

---

# **BUENAS PRÁCTICAS PARA LABORATORIOS NACIONALES DE CONTROL FARMACÉUTICO**

---



## **Anexo 3**

# **Buenas prácticas para laboratorios nacionales de control farmacéutico**

### **Consideraciones generales**

#### **Glosario**

#### **Parte Uno. Gestión e infraestructura**

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

#### **Parte Dos. Materiales y acondicionamiento de equipos, instrumentos y otros dispositivos**

- 9.- Archivo de especificaciones
- 10.- Reactivos
- 11.- Materiales de referencia
- 12.- Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos
- 13.- Trazabilidad

#### **Parte Tres. Procedimientos de trabajo**

- 14.- Ingreso de muestras
- 15.- Hoja de trabajo analítico
- 16.- Análisis
- 17.- Evaluación de los resultados de ensayo
- 18.- Muestras retenidas

#### **Parte Cuatro. Seguridad**

- 19.- Reglas generales

#### Referencias

#### Apéndice 1

Modelo de informe de análisis para ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos

## Apéndice 2

### Equipamiento para laboratorios de control farmacéutico de primera etapa y de tamaño mediano

#### **Consideraciones generales**

El gobierno, normalmente a través de la autoridad reguladora de medicamentos, establece y mantiene un laboratorio de control farmacéutico para efectuar los análisis y ensayos requeridos para asegurar que los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos cumplan con sus especificaciones de calidad. A través del proceso de autorización de comercialización, el laboratorio trabaja estrechamente relacionado con la autoridad nacional reguladora de medicamentos. La revisión de los métodos de ensayo para medicamentos recientemente registrados juega un importante rol para asegurar su adecuación al control de calidad y seguridad y requiere de un esfuerzo mayor, ya que también deben ser efectuados los análisis rutinarios de productos farmacéuticos. Algunos países mantienen grandes establecimientos llamados “centros de control de medicamentos” o “institutos de control de medicamentos”.

La importancia de un laboratorio de control farmacéutico para un sistema nacional de control de productos farmacéuticos, ya ha sido delineado en tres guías sobre evaluación de calidad (1-3).

En la mayoría de los países, el laboratorio solamente es responsable por los servicios analíticos y no por la inspección de los productos farmacéuticos. Sin embargo algunos aspectos de inspección son incluidos en esta guía.

Un laboratorio de control farmacéutico gubernamental proporciona soporte efectivo a la autoridad reguladora de medicamentos actuando junto con su servicio de inspección. Los resultados analíticos obtenidos deberían describir exactamente las propiedades de las muestras evaluadas, permitiendo obtener conclusiones correctas acerca de la calidad de cada producto, sirviendo además como una base adecuada para cualquier regulación administrativa y acción legal subsiguiente.

Para garantizar la seguridad al paciente, el rol del laboratorio de control debe estar definido en la legislación general del país, de tal manera que los resultados proporcionados por éste puedan, si es necesario, hacer cumplir la ley y la acción legal.

Para que la calidad de una muestra de producto farmacéutico sea correctamente evaluada:

- la presentación de la muestra al laboratorio, elegida en conformidad con exigencias nacionales, debe ser acompañada por una declaración de la razón por la cual ha sido solicitado el análisis;
- el análisis debe ser correctamente planificado y meticulosamente ejecutado;
- los resultados deben ser evaluados competentemente para determinar si la muestra cumple con las especificaciones de calidad u otros criterios pertinentes.

Se requiere de documentación precisa para hacer cada operación lo más simple y lo menos ambigua posible (ver también Parte Uno, sección 2.1).

Esta guía entrega recomendaciones sobre el análisis de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos. Se tienen consideraciones particulares para países con recursos limitados que desean establecer un laboratorio gubernamental de control farmacéutico, habiéndolo modernizado recientemente o planeando hacerlo.

Muchas de las recomendaciones son también pertinentes para los ensayos de control de calidad de los fabricantes, los cuales comúnmente realizan análisis repetitivos de muestras de ingredientes farmacéuticos activos o de un número limitado de productos farmacéuticos, mientras que teóricamente, los laboratorios de control gubernamental tienen que tratar con todos los productos del mercado y por lo tanto tienen que usar una amplia variedad de métodos de ensayo.

Se debe poner especial atención para asegurar el correcto y eficiente funcionamiento del laboratorio. La planificación y los presupuestos deben asegurar la disponibilidad de los recursos necesarios para el mantenimiento del laboratorio, la adecuada infraestructura y el suministro de energía. Los medios y procedimientos deben estar implementados (en caso de problemas imprevistos de suministros) para asegurar que el laboratorio pueda continuar sus actividades.

El laboratorio debería estar apropiadamente equipado para responder a todas las demandas razonables.

## **GLOSARIO**

Las definiciones dadas más abajo se aplican a los términos usados en esta Guía. Ellos pueden tener significados diferentes en otros contextos.

### **Ingrediente farmacéutico activo**

Sustancia o compuesto destinado a ser usado en la manufactura de un producto farmacéutico como el compuesto farmacológicamente activo (ingrediente) (4).

### **Hoja de trabajo analítico**

Formulario impreso para registrar información sobre la muestra, procedimiento de ensayo y resultados del análisis (ver Parte Tres, sección 15).

### **Lote**

Cantidad definida de material de partida, material de empaque, o producto procesado en un único proceso o series de procesos de manera que pueda esperarse sea homogéneo. En el caso de manufactura continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por su esperada homogeneidad. Algunas veces puede ser necesario dividir el lote en un número de sub-lotes los cuales mas tarde son reunidos para formar un lote final homogéneo (4).

**Número de lote**

Combinación distintiva de números y /o letras la cual identifica específicamente un lote en los rótulos, en los registros del lote, en los certificados de análisis, etc. (4).

**Calibración**

Conjunto de operaciones que establecen bajo condiciones especificadas, las relaciones entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesada) registro y control, o los valores representados por la medida de un material, con los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia. Se deberían establecer los límites de aceptación para los resultados de la medición.

**Calibración de equipo**

Acto documentado que prueba que el equipo trabaja de acuerdo a tolerancias o criterios predefinidos.

**Certificado de análisis**

Informe de los resultados obtenidos, incluyendo la conclusión final del examen de una muestra, emitido por el fabricante y reenvasador / distribuidor (ver Anexo 10).

**Droga**

Ingrediente farmacéutico activo o un producto farmacéutico  
(ver también excipiente farmacéutico y producto farmacéutico)

**Buenas prácticas de manufactura (BPM)**

La parte del aseguramiento de calidad que garantiza que los productos farmacéuticos son consistentemente producidos y controlados con los estándares de calidad apropiados para el uso previsto, como es requerido por la autorización de comercialización (4)

**Fabricante**

Compañía que lleva a cabo al menos un paso de fabricación.

**Autorización de comercialización (licencia de producto, certificado de registro)**

Documento legal emitido por la autoridad competente reguladora de medicamentos, que establece la composición detallada y formulación del producto farmacéutico y las especificaciones farmacopeicas u otras especificaciones reconocidas de sus ingredientes y del producto final en si mismo, e incluye pormenores de empaque, rótulos y período de vida útil.

**Excipiente farmacéutico**

Sustancia diferente al ingrediente farmacéutico activo, el cual ha sido apropiadamente evaluado por su seguridad y está incluido en un sistema de liberación de droga para:

- ayudar en la elaboración del sistema de liberación de la droga, durante su manufactura;
- proteger, mantener o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad, o aceptabilidad del paciente;
- ayudar en la identificación del producto farmacéutico; o
- realzar cualquier otro atributo para la seguridad y efectividad del producto durante su almacenamiento o uso (5, 6).

**Producto farmacéutico**

Cualquier medicamento destinado para uso humano o veterinario, presentado en su forma de dosificación final, que está sujeto a control por la legislación farmacéutica, tanto en el estado de exportación como de importación.

**Calificación de equipos**

El acto de planificar, realizar, y registrar los resultados de los ensayos sobre un equipo para demostrar que su desempeño será según lo previsto. Los instrumentos de medición y sistemas deben estar calibrados (ver Parte 2 sección 12).

**Aseguramiento de calidad**

Concepto de amplio rango que cubre todas las materias que individualmente o colectivamente influyen en la calidad de un producto. Son la totalidad de las medidas aplicadas con el objeto de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para el uso previsto (4).

**Control de calidad**

Todas las medidas tomadas incluyendo el ajuste de especificaciones, muestreo, ensayo e informe analítico, para asegurar que las materias primas, intermediarios, materiales de empaque y productos farmacéuticos terminados cumplen con las especificaciones establecidas para identidad, potencia, pureza y otras características (4).

**Manual de calidad**

Manual que describe los diferentes elementos del sistema para asegurar la calidad de los resultados de los ensayos generados por un laboratorio (ver Parte Uno, sección 2.1)

**Especificación de calidad**

Procedimientos de ensayos escritos explícitos y requerimientos que deben ser cumplidos.

**Sistema de calidad**

Infraestructura adecuada, que abarca la estructura organizacional, procedimientos, procesos, recursos y acciones sistemáticas necesarias para asegurar la adecuada confianza de que un producto (o servicio) cumplirá los requerimientos establecidos para la calidad (ver Parte 1. Sección 2.1 y 3.1).

**Especificación**

Documento que describe en detalle los requerimientos con los cuales los productos farmacéuticos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, tienen que cumplir. Las especificaciones sirven como base para la evaluación de la calidad.

**Archivo de especificaciones**

Colección actualizada de datos de todas las especificaciones de calidad y documentos relacionados (ver Parte 2 sección 9).

**Procedimiento operativo estándar (POE)**

Procedimiento escrito autorizado que da instrucciones para efectuar operaciones, no necesariamente específicas para un producto o material dado, sino de naturaleza más general (ej. operación de equipos, mantenimiento y limpieza, validación, limpieza de áreas y control ambiental, muestreo e inspección). Ciertos POEs pueden ser usados para complementar el documento maestro específico de un producto y la documentación de la producción del lote (4).

**Informe de análisis**

Informe de resultados incluyendo la conclusión final del análisis de una muestra, emitido por un laboratorio en otro país o en el caso de no tener las dependencias apropiadas para realizar ciertos ensayos, por el laboratorio oficial de control de medicamentos que realizó el ensayo. Este a menudo presenta el mismo estilo del certificado de análisis (ver Parte 3, sección 17.3)

**Trazabilidad**

La trazabilidad tiene como objetivo asegurar que los resultados de las mediciones del laboratorio usando procedimientos de bajo orden metrológico, sean reproducibles y científicamente aceptables en referencia a un denominador internacionalmente acordado como procedimiento de referencia del más alto orden metrológico y /o material primario de referencia (ver Parte 2, sección 13).

**Validación de procedimientos analíticos / métodos**

Evidencia documentada de que los procedimientos analíticos o métodos son adecuados al propósito previsto (7)

**Verificación de métodos**

La verificación está dirigida a los métodos farmacopeicos para confirmar si el producto farmacéutico como se encuentra formulado, puede ser analizado satisfactoriamente por el método oficial.

## **PARTE UNO: Gestión e infraestructura**

### **1.- ORGANIZACIÓN Y GESTION**

1.1. El laboratorio o la organización de la cual forma parte, debe ser una entidad legalmente autorizada para funcionar y legalmente responsable.

1.2. El laboratorio debe estar organizado y operar de manera de cumplir con los requerimientos señalados en esta Guía.

1.3.- El laboratorio debe:

(a) tener personal directivo y técnico con la autoridad y recursos necesarios para desempeñar sus obligaciones e identificar la ocurrencia de desviaciones respecto del sistema de calidad o de los procedimientos para efectuar los ensayos y /o calibraciones, validación y verificación, e iniciar acciones para prevenir o minimizar tales desviaciones;

(b) contar con las medidas para asegurar que su gerencia y personal no están sujetos a presiones comerciales, políticas, financieras u otras, o conflictos de interés, que puedan afectar adversamente la calidad de su trabajo;

(c) definir con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de gestión del laboratorio, su lugar en cualquier organización matriz, tal como el ministerio o la autoridad reguladora de medicamentos y las relaciones entre la gestión, las operaciones técnicas, los servicios de apoyo y el sistema de calidad;

(d) especificar la responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal que gestiona, ejecuta o verifica el trabajo, lo cual afecte la calidad de los ensayos y /o calibraciones, validaciones y verificaciones;

(e) proporcionar supervisión adecuada al grupo de trabajo, incluyendo personas en entrenamiento, por personas familiarizadas con los ensayos y /o calibraciones, validación y verificación de métodos y procedimientos, así como con sus objetivos y evaluación de resultados;

(f) tener un jefe técnico que tenga la responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;

(g) tener procedimientos apropiados de seguridad (ver Parte Cuatro).

1.4.- El laboratorio, ya sea pequeño (sin sub-unidades) o grande (y posiblemente dividido en sub-unidades) debe tener un registro central con las siguientes funciones:

(a) recibir, distribuir y supervisar el envío de las muestras a las unidades específicas;



- (b) guardar los registros de todas las muestras entrantes y documentos acompañantes;
- (c) asegurar la asignación precisa de responsabilidades, particularmente en la designación de unidades específicas para tipos particulares de productos farmacéuticos;
- (d) mantener un archivo de especificaciones (ver Parte Dos, sección 9) conteniendo una colección de datos actualizados de todas las especificaciones de calidad y documentos relacionados;

1.5.- En un laboratorio grande, se debe garantizar la comunicación y coordinación del personal implicado en los ensayos de la misma muestra en las diferentes unidades.

## **2.- SISTEMA DE CALIDAD**

2.1. La gerencia del laboratorio establece, implementa y mantiene un sistema de calidad apropiado al alcance de sus actividades, incluyendo el tipo, rango y volumen de los ensayos y /o calibraciones, y actividades de validación y verificación acometidas. La gerencia del laboratorio debe describir sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones en la extensión necesaria que permita al laboratorio asegurar la calidad de los resultados que genera. La documentación usada en este sistema de calidad debe ser comunicada a, estar disponible para y ser entendida e implementada por, el personal apropiado. Los elementos de este sistema deben estar documentados en un manual de calidad, disponible al personal del laboratorio, el cual debe ser mantenido y actualizado por un miembro responsable nominado del personal del laboratorio. El manual de calidad debe contener como mínimo:

- (a) la estructura del laboratorio (organigrama);
- (b) las actividades operacionales y funcionales pertenecientes a la calidad, de manera que cada persona involucrada conozca la extensión y los límites de sus responsabilidades;
- (c) los procedimientos generales de aseguramiento de calidad interna;
- (d) las referencias de procedimientos específicos de aseguramiento de calidad para cada ensayo;
- (e) información sobre participación en programas apropiados de pruebas de mejoramiento, uso de material de referencia, etc.;
- (f) pormenores de medidas satisfactorias para la retroalimentación y acciones correctivas cuando se detecten discrepancias en los ensayos;

- (g) procedimiento para tratar reclamos;
- (h) diagrama de flujo para las muestras;
- (i) pormenores de auditorias y revisión del sistema de calidad;
- (j) información sobre las calificaciones apropiadas que debe poseer el personal;
- (k) información sobre el entrenamiento inicial y en servicio del personal;
- (l) una declaración de la política de calidad, incluyendo al menos lo siguiente:
  - (i) una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio respecto al estándar de servicio que proporcionará;
  - (ii) el propósito del sistema de calidad;
  - (iii) el compromiso de la gerencia con una buena práctica profesional y calidad de los ensayos, calibración, validación y verificación, como servicio a sus clientes;
  - (iv) el compromiso de la gerencia con el cumplimiento del contenido de esta guía;
  - (v) el requisito de que todo el personal relacionado con los ensayos y actividades de calibración dentro del laboratorio esté familiarizado con la documentación de calidad y la implementación de las políticas y procedimientos en su trabajo.

2.2. El sistema de calidad debe ser revisado sistemática y periódicamente (auditorias internas y externas) por, o a nombre de, la gerencia para asegurar la efectividad continua de las mejoras y aplicar cualquier medida correctiva necesaria. Tales revisiones deben ser registradas, junto con los pormenores de cualquier acción correctiva tomada.

2.3.-La gerencia debe nombrar un miembro del personal como Gerente de Calidad, quien independientemente de otras obligaciones y responsabilidades, debería tener responsabilidades y autoridad definidas para asegurar que el sistema de calidad sea implementado y ejecutado todo el tiempo. El gerente de calidad debe tener acceso directo al nivel más alto de la gerencia donde se toman las decisiones sobre las políticas o los recursos del laboratorio.

### **3.- Control de Documentación**

3.1. La documentación es una parte esencial del sistema de calidad. El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para controlar y revisar todos los documentos

(generados internamente como provenientes de fuentes externas) que forman parte de la documentación de calidad.

#### **4.- Registros**

4.1.- El laboratorio debe establecer y mantener procedimientos para la identificación, colección, indexación, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y disposición de y acceso a, toda la documentación de calidad y registros técnicos.

4.2.- Todas las observaciones originales, cálculos y datos derivados, calibraciones, registros de validación y verificación, etc. y resultados finales deben ser conservados como registros, por un período apropiado de tiempo en conformidad con las regulaciones nacionales. Idealmente ellos debieran ser mantenidos por todo el periodo de tiempo que el producto farmacéutico respectivo está en el mercado. Los registros de cada ensayo deben contener la información suficiente que permita repetir el ensayo. Los registros deben incluir la identidad del personal involucrado en el muestreo, preparación y análisis de las muestras. Los registros de las muestras a ser usados en procedimientos legales, deberían ser conservados de acuerdo a los requerimientos legales aplicables a ellos.

4.3.- Todos los registros deben ser legibles, rápidamente recuperables, almacenados y retenidos, usando dependencias que proporcionen un medio ambiente adecuado que prevenga modificaciones, daño o deterioro y/o pérdida. Las condiciones bajo las cuales todos los registros originales son almacenados deben ser tales que aseguren su seguridad y confidencialidad. Los registros de calidad deben incluir informes de auditorías internas (y externas si son realizadas) y revisiones de gerencia, incluyendo registros de posibles acciones correctivas y preventivas.

4.4.-Se requieren procedimientos operativos estandarizados escritos y autorizados (POEs), incluyendo, pero no limitado a, instrucciones para operaciones administrativas y técnicas, tales como:

- (a) la compra y recepción de los envíos de materiales (ej. muestras, materiales de referencia, reactivos);
- (b) la rotulación interna, cuarentena y almacenamiento de materiales;
- (c) la instalación adecuada de cada instrumento y parte de los equipos;
- (d) muestreo e inspección;
- (e) el análisis de materiales, con las descripciones de los métodos y equipos usados;
- (f) la calificación de equipos;
- (g) la calibración de aparatos analíticos;
- (h) mantenimiento, limpieza y sanitización;

- (i) medidas de seguridad;
- (j) acciones relativas a materias personales, incluyendo calificaciones, entrenamiento, vestuario e higiene;
- (k) monitoreo ambiental;
- (l) la preparación y control de materiales de referencia.

## **5.- Equipos con procesadores de datos**

5.1.-Para computadores, equipos automatizados o equipos de calibración, y para la recolección, proceso, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de ensayo y/o calibración, el laboratorio debe asegurar que:

- (a) los cálculos y la transferencia de datos están sistemáticamente sujetos a verificaciones apropiadas;
- (b) el programa computacional desarrollado por el usuario está documentado con el suficiente detalle y apropiadamente validado o verificado, como sea adecuado para el uso;
- (c) se han establecido e implementado procedimientos para proteger la integridad de los datos. Tales procedimientos deben incluir, pero no estar limitados a, medidas para asegurar la integridad y confidencialidad de los datos de entrada o recolección y el almacenamiento, transmisión y procesamiento de los datos;
- (d) los computadores y equipos automatizados son mantenidos para que funcionen correctamente y están provistos con las condiciones ambientales y operativas necesarias para asegurar la integridad de los datos de ensayo y calibración;
- (e) se han establecido e implementado procedimientos para hacer, documentar y controlar los cambios a la información mantenida en sistemas computarizados y
- f) existen procedimientos para proteger y mantener los respaldos de los datos de computadores u otros medios (ej. cintas magnéticas, diskettes y CD-roms) todo el tiempo, y para prevenir el acceso no autorizado o las enmiendas de los datos.

## **6.- Personal**

6.1.-El laboratorio debe tener personal suficiente con la educación, entrenamiento, conocimiento técnico y experiencia necesarias para las funciones asignadas. Ellos deberían estar libres de cualquier conflicto de interés y no sujetos a presiones, que pudieran interferir con la calidad de los resultados.

6.2.- La gerencia del laboratorio debe asegurar la competencia de todas las personas que operan equipos específicos, instrumentos u otros dispositivos, y que realizan ensayos y /o calibraciones, validaciones o verificaciones. Sus obligaciones también incluyen la evaluación de resultados como también la firma de los informes (ver Apéndice 1) y certificados de calibración.

6.3.- El personal en entrenamiento debe ser supervisado apropiadamente, recomendándose una evaluación formal después del entrenamiento. El personal que realiza tareas específicas debe ser calificado apropiadamente en términos de su educación, entrenamiento, experiencia y /o habilidades demostradas, como se requiera.

6.4.- El personal del laboratorio debe estar empleado en forma permanente o estar bajo contrato. El laboratorio debe asegurar que el personal técnico adicional y de apoyo clave bajo contrato, sea supervisado, sea suficientemente competente y esté motivado, y que su trabajo esté en concordancia con las buenas prácticas del laboratorio.

6.5.- El laboratorio debe mantener descripciones de cargo vigentes para directivos, técnicos y personal clave involucrado en los ensayos, y/o calibraciones, validaciones y verificaciones. También debe mantener registros de todo el personal técnico, incluyendo aquellos bajo contrato, describiendo sus áreas de competencia, calificaciones educacionales y profesionales, entrenamiento, habilidades y experiencia. Esta información debe estar rápidamente disponible y debe incluir la fecha en la cual la autorización y /o competencia fue confirmada. También se debe señalar el criterio sobre el cual se basó la autorización, junto con el nombre de la autoridad que la confirmó

6.6. El laboratorio debe tener el siguiente personal directivo y técnico:

(a) un jefe de laboratorio (supervisor), quien debe tener un alto nivel profesional con extensa experiencia en el análisis de productos farmacéuticos y gestión de laboratorio, en laboratorios de control farmacéutico del sector regulador o de la industria. El jefe de laboratorio también tiene la responsabilidad final de recomendar cualquier acción reguladora en el caso de no cumplimiento de una muestra analizada.

La función de esta persona es asegurar que:

- (i) todos los miembros claves del laboratorio tengan la competencia y grados de acuerdo a sus responsabilidades;
- (ii) se analizan periódicamente muestras estándares;

(iii) se revisan periódicamente la adecuación del personal existente, y los procedimientos de gestión y entrenamiento;

(iv) se desarrollan procedimientos de auto-chequeo para operarios de instrumentos;

(v) se preparan programas regulares de entrenamiento en servicio, para actualizar y mejorar las habilidades tanto del personal profesional como técnico;

(vi) el resguardo seguro de cualquier narcótico (ver Parte Uno, sección 7.10- 7.12) mantenido en el lugar de trabajo , está bajo la supervisión de una persona autorizada;

b) un jefe de registro central, quien debe tener amplia experiencia en el análisis de productos farmacéuticos y ser responsable de:

(i) recibir y mantener los registros de todas las muestras entrantes y los documentos acompañantes;

(ii) supervisar el envío de las muestras a las unidades específicas relacionadas;

(iii) monitorear el progreso de los análisis y el despacho de los informes terminados (ver Parte Uno, sección 1.4);

(iv) si es necesario, cotejar y evaluar los resultados de los ensayos para cada análisis.

(c) analistas, quienes deben estar graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias pertinentes con el requisito de conocimiento, destreza y habilidad para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por los directivos y para supervisar al personal técnico;

(d) personal técnico, quienes debieran tener diplomas en sus materias, otorgados por escuelas técnicas o vocacionales;

(e) un bodeguero (ver Parte Dos, sección 10.13) responsable de mantener la bodega central, quien debe tener la competencia apropiada y estar entrenado para manejar reactivos y materiales con el cuidado y seguridad necesarios;

(f) un gerente de calidad (ver Parte Uno, sección 2.3).

6.7.- En grandes laboratorios con sub-unidades, es necesario el siguiente personal adicional:

(a) jefes de las diferentes sub-unidades;

(b) un coordinador del material de referencia (ver Parte Dos, sección 11.8)

6.8.-A mayor rutina de análisis efectuados mayor es la proporción de técnicos requeridos. El trabajo no rutinario y particularmente la revisión de métodos de ensayo para drogas recientemente registradas, requiere de una alta proporción de especialistas altamente

calificados. En general, la relación técnico/analista en un ambiente rutinario de análisis es de 3:1 en una unidad química o fisicoquímica y de 5:2 en un laboratorio biológico o microbiológico.

## **7.- Instalaciones**

7.1.- El laboratorio debería ser de tamaño, construcción y ubicación adecuados. En el diseño deberían ser considerados requerimientos de seguridad (ver Parte Cuatro).

7.2.- El diseño del laboratorio debiera ser tal que proporcione un adecuado grado de separación de cualquier actividad que pudiera interferir con la conducta propia de cada estudio.

7.3.- El laboratorio debería tener un número suficiente de salas o áreas para asegurar que los sistemas de ensayos están aislados unos de otros.

7.4.- Las instalaciones deben tener revisiones adecuadas y equipamiento de seguridad. Se debería disponer de las fuentes de energía necesarias; si la línea de voltaje es variable deberían instalarse estabilizadores de voltaje adecuados.

7.5.- Se debería disponer de áreas o salas de almacenamiento, como sea necesario, convenientemente ubicadas para suministros y materiales. Estas salas deberían estar separadas de aquellas áreas que alojan los sistemas de ensayos y provistas de adecuada protección contra infestación, contaminación y/o deterioro.

7.6.-Para prevenir la contaminación y/o confusiones, se debería disponer de áreas o salas separadas para la recepción y almacenamiento de los ítems de ensayo y de referencia, como también para la mezcla de los ítems de ensayo con un excipiente.

7.7.- Las salas o áreas de almacenamiento para los ítems de ensayo deberían estar separadas de aquellas que contienen los sistemas de ensayo. Ellas deberían estar construidas en forma tal que preserve la identidad, concentración, pureza y estabilidad del ítem de ensayo, y asegurar el almacenamiento seguro de sustancias peligrosas. Todas las áreas de almacenamiento deben estar ubicadas y equipadas en conformidad con las regulaciones de incendios. Por razones de seguridad y para reducir la contaminación del ambiente del laboratorio, los reactivos inflamables, fumantes y ácidos y bases concentrados, amins volátiles, etc., nunca deben ser mantenidos en el laboratorio sin una buena razón.

## **Bodega central**

7.8.-Se debe mantener un almacenamiento central con dependencias separadas para el almacenamiento seguro de muestras, muestras retenidas (ver Parte Tres, sección 18) reactivos, accesorios de laboratorio (ver Parte Dos, sección 10.12-10.14) y materiales de referencia (ver parte Dos, sección 11). Las dependencias de almacenamiento deben estar

equipadas para almacenar material, si es necesario, bajo refrigeración y aseguradas con llave. El acceso debe estar restringido al personal autorizado.

7.9.- La bodega central debería estar organizada de tal forma que permita acomodar muestras entrantes y salientes, reactivos, equipos, instrumentos y otros dispositivos.

7.10.- Se deben redactar e implementar rigurosamente regulaciones de seguridad apropiadas dondequiera que se almacenen o usen reactivos tóxicos o inflamables.

7.11.- Los reactivos sujetos a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas, deben ser marcadas claramente como "Veneno". Ellas deben ser mantenidas separadamente de otros reactivos en gabinetes con llave.

7.12.- El miembro del personal designado como responsable, debe mantener un registro de estas sustancias. Los jefes de cada unidad deben aceptar la responsabilidad personal por la tenencia segura de estos reactivos mantenidos en el lugar de trabajo (ver Parte Uno, sección 6.6.)

7.13.- Se deberían proporcionar dependencias para archivos, para asegurar el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos (generados internamente o de fuentes externas), muestras de los ítems de ensayo y especímenes. El diseño y condiciones de las dependencias de archivos deberían ser tales que protejan el contenido de un deterioro prematuro. El acceso a los archivos debe estar restringido al personal autorizado.

7.14.- El manejo y disposición de los desechos debería ser efectuado de tal forma que no exponga la integridad de los estudios ni el medio ambiente. Se debería disponer de dependencias apropiadas para la recolección, almacenamiento y disposición de los desechos, como también de los medios de descontaminación, donde sea aplicable y el transporte.

7.15.- El medio ambiente en el cual se realizan los ensayos debe ser tal que no invalide los resultados de los ensayos o afecte en forma adversa la exactitud requerida para las mediciones. Esto se aplica particularmente en los lugares que no son instalaciones permanentes del laboratorio. Las instalaciones de ensayos deben estar protegidas, como se requiera, de condiciones tales como calor, frío, polvo, humedad, vapor, ruido, vibración, y disturbios electromagnéticos o interferencias. Se deben instalar monitores ambientales, si es requerido por la naturaleza del ensayo. El acceso a, y el uso de todas las áreas de ensayo deben estar controladas y limitadas al mínimo necesario para el propósito asignado. Las personas externas al laboratorio deben cumplir con las condiciones de control de entrada. Se deben tomar medidas adecuadas para asegurar el buen comportamiento habitual en los laboratorios de ensayo.



## **8.- Equipos, instrumentos y otros dispositivos**

8.1.- Los equipos, instrumentos y otros dispositivos deben estar diseñados, contruidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos de acuerdo a lo requerido por las operaciones realizadas en el medio ambiente local. El usuario debería comprar los equipos a un representante capaz de proporcionar soporte técnico completo y mantenimiento cuando sea necesario. La documentación debería estar escrita en el idioma empleado en el laboratorio.

8.2.- Para asegurar muestreos y mediciones apropiadas, el laboratorio debe tener los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de los ítems de ensayo y/o calibración y el proceso y análisis de los datos de ensayo y/o calibración). En Apéndice 2 se señala como guía, un listado de equipamiento básico, instrumentos y otros dispositivos.

8.3.- Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados en el muestreo, deben cumplir con los requerimientos del laboratorio y las especificaciones estándares pertinentes, como también estar verificados y /o calibrados (ver Parte Dos, sección 12).

## **PARTE DOS: Materiales y acondicionamiento de equipos, instrumentos y otros dispositivos**

### **9.- Archivo de especificaciones**

9.1.- Se recomienda que todo laboratorio de control farmacéutico tenga un archivo de especificaciones. Conforme con la legislación nacional, se deberían mantener versiones actualizadas de todas las especificaciones necesarias, según se describe en las farmacopeas o en los documentos de registro de los fabricantes. Todas las actualizaciones y correcciones deben ser anotadas en los volúmenes principales de las farmacopeas para prevenir el uso de secciones obsoletas. Páginas adicionales o de reemplazo en publicaciones de hojas removibles deben ser insertadas inmediatamente una vez recibidas, y eliminadas las páginas que ya no son válidas. Se debe disponer del número adecuado de suplementos y apéndices.

#### **Contenido**

9.2.- El archivo de especificaciones debe contener:

(a) una lista de todas las farmacopeas del laboratorio;

(b) un archivo de especificaciones de calidad no farmacopeicas para medicamentos analizados de acuerdo a especificaciones establecidas ya sea por el fabricante o por el mismo laboratorio y aprobadas por la autoridad responsable del control de productos

farmacéuticos. En este archivo cada entrada debe estar numerada y fechada de manera tal que la última versión pueda ser fácilmente reconocida. Además, la versión en el archivo (copia maestra) debe tener la fecha de aprobación por la autoridad de registro nacional o la unidad específica y contener cualquier otra información pertinente a la condición de especificación de calidad. Todas las correcciones posteriores o cambios deben ser registrados en la copia maestra y endosada con el nombre y firma de la persona responsable y la fecha. Se debería generar un documento corregido tan pronto como sea posible.

9.3.-Las copias maestras de los documentos no deberían ser retiradas del archivo. Las fotocopias deben ser controladas para el uso del laboratorio.

9.4.-Las especificaciones del fabricante son de propiedad de la compañía respectiva. Ellas a menudo están disponibles a los gobiernos, estrictamente para propósitos de evaluación para la autorización de comercialización. El laboratorio de control farmacéutico puede negociar su entrega por los fabricantes o aun, en algunos casos, desarrollar especificaciones independientes. Los laboratorios nacionales pueden ser consultados rutinariamente para dar su opinión sobre las especificaciones de cada producto farmacéutico recientemente introducido, antes de ser autorizado para su mercadeo por la autoridad reguladora.

9.5.- En un laboratorio grande, el supervisor del archivo de especificaciones proporcionará servicio de documentación y será responsable de:

- (a) actualizar todas las farmacopeas, incluyendo la inserción de suplementos, apéndices y descripciones de medidas correctivas usadas en el laboratorio;
- (b) mantener un archivo de especificaciones para todos los medicamentos autorizados para la comercialización dentro del país respectivo.

## **10.- Reactivos**

10.1.- Todos los reactivos y químicos, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y análisis, deben ser de calidad apropiada.

10.2.- Los reactivos deben comprarse a fabricantes o vendedores de prestigio y deben estar acompañados por el certificado de análisis. En algunos casos, tendrá que establecerse un listado de proveedores pre-calificados.

10.3. Para la preparación de reactivos en el laboratorio:

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

10.4.- Los rótulos de todos los reactivos deben especificar claramente:

- (a) los contenidos, el fabricante, la fecha de recepción y, cuando sea apropiado, la concentración, factor de estandarización, expiración y condiciones de almacenamiento. Los rótulos de reactivos preparados en el laboratorio deben establecer la fecha de preparación y el nombre e iniciales del técnico responsable.
- (b) Las soluciones volumétricas preparadas por dilución, deben llevar el nombre del fabricante del reactivo original, la fecha de preparación, la fecha de estandarización, el factor de dilución, y el nombre del técnico responsable.

10.5.-En el transporte y fraccionamiento de reactivos:

- (a) ellos no se deben mover innecesariamente desde una unidad a otra.
- (b) siempre que sea posible, ellos deben transportarse en los envases originales.
- (c) cuando sea necesario el fraccionamiento, se deben usar envases escrupulosamente limpios y completamente rotulados.

### **Inspección**

10.6.- Todos los envases de reactivos deben ser inspeccionados para asegurar que los sellos se encuentran intactos cuando ellos son liberados desde la bodega central y distribuidos a las unidades.

10.7.- Estas inspecciones deben ser registradas sobre el rótulo, junto con la fecha y el nombre e iniciales de la persona responsable.

10.8.- Se deberían rechazar los reactivos que parezcan haber sido adulterados. Sin embargo, este requisito puede ser excepcionalmente omitido si la identidad y la pureza del reactivo respectivo puede ser confirmada por ensayo.

### **Agua destilada y agua des-ionizada**

10.9.- El agua debería ser considerada como un reactivo

10.10.- Se deben tomar precauciones para evitar contaminación durante su suministro, almacenamiento y distribución.

10.11.-Las existencias deben ser verificadas regularmente para asegurar el cumplimiento con los requisitos de farmacopeas u otros requerimientos oficiales de calidad.

## **Almacenamiento**

10.12.- Las existencias de reactivos deben ser mantenidas en un almacén central bajo condiciones de almacenamiento apropiadas. El almacén debe mantener un suministro de botellas limpias, viales, cucharas, embudos y rótulos, como sea requerido, para dispensar reactivos desde envases grandes a pequeños. Puede necesitarse de equipo especial para la transferencia de grandes volúmenes de líquidos corrosivos.

10.13.- El responsable debe vigilar el almacén y su inventario y anotar la fecha de expiración de los químicos y reactivos. Podría ser necesario entrenamiento en el manejo de químicos con el cuidado y seguridad requeridos.

10.14.-El laboratorio debe proveer salas o áreas separadas para el almacenamiento de sustancias inflamables, fumantes y ácidos y bases concentradas, aminas volátiles y otros reactivos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, amoniaco y bromuro. Materiales auto inflamables tales como sodio y potasio metálicos, deben ser almacenados separadamente.

## **11.- Materiales de referencia**

11.1.-Materiales de referencia (8, 9) (ej. sustancias de referencia oficiales y preparaciones de referencia, materiales de referencia secundarios y materiales no oficiales preparados en el laboratorio como estándares de trabajo) son necesarios para el ensayo y/o calibración, validación o verificación de una muestra o de equipos, instrumentos u otros dispositivos.

## **Registro y rotulado**

11.2.- Se debe asignar un número de identificación a todo material de referencia, ya sea recientemente recibido o preparado en el laboratorio.

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

11.4.- Este número debe ser marcado sobre cada vial del material.

11.5.- El número de identificación debe ser citado en la hoja de trabajo analítico, cada vez que el material sea usado (ver Parte Tres, sección 15.5)

## **Registro central**

11.6.- Los pormenores concernientes a todos los materiales de referencia requeridos son recopilados en un registro central, el cual puede ser un cuaderno de registro, un cardes o un equipo procesador de datos.

11.7.-El registro central debe proporcionar la siguiente información:

- (a) el número de identificación del material;
- (b) una descripción precisa del material;
- (c) el origen;
- (d) la fecha de recepción;
- (e) la designación del lote u otro código de identificación;
- (f) el uso previsto del material (ej. como un material de referencia infrarrojo, como un material de referencia de impurezas para cromatografía en capa delgada, etc.);
- (g) el lugar de almacenamiento en el laboratorio y cualquier condición de almacenamiento especial;
- (h) cualquier información adicional necesaria (ej. resultados de inspecciones).

11.8.- Se deben especificar las funciones de la persona que actúe como coordinador del material de referencia en un laboratorio grande (ver Parte Uno, sección 6.7) Esta persona es responsable de mantener los materiales de referencia en el registro central.

11.9.- Se puede necesitar de una unidad separada para materiales de referencia, la cual realizaría todas las obligaciones del coordinador, si se requiere que el laboratorio nacional de medicamentos establezca los materiales de referencia a ser usados por otras instituciones o por los fabricantes de productos farmacéuticos.

### **Archivo de información**

11.10.-Además del registro central, se debe mantener un archivo con toda la información sobre las propiedades de cada material de referencia.

11.11.-Para estándares de trabajo preparados en el laboratorio, el archivo debe incluir los resultados de todos los ensayos y verificaciones empleadas para establecer el estándar. Estos deben llevar las iniciales del analista responsable.

### **Inspección**

11.12.-Todos los materiales de referencia deben ser inspeccionados a intervalos regulares para asegurar que no ha ocurrido deterioro y que las condiciones de almacenamiento son apropiadas para los materiales respectivos.

11.13.- Los resultados de estas inspecciones deben ser registradas en el registro central y /o en el archivo de información y llevar las iniciales del analista responsable.

11.14.- Pormenores adicionales sobre el manejo y almacenamiento de materiales de referencia se señalan en las guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de materiales de referencia (8). En el secretariado de la OMS está disponible una recopilación actualizada de sustancias de referencia, nacionales, regionales e internacionales.

## **12.- Calibración, validación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos**

12.1.- Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos usados para medir las propiedades físicas de las sustancias deben ser regularmente calibrados, validados y verificados.

12.2.-Se deben establecer procedimientos específicos para cada tipo de equipo, instrumento u otro dispositivo, considerando la extensión de uso de cada uno, para ser verificados y calibrados a intervalos regulares de acuerdo al POE.

Por ejemplo:

(a) los pHmetros son verificados con soluciones tampón estándares certificados al menos una vez al día.

(b) los espectrofotómetros infrarrojos requieren de verificación al menos una vez al día y de calibración a intervalos regulares.

12.3.- Solamente el personal autorizado debería operar los equipos, instrumentos y otros dispositivos. Las instrucciones actualizadas sobre el uso, mantenimiento, verificación y calibración de los equipos, instrumentos y dispositivos (incluyendo cualquier manual pertinente del fabricante) deben estar rápidamente disponibles para el uso por el personal apropiado del laboratorio (ej. una copia de estas instrucciones debería estar puesta al lado de cada aparato, junto con un plan de las fechas de verificación y/o calibración). Los resultados de las verificaciones deben ser registrados en una carta de control, formando la base para determinar el tiempo al cual se hará la calibración.

12.4.-Cada parte del equipo, instrumento o dispositivo usado para ensayo, verificación y calibración debe, cuando sea factible, tener identificación única.

12.5.- Se deben mantener los registros de cada parte del equipo, instrumento u otro dispositivo usado para efectuar los ensayos, verificaciones y /o calibraciones.

Los registros deben incluir al menos lo siguiente:

(a) la identidad del equipo, instrumento u otro dispositivo;

(b) el nombre del fabricante, la identificación del tipo, número de serie u otra identificación única;

(c) la verificación y/o calibración requerida para cumplir con las especificaciones;

(d) la ubicación actual, cuando corresponda;

(e) las instrucciones del fabricante si están disponibles, o una referencia de su ubicación

(f) las fechas, resultados y copias de informes, verificaciones y certificados de todas las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha exacta de la próxima verificación y/o calibración.

(g) el mantenimiento efectuado a la fecha y el plan de mantenimiento;

(h) la historia de cualquier daño, mal funcionamiento, modificación o reparación.

También se recomienda conservar los registros y observaciones adicionales hechas al momento de haber usado los equipos, instrumentos o dispositivos.

12.6.-Para prevenir la contaminación o deterioro, el laboratorio debe efectuar verificaciones sistemáticas, especificar procedimientos y tener un plan establecido para el manejo seguro, transporte, almacenamiento, uso y mantenimiento de equipos de medición, de manera de asegurar su funcionamiento correcto.

12.7.- Se deben establecer procedimientos de mantenimiento (se debe realizar un servicio regular por un equipo de especialistas en mantenimiento interno o externo, cuando sea posible).

12.8.- Equipos, instrumentos o dispositivos que hayan sido sometidos a sobrecarga o mala manipulación, que entreguen resultados sospechosos o que hayan demostrado estar defectuosos o fuera de los límites especificados, deben ser puestos fuera de servicio y claramente rotulados o marcados. Siempre que sea posible, ellos no deben ser usados hasta que hayan sido reparados y demostrado mediante calibración o ensayo, que funcionan correctamente.

12.9.- Todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos bajo el control del laboratorio y que requieran calibración, deben ser rotulados, codificados o identificados de alguna manera, que permita indicar su condición de calibración y la fecha de re calibración.

12.10.- Cuando los equipos, instrumentos u otros dispositivos están fuera del control directo del laboratorio por un cierto periodo de tiempo, el laboratorio debe asegurar que se verifique el funcionamiento y estado de calibración y se demuestre que son satisfactorios antes de que ellos sean devueltos al servicio.

12.11.-Dependiendo de los tipos de equipos analíticos, instrumentos y otros dispositivos empleados, su fragilidad, la extensión de uso, y la destreza requerida para operarlos, ellos pueden ser:

- (a) agrupados juntos;
- (b) dispersos entre las diferentes unidades;
- (c) protegidos de estados extremos de humedad o temperatura en un área especialmente designada;
- (d) adecuadamente protegidos para resistir la corrosión;
- (e) protegidos contra el crecimiento de mohos y hongos

#### 12.12. Guías adicionales

(a) en la Farmacopea Internacional (10) se señalan procedimientos para la verificación y calibración de refractómetros, termómetros usados en las determinaciones de temperaturas de fusión, y potenciómetros usados para la determinación de pH, junto con métodos para verificar la confiabilidad de las escalas de espectrofotómetros ultravioleta e infrarrojo y espectrofluorómetros.

(b) guías para la validación de procedimientos analíticos usados en el examen de los atributos químicos y fisicoquímicos de materiales farmacéuticos son proporcionadas en el Anexo 5 del informe 32 del “Comité de expertos en especificaciones para preparados farmacéuticos,” de la OMS (11). También se dispone de otras guías (12).

### **13.- Trazabilidad**

13.1.- La trazabilidad pretende asegurar que los resultados de las mediciones de un laboratorio usando procedimientos de bajo orden metrológico son reproducibles y científicamente aceptables en referencia a un denominador consensuado internacionalmente por medio de un procedimiento de referencia del más alto orden metrológico y /o material de referencia primario. Se deben conocer las especificidades analíticas de cada procedimiento de medición y del material de referencia que se utiliza para asegurar la trazabilidad. Se debe preparar un protocolo de transferencia, junto con una descripción detallada de la cadena de trazabilidad, incluyendo los procedimientos de medición y materiales de referencia empleados a todos los niveles. El protocolo debe ser ejecutado meticulosamente para asegurar la reproducibilidad de los resultados.



13.2.- La trazabilidad considera el hecho de que la validez de las investigaciones del laboratorio está limitada por incertidumbres. Se aplica a procedimientos de medición como también a los materiales de referencia usados para la calibración de tales procedimientos.

13.3.- Para la mayoría de los ensayos se han desarrollado una variedad de procedimientos de medición, que permiten cumplir con los requerimientos del propósito deseado del análisis.

13.4.- Se encuentran disponibles procedimientos de medición tanto cuantitativos como cualitativos (8).

13.5.- Los procedimientos de medición cuantitativos entregan resultados numéricos que varían en términos de su precisión, exactitud y en la sensibilidad y selectividad analítica de la medición. Se puede establecer un orden jerárquico de procedimientos sobre la base de la exactitud de la medición, como sigue:

(a) Procedimientos de medición del más alto orden metrológico (procedimientos de medición de referencia primarios). Estos son usados para medir cuantitativamente una estructura fisicoquímica conocida, con un error despreciable (sesgo). El resultado obtenido por el uso de tal procedimiento, al cual algunos expertos se refieren como a un método definitivo, es el más cercano al “valor verdadero” (ejemplos incluyen pesada, cromatografía gaseosa – espectrometría de masas y técnicas de dilución isotópica)

(b) Procedimientos de medición de referencia (procedimientos de medición de referencia secundarios). La exactitud de tales procedimientos es evaluada por:

(i) comparación de los resultados de la medición con los obtenidos por un procedimiento de medición del más alto orden metrológico;

(ii) calibración con un material de referencia internacional con un valor asignado en unidades arbitrarias;

(iii) calibración con un material de referencia primario (ej. una Sustancia de Referencia Química Internacional) (ejemplos incluyen fotometría de llama, espectroscopia de absorción atómica y métodos de ensayo);

(c) Procedimiento de medición de rutina (procedimiento de medición elegido). Este mide con la suficiente confiabilidad y practicidad para el propósito deseado. Se debería conocer la extensión de cualquier desviación sistemática de los resultados respecto al valor verdadero.

13.6.- Los procedimientos de medición “semi cuantitativos” entregan resultados menos exactos y menos precisos que aquellos obtenidos en mediciones cuantitativas. Tales procedimientos miden una cantidad en intervalos discretos de concentración. En las farmacopeas estos ensayos son mencionados como “ensayos limite”. Ellos comparan la

respuesta de la sustancia en ensayo con la de la sustancia referencia al nivel límite. Los intervalos son expresados como estimaciones aproximadas sobre una escala ordinal. En observaciones de laboratorio hechas después de una dilución geométrica del espécimen, los resultados son expresados en términos de títulos. Típicamente no existe relación lineal entre la señal de la observación y la concentración.

13.7.- Los procedimientos de medición cualitativos son descriptivos y pueden distinguir entre la ausencia y presencia de una cantidad en las muestras. Los resultados son expresados en términos de una escala nominal. La distinción entre la ausencia y presencia de una cantidad en la muestra, esta relacionada con la habilidad del procedimiento de medición para detectar esa cantidad a la concentración mínima. La mínima concentración de una cantidad que será indicada positivamente por el sistema de ensayo (límite de detección), o la habilidad de cuantificar el analito en la presencia de otros componentes del espécimen (límite de cuantificación) puede variar de un sistema de ensayo a otro. Una propuesta diferente es usada por los estándares farmacopeicos y por las sustancias establecidas y distribuidas por las autoridades farmacopeicas, las cuales entregan la información estipulada en certificados de análisis junto con las fechas de vencimiento.

13.8.- Para la calibración de procedimientos de medición se usan materiales de referencia que tienen asignados valores de una cantidad. Estos valores deberían ser establecidos, cuando sea posible, por medio de un método del más alto orden metrológico. Los valores asignados también podrían ser establecidos por medio de más de un procedimiento de medición, con tal que los resultados no sean significativamente diferentes. También existe un orden jerárquico para los materiales de referencia como sigue:

- (a) Una sustancia designada como sustancia química primaria es aquella ampliamente conocida por poseer las cualidades apropiadas dentro de un contexto especificado, y cuyo valor es aceptado sin comparación con otra sustancia química (8)
- (b) Una sustancia de referencia química secundaria es una sustancia cuyas características están asignadas y/o calibradas por comparación con una sustancia de referencia química primaria. La extensión de la caracterización y análisis de una sustancia de referencia química secundaria puede ser menor que la requerida para una sustancia de referencia química primaria. Esta definición puede aplicarse, de hecho, a los estándares de trabajo (ver más abajo).
- (c) Los estándares biológicos internacionales son materiales de referencia biológicos que han sido exhaustivamente estudiados y cumplen con los requerimientos internacionales para exactitud, consistencia y estabilidad. Ellos son establecidos por el Comité de Expertos sobre Estandarización Biológica de la OMS. A tales estándares generalmente se les asignan valores de potencia, expresados en Unidades Internacionales (UI) de actividad biológica, sobre la base de un extenso estudio colaborativo internacional.
- (d) Un estándar de trabajo (calibrador de trabajo) tiene un valor asignado de una cantidad, usando uno o más procedimientos de medición elegidos. Este calibrador es algunas veces llamado “calibrador maestro del fabricante” o “calibrador

doméstico”. El estándar de trabajo debería ser compatible con el procedimiento de medición elegido por el fabricante y con el procedimiento para ser calibrado.

- (e) Un calibrador de producto del fabricante, es usado para la calibración de un procedimiento de medición rutinario de un usuario final.
- (f) Material de control es usado para chequear la precisión y exactitud de los resultados. Tal material debería tener una matriz similar a la de las muestras a ser medidas. Se deberían entregar los valores asignados junto con la incertidumbre de la medición apropiada para el uso previsto.

## **Parte Tres.- Procedimientos de trabajo**

### **14.- Ingreso de Muestras**

14.1.- Guías sobre procedimientos de muestreo para productos farmacéuticos fabricados industrialmente, fueron adoptadas por el Comité de Expertos sobre Especificaciones de Preparados Farmacéuticos de la OMS en su reunión N° 31 (13). Un compendio de guías está también disponible (14).

14.2.- Las muestras recibidas en el laboratorio pueden corresponder a muestras de rutina de control, muestras sospechosas de no cumplir especificaciones o muestras enviadas en relación con los procesos de autorización de comercialización. Es importante una colaboración estrecha con aquellos que proporcionan las muestras. En particular los inspectores farmacéuticos, quienes frecuentemente envían muestras, deberían tener presente que la muestra debe ser suficientemente grande para permitir, si es necesario, realizar un número de ensayos replicados ( ver Parte Tres, sección 16.3 ) y retener una parte de la muestra ( ver parte Tres, sección 18 ).

14.3.- Es común tomar tres muestras; estas deben ser selladas y documentadas. Cuando se sospecha no cumplimiento, dos muestras son retenidas en el laboratorio y la tercera es retenida por el fabricante. La primera muestra es analizada de acuerdo con las especificaciones. Si no hay cumplimiento y el fabricante objeta los resultados, la tercera muestra es analizada en presencia del especialista del fabricante. La segunda muestra es analizada en caso de disputa.

14.4.- El laboratorio debe tener un plan de muestreo y un procedimiento interno para muestreo, disponible a todos los analistas y técnicos dentro del laboratorio.

## **Solicitud de análisis**

14.5.- Un formulario estándar para solicitud de análisis debe ser llenado durante el muestreo y debe acompañar a cada muestra presentada al laboratorio.

14.6.- El formulario de solicitud de análisis debe proveer o dejar espacio para la siguiente información:

- (a) el nombre de la institución o inspector que proporcionó la muestra;
- (b) el origen del material;
- (c) una completa descripción del producto, incluyendo su composición, nombre de denominación común internacional (DCI) (si esta disponible), nombre (s) de marca, forma de dosificación y concentración o potencia, el fabricante, el número de lote (si está disponible) y el número de autorización de comercialización;
- (d) el tamaño de la muestra;
- (e) la razón de la solicitud de análisis;
- (f) la fecha en la cual se tomó la muestra;
- (g) cuando sea apropiado, el tamaño de la partida de la cual fue tomada;
- h) la fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o la fecha de re análisis (para materiales de partida o excipientes farmacéuticos);
- (i) las especificaciones farmacopeicas u otras especificaciones oficiales a ser empleadas en el análisis;
- (j) el registro de cualquier comentario adicional (ej. discrepancias encontradas);
- (k) las condiciones de almacenamiento requeridas.

## **Registro y rotulado**

14.7.- Toda muestra recientemente ingresada y los documentos acompañantes (ej. solicitud de análisis) debe asignársele un número de registro. Se deben asignar números de registro separados a cada solicitud, diferentes dosificaciones, o diferentes lotes del mismo producto. Si corresponde (ver Parte Tres, sección 18) también se debe asignar un número de registro a cualquier muestra que esté siendo retenida.

14.8.- Cada envase de la muestra debe llevar fijado un rótulo con el número de registro. Se debe tener cuidado para evitar la destrucción de otras marcas o inscripciones.

## **Registro central**

14.9.- Se debe conservar un registro central, el cual puede corresponder a un cuaderno de registro, un cardes, o un equipo procesador de datos, donde se registre la siguiente información:

- (a) el número de registro de la muestra;
- (b) la fecha de recepción;
- (c) la unidad específica a la cual se remitió la muestra;

## **Revisión de la muestra ingresada**

14.10.- La muestra recibida debe ser inmediatamente revisada por el personal del laboratorio para asegurar que el rótulo está en conformidad con la información contenida en la solicitud de análisis. Los hallazgos deben ser registrados, fechados y llevar las iniciales del personal responsable. Si se encuentran discrepancias, o si la muestra está obviamente dañada, el hecho debe ser registrado sin demora en el formulario de solicitud de ensayo. Cualquier consulta debe ser inmediatamente hecha al proveedor de la muestra.

## **Almacenamiento**

14.11.- La muestra previo al análisis (ver Parte Tres, sección 16.1), la muestra retenida (ver parte Tres, sección 18) y cualquier porción de la muestra remanente después de realizar todos los ensayos requeridos, debe ser almacenada en forma segura tomando en cuenta, si es necesario, las condiciones de almacenamiento especificadas para la muestra. (15, 16).

## **Reenvío para análisis**

14.12.- El jefe de registro central es el que determina la unidad específica a la cual se envía la muestra para el análisis.

14.13.- No se debe comenzar el examen de la muestra antes que la solicitud de análisis pertinente haya sido recibida.

14.14.- La muestra debe ser almacenada apropiadamente hasta que toda la documentación pertinente haya sido recibida.

14.15.- Solamente en caso de emergencia se debe aceptar verbalmente una solicitud de análisis. Todos los detalles deben ser inmediatamente registrados, dejando pendiente la recepción de la confirmación escrita.

14.16.- Los datos deben ser registrados en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15).

14.17.- Las copias o duplicados de toda la documentación deben acompañar a cada muestra numerada cuando es enviada a la unidad específica.

14.18.- El análisis debe ser realizado según se describe en Parte Tres, sección 16.

## **15.- Hoja de trabajo analítico**

15.1.- La hoja de trabajo analítico es un documento interno en formulario impreso para registrar información sobre la muestra, los procedimientos de ensayo y los resultados del análisis. Puede ser complementada con los datos crudos obtenidos en el análisis.

### **Propósito**

15.2.- La hoja de trabajo analítico contiene:

- (a) confirmación de que la muestra en examen está en conformidad con los requerimientos.
- (b) evidencia documental para apoyar acciones reguladoras, si es necesario.

### **Uso**

15.3.- Se debe usar una hoja de trabajo analítico separada por cada muestra numerada.

15.4.- Si es necesario, un conjunto adicional de hojas de trabajo analítico en duplicado puede ser usado por una unidad colaboradora (después del análisis, todos los resultados deberían ser reunidos en una sola hoja de trabajo, usando los datos de todas las unidades colaboradoras).

### **Contenido**

15.5. La hoja de trabajo analítico debe proveer o dejar espacio para la siguiente información:

- (a) el número de registro de la muestra (ver Parte Tres, sección 14.7);
- (b) número de página, incluyendo el número total de páginas (incluyendo anexos);
- (c) la fecha de solicitud de análisis;
- (d) la fecha en la cual el análisis fue realizado;
- (e) el nombre y firma del analista;

(f) una descripción de la muestra recibida;

(g) referencias a las especificaciones con las cuales la muestra fue analizada, incluyendo los límites (añadiendo cualquier método especial empleado) (ver Parte Tres, sección 14.6) y el número de referencia de las especificaciones, si está disponible (ej. monografía de farmacopea);

(h) los resultados obtenidos en la muestra analizada (ver Parte Tres, sección 16.4);

(i) la interpretación de los resultados y las conclusiones finales (ya sea que la muestra haya cumplido o no con las especificaciones), firmada por cada uno de los analistas involucrados y con las iniciales del supervisor;

(j) la identificación de los equipos de ensayos empleados (ver Parte Dos, sección 12);

(k) cualquier comentario adicional, por ejemplo, para información interna (ver Parte Tres, sección 16.1) La información de más arriba puede ser complementada con:

- (i) notas detalladas sobre las especificaciones elegidas y los métodos de evaluación usados (ver Parte Tres , sección 15.7);
- (ii) si y cuando, porciones de la muestra fueron remitidas a otras unidades para ensayos especiales (ej. espectrometría de masas, difracción de rayos X ) y la fecha cuando fueron recibidos los resultados);
- (iii) el número de identificación de cualquier material de referencia (ver Parte Dos, sección 11.5);
- (iv) si corresponde, los resultados de verificación de un instrumento;
- (v) si corresponde, los resultados de verificación de un reactivo.

15.6.- La hoja de trabajo completa debe ser firmada por los analistas responsables y llevar las iniciales del supervisor.

### **Selección de las especificaciones a ser empleadas**

15.7.- Las especificaciones necesarias para evaluar la muestra pueden ser aquellas entregadas en la solicitud de análisis. Usualmente estas corresponden a las de una monografía de farmacopea particular existente o a las especificaciones del fabricante. Si no se entrega una instrucción precisa, se pueden emplear las especificaciones de la farmacopea nacional oficialmente reconocida, o fallando esto, las del fabricante oficialmente aprobadas u otras especificaciones reconocidas nacionalmente. Si no se dispone de un método adecuado:

(a) se pueden solicitar al fabricante las especificaciones contenidas en la licencia del producto y validarse, si la política general del laboratorio permite esta acción (ver Parte Dos, sección 9.4); o

(b) los requerimientos son diseñados por el propio laboratorio sobre la base de información publicada y cualquier otra documentación pertinente, los cuales deberían ser validados por el laboratorio de análisis antes de que ellos sean adoptados como un procedimiento operativo estándar (1-3)

15.8.- Para especificaciones oficiales, se debe disponer de la versión vigente (ver Parte Dos, sección 9.1)

### **Archivo**

15.9.- La hoja de trabajo analítico debe ser puesta en un archivo para su conservación segura, junto con cualquier anexo, incluyendo los cálculos y trazados de análisis instrumentales.

15.10.-Si la hoja de trabajo analítico es almacenada en un archivo central, se debería retener una copia en la unidad específica respectiva para una fácil referencia.

15.11.-El informe de análisis (ver Parte Tres, secciones 17.3 y 17.4) debe ser preparado sobre la base de la hoja de trabajo (ver Apéndice 1 y anexo 10).

15.12.- Cuando se cometen errores en las hojas de trabajo analítico o cuando los datos o texto necesitan ser enmendados, la información original debe ser tachada con una sola línea (no borrar ni hacer ilegible) y la nueva información añadida a lo largo. Todas estas alteraciones deberían llevar las iniciales o la firma de la persona que hace la corrección y la fecha del cambio insertado. La razón del cambio también debería quedar registrada en la hoja de trabajo analítico.

### **16.- Análisis**

16.1.-La muestra debe ser analizada en conformidad con el plan de trabajo del laboratorio después de completar los procedimientos preliminares. Si esto no es factible, las razones deben ser anotadas, por ejemplo en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15) y la muestra debe ser almacenada en un lugar especial con llave (ver Parte Tres, sección 14.11).

16.2.- Se puede necesitar que ensayos específicos requeridos, tales como espectrometría de masas o difracción de rayos X, se realicen en otra unidad o en un laboratorio externo especializado. La persona responsable debe preparar la solicitud y hacer los arreglos para la transferencia del número requerido de unidades (botellas, viales, tabletas) de la muestra. Cada una de estas unidades debe llevar el número de registro correcto.



## **Guías para efectuar los métodos de ensayo**

16.3.- Guías detalladas sobre requerimientos farmacopeicos oficiales se entregan generalmente en noticias generales y monografías específicas de la farmacopea respectiva. Se debe cumplir los criterios de adecuación del sistema definidos en el método.

16.4.- Todos los valores obtenidos en cada ensayo, incluyendo resultados de los blancos, deben ser inmediatamente anotados en la hoja de trabajo analítico y todos los datos gráficos, obtenidos ya sea por registro del instrumento o dibujados a mano, deben ser anexados (ver Parte Tres, sección 15).

## **17.- Evaluación de los resultados de ensayos**

17.1.- Los resultados deben ser revisados y cuando sea apropiado, evaluados estadísticamente una vez realizados todos los ensayos, para determinar si ellos son mutuamente consistentes y si cumplen con las especificaciones empleadas. La evaluación debería considerar los resultados de todos los ensayos. Siempre que se obtengan resultados dudosos estos deberían ser investigados. El procedimiento completo de análisis necesita ser chequeado de acuerdo al sistema de calidad interno (ver también Parte Uno, sección 2) Los resultados dudosos pueden ser rechazados solamente si ellos se deben claramente a un error, el cual ha sido identificado.

17.2.- Todas las conclusiones deben ser registradas en la hoja de trabajo analítico (ver Parte 3, sección 15) por el analista y llevar las iniciales del supervisor.

## **Informe de Análisis**

17.3.- El informe de análisis (ver Apéndice 1) es una recopilación de los resultados y establece las conclusiones del examen de una muestra.

Debe estar:

- (a) emitido por el laboratorio
- (b) basado en la hoja de trabajo analítico (ver Parte Tres, sección 15)

## **Contenido del informe de análisis**

17.4.- El informe de análisis debe proporcionar la siguiente información (ver Apéndice 1):

- (a) el número de registro de la muestra;
- (b) el nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra;
- (c) el nombre y dirección de quien origina la solicitud de análisis;
- (d) el nombre y descripción del número de lote de la muestra, cuando sea apropiado;

- (e) una referencia a las especificaciones usadas para analizar la muestra, incluyendo los límites;
- (f) los resultados de todos los ensayos realizados, o los resultados numéricos de todos los ensayos realizados (si es aplicable);
- (g) una conclusión de si la muestra fue encontrada o no, dentro de los límites de las especificaciones empleadas;
- (h) la fecha cuando fue realizado el análisis;
- (i) la firma del jefe del laboratorio o persona autorizada;
- (j) el nombre y dirección del reenvasador y /o distribuidor, si es aplicable;
- (k) el nombre y dirección del fabricante original;
- (l) si la muestra cumple o no con los requerimientos;
- (m) la fecha en la cual se recibió la muestra;
- (n) la fecha de vencimiento;

## **18. Muestras retenidas**

18.1.- Las muestras son retenidas por al menos 6 meses si cumplen con los requerimientos, y por al menos 12 meses o hasta su fecha de vencimiento (cualesquiera sea la más larga) en el caso de no cumplimiento (para almacenamiento, ver Parte Tres, sección 14.11)

## **Parte Cuatro. Seguridad**

### **19.- Reglas generales**

19.1.- Para cada miembro del personal deben encontrarse disponibles las instrucciones generales y específicas de seguridad, las cuales deben ser complementadas regularmente cuando sea apropiado (ej. con material escrito, carteles, material audiovisual y seminarios ocasionales).

19.2.- Las reglas generales para el trabajo seguro, en conformidad con las regulaciones nacionales y procedimientos operativos estándares, incluyen normalmente los siguientes requerimientos:

(a) deben estar disponibles al personal las hojas con datos de seguridad antes de realizar los análisis;

(b) debe estar prohibido fumar, comer y beber en el laboratorio;

(c) el personal debe estar familiarizado con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, mantas de incendios y máscaras de gas;

(d) el personal debe usar batas de laboratorio u otra ropa protectora, incluyendo protección de ojos;

(e) cuando sea apropiado se debe tener especial cuidado con el manejo, por ejemplo, de sustancias altamente potentes, infecciosas o volátiles;

(f) todos los envases de sustancias químicas deben estar completamente rotulados e incluir advertencias destacadas (ej. “veneno“, “inflamable“, “radiación“, etc.) cuando sea apropiado;

(g) los cables eléctricos y equipos, incluyendo refrigeradores, deben estar provistos de aislamiento adecuado y ser a prueba de chispas;

(h) se deben observar reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal debe estar familiarizado con los códigos de identificación por color;

(i) el personal debe estar informado de evitar trabajar solo en el laboratorio;

(j) se deben proporcionar materiales de primeros auxilios y el personal debe estar instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antídotos.

19.3. Se debe disponer de ropa protectora, incluyendo protección de ojos, máscaras y guantes. Deberían estar instaladas duchas de agua. Se deben usar bulbos de succión de goma para pipetas manuales y sifones. El personal debe estar instruido en el manejo seguro de material de vidrio, reactivos corrosivos y solventes, y particularmente en el uso de envases de seguridad o canastillos para evitar el derrame de los envases. Se deben dar las advertencias, precauciones e instrucciones para el trabajo con reacciones violentas, incontrolables o peligrosas, cuando se manejen reactivos específicos (ej. mezclas de agua con ácidos, o acetona – cloroformo y amoníaco) productos inflamables, agentes oxidantes o radioactivos, y especialmente biológicos tales como agentes infecciosos. Se deberían usar solventes libres de peróxidos. El personal debe estar en conocimiento de los métodos para la eliminación segura de corrosivos no deseados o productos peligrosos por neutralización o desactivación y de la necesidad de la eliminación completa y segura del mercurio y sus sales (ver también Parte Uno, sección 7.14).

19.4.- Productos venenosos o peligrosos deben ser individualizados y rotulados apropiadamente, pero no se debe considerar por ello que todos los otros químicos y biológicos son seguros. Se debe evitar el contacto innecesario con los reactivos,

especialmente solventes y sus vapores. El uso de carcinógenos y mutágenos conocidos debe estar limitado o totalmente excluido si así es solicitado por las regulaciones locales. El objetivo debe ser siempre el reemplazo de solventes y reactivos tóxicos por materiales menos tóxicos, o la reducción de su uso, particularmente cuando se desarrollan nuevas técnicas.

## APÉNDICE 1

### Modelo de Informe de Análisis para ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y productos farmacéuticos

Número de registro <sup>1</sup>:

Nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra:

---

---

---

---

Nombre y dirección del solicitante original del análisis (si corresponde)

---

---

---

---

#### Información sobre la muestra

Nombre del producto (DCI <sup>2</sup>, nombre(s) de marca, etc.):

---

---

---

---

Forma farmacéutica (si corresponde):

---

---

Concentración o potencia (si corresponde): \_\_\_\_\_

---

Número de autorización de comercialización/registro sanitario (si corresponde):

---

Descripción (aparición del envase y contenido) : \_\_\_\_\_

---

---

---

---

Número de lote (s): \_\_\_\_\_

Condiciones requeridas de almacenamiento (si corresponde):

\_\_\_\_\_

Fecha de recepción: \_\_\_\_\_

Fecha de fabricación (si es conocida): \_\_\_\_\_

Fecha de vencimiento (para productos farmacéuticos) o fecha de re análisis (para materiales de partida o excipientes farmacéuticos): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y dirección fabricante original: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ FAX : \_\_\_\_\_

Nombre y dirección del re envasador/distribuidor: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ FAX : \_\_\_\_\_

Procedimiento de Ensayo  
(referencia)  
( si corresponde)

Resultados  
(numéricos)  
(si corresponde)

Criterios de aceptación  
(límites)

\_\_\_\_\_

## Conclusiones

---

---

---

---

---

---

---

Cumplimiento con los criterios de aceptación:     Si                             No

Fecha de análisis realizado/finalizado: \_\_\_\_\_

Nombre y dirección del Jefe del laboratorio/persona autorizada: \_\_\_\_\_

---

---

Teléfono: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_

Firma:

## Notas explicatorias:

<sup>1</sup> De la muestra o del informe de análisis

<sup>2</sup> Cuando sea posible se debería usar la denominación común internacional

## APÉNDICE 2

### Equipamiento para laboratorios de control farmacéutico de primera etapa y de tamaño mediano.

Más abajo se entrega un listado de equipamiento considerado adecuado por el Comité (OMS) ya sea para laboratorios de primera etapa o de tamaño mediano.

Las autoridades reguladoras nacionales de medicamentos o los laboratorios que desean realizar análisis farmacéuticos deberían considerar el siguiente listado para el establecimiento o actualización de sus instalaciones de análisis. Por razones presupuestarias es necesario, además del costo de los equipos, considerar el costo de los materiales de referencia, reactivos, solventes, material de vidrio, otros insumos de laboratorio y honorarios del personal. La experiencia ha demostrado que para el sostenimiento del laboratorio, se debería dejar un margen del 10 – 15% por año de los gastos de adquisición de equipos, para cubrir los costos de mantenimiento.

Guías e información sobre el costo de equipos puede ser obtenido en el Secretariado (OMS)

#### Laboratorio de primera etapa

Equipos e instrumentos principales	Cantidad
Balanza de carga superior	1
Balanza analítica semi- micro (4 dígitos)	1
Aparato para punto de fusión	1
pHmetro (con diferentes electrodos asociados)	1
Microscopio (binocular)	1
Polarímetro (manual)	1
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta	1
Espectrofotómetro ultravioleta - visible	1
Espectrofotómetro infrarrojo con prensa para pastilla	1
Mortero de ágata con pistilo	1
Equipo para cromatografía en capa delgada incluyendo accesorio para la preparación de placas	1
Un aplicador de soluciones para cromatografía en capa delgada	1
Cámaras de desarrollo	6
Atomizadores	6
Lámpara para visión al ultravioleta	1
Equipo para ensayo de desintegración (1 canastillo para 6 tabletas)	1



Aparato de extracción Soxhlet (60 ml)	1
Micrómetro	1
Picnómetros	2
Buretas	5
Desecador	1
Centrífuga (modelo de mesón, rotor de 4 cabezales)	1
Baño de agua (20 litros)	1
Placas calefactoras con agitadores magnéticos	3
Bomba de vacío (rotatoria, aceite)	1
Estufa de secado (60 litros)	1
Estufa de vacío (17 litros)	1
Mufla	1
Refrigerador (impermeable a la explosión)	1
Aparato destilador de agua (8 litros/hora)	1
Des ionizador de agua (10 litros/hora)	1
Deshumidificador (cuando sea necesario)	1
Campana de extracción de humos	1

<b>Ítems opcionales</b>	
Balanza analítica, micro (5 dígitos)	1
Fotómetro de llama (incluyendo compresor de aire)	1
Refractómetro	1
Viscosímetro	1
Agitador Vortex	1
Agitador mecánico	1
Lavador de pipetas	1
Baño de agua a temperatura constante	1
Limpiador de ultrasonido (5 litros)	1

### Laboratorio de tamaño mediano

<b>Equipamiento general de laboratorio</b>	<b>Cantidad</b>
Balanza de carga parte superior	1 o 2
Balanza analítica semi-micro (4 dígitos)	2
Balanza analítica , micro, (5 dígitos)	1
Microscopio binocular	1 o 2
Equipamiento para cromatografía en capa delgada incluyendo aparato para preparación de placas	1
Aplicador de soluciones para TLC	1
Cámaras de desarrollo	6
Atomizadores	6
Lámpara de visión ultravioleta	1
Titulador potenciométrico	1

Equipo Micro-Kjeldahl (incluyendo matraces de humos)	1
Buretas	6
Micrómetro	1
Mantas calefactoras para matraces (de tamaños variados: 50, 200 y 2000 ml)	6
Tamices (tamaños variados)	2 juegos
Centrífuga (modelo de piso)	1
Agitador mecánico	1
Agitadores Vortex	2
Baños de agua (eléctricos, 20 litros)	2 o 3
Placas calefactoras con agitadores magnéticos	3 o 4
Bomba de vacío(rotatoria, aceite)	2
Evaporador rotatorio al vacío	1 o 2
Estufa de secado (60 litros)	2 o 3
Mufla (23 litros)	1
Estufa a vacío (17 litros)	1
Desecadores	2
Refrigerador (a prueba de explosión)	1
Congelador	1
Limpiador de ultrasonido (5 litros)	2
Limpiador de pipetas de ultrasonido	1
Aparato destilador de agua (8 litros/hora)	1
Equipo desionizador de agua (10 litros/hora)	1
Campana de extracción de humos	2

### **Instrumentos principales**

Aparato de punto de fusión	1
Polarímetro	1
pHmetros (con diferentes electrodos)	2
Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector ultravioleta/visible de longitud de onda variable	1
Espectrofotómetro ultravioleta/visible, de doble haz	1
Espectrofotómetro infrarrojo, con prensa para pastilla	1
Mortero de ágata con pistilo	1
Cromatógrafo de gas (ionización de llama , espacio de cabeza directo)	1
Refractómetro	1
Titulador Karl Fisher	1
Potenciógrafo	1
Aparato de combustión de oxígeno	1
Equipo de ensayo de desintegración (1 canastillo para 6 comprimidos)	1
Equipo ensayo de disolución (para 6 comprimidos/cápsulas)	1

### Ítems opcionales

Espectrofotómetro de absorción atómica	1
Espectrofluorómetro	1
Cromatógrafo líquido de alta resolución con:	
• detector de fluorescencia	1
• detector de arreglo de diodos	1
• detector de índice de refracción	1
• detector de conductividad	1
Scanner de cromatografía en capa delgada	1
Equipo medidor de dureza	1
Friabilómetro	1
Viscosímetro	1
Máquina para hacer hielo	1
Aparato para recuperación de solventes	1

### Equipos Unidad de Microbiología

pHmetro	1
Espectrofotómetro ultravioleta/visible de un solo haz	1
Microscopios (para bacteriología)	2
Filtrador de membrana para ensayos de esterilidad	1
Contador de colonias con lente de aumento	1
Unidad de flujo de aire laminar	1
Esterilizador de aire caliente	1
Incubadores, 60 litros	2 a 3
Jarra anaeróbica	1
Lector de zonas (halos)	1
Centrífugas	1
Baños de agua termo regulados	2
Autoclaves (de carga superior , 100 litros)	2
Refrigeradores (340 litros)	2
Ultra Freezer	1
Equipo lavador de material de vidrio incluyendo pipetas	2

## Referencias

- 1.-Aseguramiento de calidad en sistemas de suministro farmacéutico. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty seventh report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980, Anexo 1 (Serie de Informes técnicos OMS, N° 645).
- 2.- Distribución. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials.* Vol.1.Ginebra, Organización Mundial de la Salud 1997: 105 – 115.
- 3.- Criterios analíticos para la evaluación de la calidad de medicamentos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-sixth report* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997, anexo 1 (Serie de informes técnicos OMS, N° 614).
- 4.- *Quality assurance of pharmaceutical. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999.
- 5.-Guías para la inspección de los canales de distribución de drogas. En: *WHO expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty- fifth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 6 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
- 6.- Buenas prácticas de manufactura: guías complementarias para la manufactura de excipientes farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
- 7.- Departamento de Salud y Servicios Humanos. Administración de Alimentos y Drogas. Conferencia Internacional de Armonización.; guías sobre validación de procedimientos analíticos: definiciones y terminología; disponibilidad. *Registro Federal*, 1995, 60 (40): 11260 - 11262.
- 8.-Guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de sustancias de referencia químicas. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999, Anexo 3 (Serie de informes técnicos OMS, N° 885).
- 9.- *Reference substances and infrared reference spectra for pharmacopeial analysis.* Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1998. (documento no publicado WHO/EDM/QSM/99.5; disponible desde Aseguramiento de calidad y Seguridad: Medicamentos, políticas sobre medicamentos y medicamentos esenciales, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

10.- *The international pharmacopeia*, Tercera edición, Vol. 1 *General methods of análisis*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1979.

11.- Validación de procedimientos analíticos usados en el examen de materiales farmacéuticos. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992, Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 823).

12.- *The International pharmacopeia* y actividades relacionadas. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol.1. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 116-149.

13.- Procedimientos de muestreo para productos farmacéuticos manufacturados industrialmente. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Thirty-first report*. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1990. Anexo 2 (Serie de informes técnicos OMS, N° 790).

14.- Servicios de laboratorios. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol. 1. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 154-186.

15.- Guías para ensayos de estabilidad de productos farmacéuticos conteniendo sustancias medicamentosas bien establecidas en formas de dosificación convencionales. En: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Ginebra. Organización Mundial de la Salud. 1996., Anexo 5 (Serie de informes técnicos OMS, N° 863).

16.- Evaluación de productos y registro. En: *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. Vol. 1. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 31-104.