueda afectar en la interpretación de los resultados del ensayo
- f) cualquier norma u otra especificación para el método o procedimiento de muestreo, así como las desviaciones, las adiciones o exclusiones de la especificación en cuestión

21.6 El formato de los informes de ensayo debe ser diseñado para responder a cada tipo de ensayo y reducir al mínimo la posibilidad de incompreensión o uso inadecuado. Los encabezamientos deberán estar normalizados tanto como sea posible.

21.7 Las modificaciones sustanciales a un informe de ensayo una vez emitido deben ser realizadas sólo en forma de un documento adicional, o de transferencia de datos, el que incluirá una declaración de suplemento al Informe de Ensayo.

21.8 Cuando sea necesario emitir un informe de ensayo completamente nuevo, debe estar identificado de forma única y debe contener una referencia al original que éste sustituye.

## 22. Certificado de Análisis

22.1 Los laboratorios confeccionarán un certificado de análisis para cada lote de principio activo o producto el cual debe contener la siguiente información:

- a) número de control o de registro de la muestra en el laboratorio
- b) el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra
- c) fecha de recepción de la muestra
- d) nombre, descripción y número de lote
- e) nombre y dirección del fabricante original de la muestra
- f) referencias de la especificación utilizada para analizar la muestra
- g) los resultados de todos los ensayos realizados (media y desviación estándar, si corresponde) con los límites establecidos;
- h) una conclusión si la muestra ensayada se encuentra dentro los límites de especificación usada
- i) fecha de vencimiento y reanálisis si corresponde
- j) fecha en que se realizaron todos los ensayos
- k) firma del jefe del laboratorio o persona autorizada

## 23. Seguridad Integral

23.1 El laboratorio deberá integrarse al Comité de Seguridad implantado por la institución, en el cual estarán bien definidos los objetivos, funciones y responsabilidades del mismo y sus integrantes. De igual forma, existirá un responsable que vele por la Seguridad del laboratorio.

23.2 Cada laboratorio debe diseñar e implantar un programa de seguridad que contendrá informaciones tales como la política de seguridad del laboratorio, las responsabilidades del personal, 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 formación del personal profesional y auxiliar.
- e) Programa de salud.
- f) Programa de seguridad de la documentación.
- g) Programa de aseguramiento del equipamiento.
- h) Programa de inspecciones de seguridad.
- i) Manual de seguridad.

23.3 Debe contar con un Manual de Seguridad Integral donde se establezca la descripción de las áreas así como las características de cada una, y el reglamento interno del laboratorio que debe incluir los siguientes requisitos:

- Prohibido fumar, comer y beber en las áreas del laboratorio
- Capacitación del personal con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, y máscaras de gas;
- Uso de batas de laboratorios u otra ropa protectora, incluyendo espejuelos protectores
- No realizar trabajos de forma aislada o solitaria

- Establecer las normas de seguridad y procedimientos para el personal que trabaja con microorganismos patógenos y con animales de experimentación tales como: tratamientos de desechos y residuales, desinfección y esterilización de materiales, control de vectores y plagas
- Los envases de sustancias químicas deben estar completamente etiquetados e incluir advertencias destacadas (ej., "veneno", "inflamable", "radioactivo"), cuando corresponda;
- Los cables y equipos eléctricos, incluyendo refrigeradores, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;
- Establecer reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal debe estar familiarizado con los códigos de identificación por color;
- Proporcionar materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antidotos.

23.4 Cada laboratorio debe tener bien establecido las señalizaciones de riesgo biológico, el control de acceso a las áreas, las zonas de mayor y menor riesgo, la ubicación en lugares apropiados de extintores y tener bien clasificados los mismos.

23.5 Contar con los medios de protección individual y colectivo adecuado como ropa protectora, mascarilla facial, guantes, anteojos, pantallas de protección, cámara de seguridad biológica, autoclaves, recipientes resistentes a pinchazos, bolsas de seguridad para los materiales de desechos, entre otros.

23.6 Cada laboratorio debe contar con un botiquín de primeros auxilios dotado con los materiales adecuados para accionar sobre cualquier accidente o incidente que ocurra, los cuales serán registrados en el laboratorio.

23.7 Los laboratorios deben disponer de una política definida con respecto al tratamiento de los desechos, de acuerdo a los riesgos inherentes a cada laboratorio.

## 24 Bibliografía.

- 1- PNO 07.001 Metodología para el proceso de reglamentación, contenido y revisión de las disposiciones reguladoras. Edición 03. 2009
- 2- Buenas Prácticas de la OMS para laboratorios de Control de la Calidad de Productos Farmacéuticos Series de Informes Técnicos No. 957. Anexo 1
- 3- Regulación No. 16-2006 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED. 2000.
- 4- NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2006

### Comité Editorial

#### Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristia

#### Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

#### Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés

Dra.C. Celeste A. Sánchez González

Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Dra. Loida Oruña Sánchez

#### Consejo de Redacción

#### Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

#### Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry

Lic. Eloísa Amada Pérez Estrada

M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: [cecmec@cecmec.sld.cu](mailto:cecmec@cecmec.sld.cu)