



Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico Anexo 3 informe 36,2002

PARTE 2

Materiales y acondicionamiento de equipos, instrumentos y otros dispositivos



Material y acondicionamiento de equipos, instrumentos y otros dispositivos

- Archivo de especificaciones
- Reactivos
- Materiales de referencia
- Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos.



9 Archivo de especificaciones

Especificación

Documento que describe los requerimientos con los cuales los productos farmacéuticos o materiales usados durante la fabricación tienen que cumplir



Archivo de especificaciones

Colección actualizada de datos de todas las especificaciones de calidad y documentos relacionados.

Sirven como base para la evaluación de la calidad



Archivo de especificaciones

Debe contener:

- Listado de Farmacopeas
- Listado de Especificaciones no farmacopéicas
 - *Del fabricante o propias*
 - *Copia maestra aprobada numerada y fechada*
 - *Copias controladas para uso*



Se debe mantener el listado de Farmacopeas y especificaciones de medicamentos actualizado



10

Reactivos

de calidad apropiada para el ensayo

- **Compra**
 - *Selección proveedores.*
 - *Calificación de proveedores*
- **Ficha técnica**
- **Certificado de análisis**
- **El rótulo de todos los reactivos debe especificar claramente**



Nombre del producto, el fabricante, la fecha de recepción, fecha de vencimiento, y condiciones de almacenamiento.

Cuando sea apropiado, la concentración, factor de estandarización y la fecha de apertura del envase



10.6 Inspección en recepción

Revisar:

Los sellos intactos

La rotulación y el número del lote

Fecha de vencimiento si aplica

Hacer registro de la inspección en el rótulo

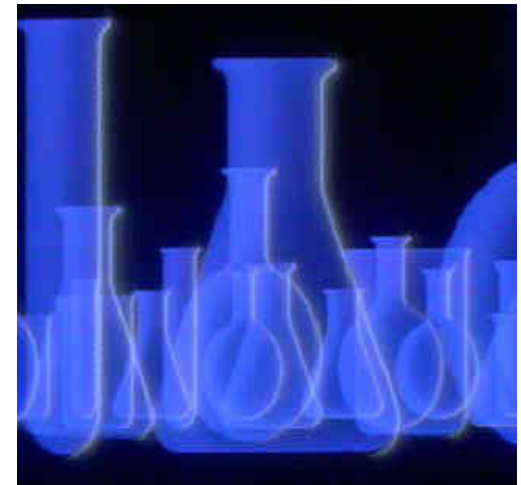
Rechazar los reactivos con signos de adulteración



Reglas generales para el manejo de reactivos

SOLUCIONES VOLUMETRICAS PREPARADAS

- *Responsable por la preparación y título de las soluciones preparadas*
- *Procedimiento de preparación, valoración y revaloración*
- *Rotulación*
- *Registros de preparación y estandarización*
- *Archivo del protocolo de análisis*

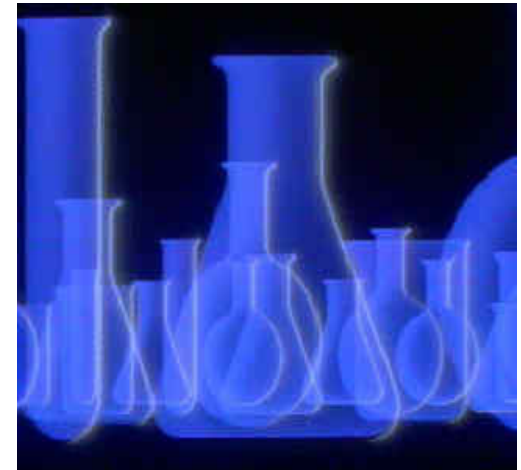




Reglas generales para el manejo de reactivos

SOLUCIONES VOLUMETRICAS PREPARADAS

- *Los rótulos de reactivos preparados en el laboratorio deben establecer la fecha de preparación y estandarización y la fecha de vencimiento, el nombre e iniciales del técnico responsable, las condiciones de conservación y almacenamiento*
- *Se recomienda incluir los datos del fabricante y el número de lote del reactivo de origen.*





Agua como reactivo

¿Qué calidad de agua se debe usar?

Calidad mínima: Agua purificada

Se debe conservar en condiciones tales que se evite su contaminación durante el almacenamiento, distribución y uso

Se debe implementar controles para verificar su calidad empleando normas de farmacopeas

Se debe considerar el agua como un reactivo



Almacenamiento de reactivos

- Almacenamiento según condiciones de temperatura requeridas por los reactivos
- Seguridad (personal competente)
- Utilización según el sistema FIFO
- Suministro de envases y elementos para dispensación
- Registro de temperatura ambiental
- Salas o sectores separados para los reactivos peligrosos: inflamables y autoinflamables, corrosivos, fumantes.



11 Materiales de referencia

Los materiales o estándares de referencia son necesarios para alcanzar la exactitud y reproducibilidad en los resultados analíticos y asegurar la calidad de un producto farmacéutico.

El uso de un estándar de referencia se debe considerar una parte de integral de las especificaciones de una monografía farmacopeica o las de un fabricante, las que se utilizan para confirmar la identidad, estimar la pureza y /o determinar la concentración o potencia de productos farmacéuticos





11 Materiales de referencia

Sustancias de referencia de uniformidad comprobada, grado de pureza y propiedades adecuadas para los fines programados, necesarias para:

- Identificación, pureza y/o titulación de una muestra*
- Calibración, verificación o calificación de equipos, instrumentos u otros dispositivos*





11 Materiales de referencia

DEFINICIONES

Los materiales o estándares de referencia incluyen:

- Estándares de referencia primarios
- Estándares de referencia secundarios
- Estándares de trabajo





11 Materiales de referencia

• ESTANDAR DE REFERENCIA PRIMARIO

Sustancia de referencia oficial, de uniformidad comprobada y que demuestra tener propiedades adecuadas para los fines programados.

Su valor y demostración de aptitud, asegurado por procedimientos de alto orden metrológico, es reconocido y aceptado sin comparación con otra sustancia química (estándar preexistente)





11 Materiales de referencia

- ESTANDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO

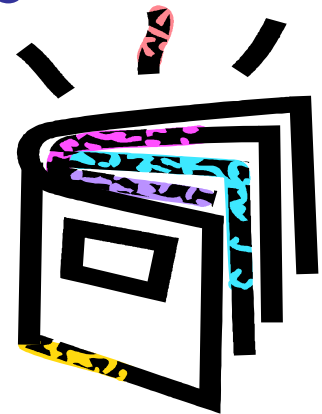
Sustancia de uniformidad comprobada y pureza adecuada, cuyas características están asignadas y/o calculadas por comparación con sustancias de referencia primarias.





11 Materiales de referencia

- **ESTANDAR DE REFERENCIA SECUNDARIO**
 - Existe monografía codificada en alguna Farmacopea internacionalmente reconocida
 - Es desarrollado localmente por el usuario
 - Es trazable a un estándar de referencia primario
 - Se emplea para controles de calidad de rutina
 - Se emplea para reducir el uso del estándar primario disponible en cantidades limitadas
 - Requiere menores ensayos de caracterización y evaluación que una sustancia de referencia primaria





11 Materiales de referencia

- ESTANDAR DE TRABAJO

Sustancia de uniformidad comprobada y de pureza adecuada para el uso a que se destina, cuya monografía no ha sido codificada en Farmacopeas reconocidas internacionalmente,





11 Materiales de referencia

• ESTANDAR DE TRABAJO

- Es desarrollado localmente por el usuario a partir de una sustancia provista por el laboratorio innovador o un lote de materia prima purificada provista por el fabricante (in-house estándar).

- Para garantizar la validez de identificación y pureza se recurre a métodos de alto orden metrológico (espectro infrarrojo, RMN, EM, punto de fusión, volumetría)

- Se emplea para ensayos de identidad, pureza y potencia específicos, definidos por el fabricante





11 Materiales de referencia

El laboratorio debe disponer de procedimientos para el:

- *Acondicionamiento*
- *Fraccionamiento*
- *Conservación*
- *Manipulación*
- *Reanálisis*

de materiales de referencia para prevenir su deterioro y proteger su integridad





11 Materiales de referencia

ROTULADO

En los rótulos de los envases debe constar:

- *Nombre de la sustancia*
- *Número de lote y número de identificación*
- *Título (sobre sustancia anhidra o desecada)*
- *Fecha de vencimiento y de reanálisis*
(si corresponde)
- *Número de veces que se abrió el envase*



En caso que el tamaño del envase restrinja el tamaño del rótulo los datos exigidos deberán figurar en el Registro Central de Materiales de Referencia



11 Materiales de referencia

REGISTRO CENTRAL

Los datos concernientes a cada material de referencia se deben recopilar en un Registro Central que puede ser un cuaderno, cardex o equipo procesador de datos

La información a consignar es:

- ***Número de identificación***
 - Un número para cada lote
 - Número marcado en cada vial de material
- ***Descripción y origen***
- ***Fecha de recepción. Fecha de vencimiento***
- ***Lote o código de identificación***
- ***Lugar de almacenamiento o condición especial***
- ***Uso previsto***
- ***Datos adicionales (resultados de inspecciones)***





11 Materiales de referencia

Programa de coordinación que deberá tener

Un profesional como coordinador del material de referencia responsable de su manejo

- ***Mantener condiciones de almacenamiento***
- ***Control de existencias***
- ***Registro de los materiales de referencia.***
- ***Preparación y distribución***



11 Materiales de referencia

- **Archivo de información**

Adicional al Registro central. Debe contener:

- *Información sobre propiedades de cada material*
- *Estándares secundarios y/o de trabajo: resultado de los ensayos realizados*

- **Inspección**

- *Se debe realizar para asegurar condiciones de almacenamiento y ausencia de deterioro de los materiales*
- *Registrar resultados en el registro central con las iniciales del inspector*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

- **Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos usados en la medición, deben ser regularmente calibrados, validados y verificados.**
- **Deben existir procedimientos específicos para cada equipo, instrumento y otros dispositivos para verificarlos y calibrarlos regularmente**



12

Calibración, validación y verificación de quipos, instrumentos y otros dispositivos

Calibración

Operación que establece la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición y los valores correspondientes de un estándar de referencia (nacional, regional o internacional)

Determina un factor de corrección dentro de límites de aceptación establecidos



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Calibración

Es una parte intrínseca de la Calificación y se debe realizar previamente

Un programa de calibración incluye:

- *Un POE específico para cada instrumento*
- *Una lista de parámetros a ser controlados y los límites de aceptación para cada uno.*
- *Detalle de la frecuencia de calibración*
- *Etiquetado del equipo con indicación de estado y futuras calibraciones*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Verificación

Control del valor indicado por un instrumento frente a un patrón de referencia, para establecer que el mismo está operando de acuerdo con las tolerancias.

Es necesaria para mantener la confianza en la condición de calibración de un equipo o instrumento

La realiza periódicamente el usuario del equipo (en función del grado de uso del equipo), utilizando patrones internos trazables, con el fin de evaluar que el equipo funcione dentro de los límites establecidos en la calibración



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Validación/Calificación de equipos

Conjunto de verificaciones y ensayos realizados sobre un equipo o sistema, para demostrar que está adecuadamente instalado, funciona correctamente y que su desempeño es consistente (dentro de los rangos especificados) cumpliendo con los resultados previstos

Objetivos

- *Conocimiento del equipo*
- *Seguridad de funcionamiento*
- *Mejora del proceso involucrado*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION

Es el proceso documentado por el cual se verifica el correcto diseño, instalación, operación y desempeño de un equipo o parte de él.

Permite asegurar que en las operaciones futuras los equipos son capaces de operar en forma homogénea y reproducible dentro de los límites y tolerancias preestablecidas (performance)



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Relación entre Calibración y Calificación

- **CALIBRAR UN EQUIPO**

Asegurar que el instrumental de medida del mismo suministra medidas dentro de los límites establecidos

- **Exactitud** -

- **CALIFICAR UN EQUIPO**

Asegurar que el equipo es capaz de operar en forma reproducible dentro de límites y tolerancias establecidas

- **Precisión** -



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Relación entre Validación y Calificación

- **Validación y Calificación** son esencialmente componentes de un mismo concepto
- El término **Calificación** se usa normalmente para equipos y sistemas
- El término **Validación** se usa para procesos
- Bajo este concepto la **Calificación** es una parte de la **Validación**



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Un Protocolo de Calificación de un equipo comprende las siguientes etapas:

- 1. Calificación del diseño***
- 2. Calificación de la instalación***
- 3. Calificación operacional***
- 4. Calificación del desempeño***



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION DEL DISEÑO

Establece cuales son los criterios compatibles con las necesidades, para poder especificar los requerimientos de un usuario para la adquisición de un equipo

- *Descripción del equipo. Componentes*
- *Características de seguridad*
- *Requerimientos ambientales para instalación y funcionamiento*
- *Datos de consumo (eléctrico, aire, agua, etc)*
- *Identificar instrumentos y elementos críticos*
- *Procedimientos de operación y limpieza*
- *Aplicaciones y restricciones para el uso*
- *Documentación - Manuales y planos -*
- *Requisitos de servicio post venta*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION DE LA INSTALACION - IQ -

Verificación que un equipo y sus elementos auxiliares se han construido e instalado conforme a especificaciones de su diseño

Comprende la instalación del equipo, calibración del instrumental y mantenimiento preventivo, existencia de manuales de operación y planos de instalación

Permite determinar que el equipo:

- *Cumple especificaciones de diseño*
- *Tiene los suministros adecuados*
- *Posee la documentación necesaria para la puesta en marcha*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION DE LA INSTALACION - IQ -

Verificación de documentación

- Manuales de instalación y operación.
- Certificados de calibración del instrumental.
- Planos eléctricos, neumáticos, hidráulicos, mecánicos y demás que se requieran para poder efectuar correctamente la instalación y mantenimiento del equipo.
- Lista de repuestos sugeridos por el fabricante que deben ser seleccionados por el usuario o propietario con base en la experiencia y registros.
- Documentación que avale la adecuación de los servicios (Instalación de agua, ventilación, espacio adecuado).



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION OPERACIONAL - OQ -

Verificación de la puesta en marcha del equipo para demostrar que el mismo funciona acorde con las especificaciones en los rangos establecidos de operación

Documenta el funcionamiento de un equipo

Se debe repetir por lo menos una vez al año si no existen cambios o reparaciones en los equipos

Se debe repetir cada vez que se cambien, se trasladen o se reparen los equipos.



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION OPERACIONAL - OQ -

Verificaciones

- *Capacitación del personal*
- *Existencia de Documentación completa para operar el equipo: POEs Manuales. Calibraciones*
- *Operatividad del equipo: arranque, parada, aperturas, cierres.*
- *Velocidades. Temperatura*
- *Ausencia de vibraciones*
- *Funcionamiento de controles y alarmas*
- *Sistema de refrigeración/calefacción*
- *Secuencia de operaciones*
- *Operaciones automatizadas*



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

CALIFICACION DEL DESEMPEÑO - PQ -

Es la evaluación del funcionamiento adecuado del equipo y su comportamiento a lo largo del tiempo. Determina la exactitud, precisión y estabilidad de funcionamiento de un equipo y si estos parámetros son los adecuados para el fin que se destina el equipo

Esta calificación estará cubierta por diferentes POEs de uso de un equipo, los que deberán contener los criterios de aceptación y los parámetros de control.

Se acepta que por lo menos se deben realizar tres operaciones del equipo para asegurar que existe una reproducibilidad en el funcionamiento



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

RECALIFICACION

Es la repetición de un Proceso de Calificación o de una parte específica del mismo, para asegurar que el equipo continua cumpliendo con los requerimientos establecidos

Cuándo se debe recalificar?

- *Traslado del equipo a una nueva ubicación*
- *Luego de reparaciones o modificaciones importantes*
- *Al introducir cambios en los procedimientos de operación*



Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

EJEMPLO CALIFICACION DE EQUIPOS - HPLC

Etapas	Objetivo	Responsable	Documentos	Verificación
Calificación Diseño	Verificar que el equipo satisface las necesidades del usuario	Proveedor / Usuario	<ul style="list-style-type: none"> - Especificaciones - Documentación del equipo - Servicio post venta - Garantía - Mantenimiento 	Respuesta a necesidades del usuario <ul style="list-style-type: none"> - <i>Tipo de bomba</i> - <i>Degasificador</i> - <i>Termostato para columnas</i> - <i>Tipo de Detector</i> - <i>Muestreador automático</i> - <i>Hard/Software</i>
Calificación Instalación	Verificar que el equipo está construido e instalado conforme al diseño	Fabricante / Proveedor (participación usuario)	<ul style="list-style-type: none"> - Documentos de fabricación - Manuales - Certificados de calibraciones 	Condiciones de instalación: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Módulos: cantidad y ubicación</i> - <i>Mesadas: tipo, dimensiones</i> - <i>Condiciones ambientales</i> - <i>Electricidad</i>



Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

EJEMPLO CALIFICACION DE EQUIPOS - HPLC

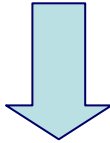
Etapas	Objetivo	Responsable	Documento	Verificación
Calificación Operacional	Verificar que el equipo y cada componente funciona correctamente	Fabricante / Proveedor (participación usuario)	<ul style="list-style-type: none"> - Manuales de uso. - POEs 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Precisión y exactitud de flujo</i> - <i>Exactitud de λ</i> - <i>Linealidad</i> - <i>Exactitud de gradiente</i> - <i>Capacitación usuario</i> - <i>Software</i>
Calificación Desempeño	Verificar el funcionamiento adecuado del equipo para el uso previsto y su desempeño en el tiempo	Usuario	<ul style="list-style-type: none"> - Manuales de uso - POEs 	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitud y precisión sistema en el tiempo - <i>Repetibilidad áreas pico</i> - <i>Resolución entre 2 componentes</i> - <i>Factor asimetría o tailing</i> - <i>Aptitud para uso previsto</i>



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

Calibración



Operación que establece la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición y los valores correspondientes de un estándar de referencia nacional, regional o internacional.

Establece un factor de corrección para el instrumento

Verificación



Control del valor indicado por un instrumento frente a un material de referencia, para establecer que el mismo opera de acuerdo a las tolerancias.

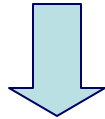
Verifica la condición de calibración del instrumento



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

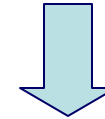
Calificación de Equipos



Proceso documentado por el cual se demuestra que:

- El diseño del equipo responde a los requerimientos del usuario
- Está correctamente instalado
- Funciona correctamente
- Se desempeña consistentemente dentro de los rangos establecidos

Validación de Procesos



Conjunto de ensayos realizados sobre un proceso o sistema que demuestran que se desempeña consistentemente dentro de los rangos establecidos y conduce a los resultados esperados

- Incluye la calificación de los equipos involucrados
- Establece evidencias documentales de que el proceso correspondiente dará resultados reproducibles y confiables adecuados para el uso previsto.



12

Calibración, validación y verificación de quipos, instrumentos y otros dispositivos

OPERACION

- **Sólo** efectuada por personal autorizado
 - *Entrenado y competente*
- Equipos identificados con tarjeta.
 - *Número de serie, fecha de calibración*
- Existencia de instrucciones actualizadas de uso, verificación, calibración y mantenimiento
- Manuales de equipos disponibles para consulta (en castellano)
- Llevar un registro de verificaciones



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

REGISTRO DE USO

Cuaderno o bitácora con los siguientes datos

- ***Identificación única del equipo***
- ***Nombre del fabricante. Número de serie***
- ***Ubicación del equipo***
- ***Operadores autorizados***
- ***Programa de calibración y mantenimiento***
- ***Registro de calibraciones y mantenimiento***
- ***Historia de uso, daños, mal funcionamiento y reparaciones***



12

Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos

- **Disponer de un listado maestro de los equipos del laboratorio**
- **Establecer procedimientos de mantenimiento**
 - *Realizar un servicio regular de mantenimiento*
- **Equipos defectuosos, deben ser puestos fuera de servicio hasta que funcionen correctamente.**
- **Se debe poder verificar su condición de calibración**
 - *Identificación de estado de calibración y fecha de recalibración*
- **Ubicados con las condiciones ambientales necesarias para garantizar su buen funcionamiento**
 - *Areas con control de temperatura y humedad.*
 - *Ausencia de vibraciones*