



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4394

BUENOS AIRES, 15 JUL 2013

VISTO el Expediente Nº 1-47-2629-12-3 del Registro de esta Administración Nacional, la Ley Nº 16.463, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9.763/64, 150/92 y 177/93, la Ley 24.766, las Resoluciones Conjuntas Nros. 988/92 (Ex - M.E y O. y S.P.) y 748/92 (Ex - M.S. y A.S.), las Disposiciones ANMAT Nros. 3185/99, 6677/10 y sus complementarias, y

CONSIDERANDO:

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4394

la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993).

Que el artículo 1º del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4394

Que por su parte el Decreto Nº 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.

Que el advenimiento de principios activos cada vez más eficaces, así como la existencia de medicamentos similares y las características farmacocinéticas de ciertas drogas, han generado la necesidad de adoptar medidas en aras de la protección de la salud de la población.

Que en ese marco y en pos de mejorar la calidad de los medicamentos, se abordó la problemática en torno a la forma de encarar cualitativa y cuantitativamente los ensayos de bioequivalencia en seres humanos, todo ello respetando lo establecido en la Disposición ANMAT Nº 6677/10, la cual aprueba el Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica.

Que en tal sentido y luego de un exhaustivo análisis de todas las variables posibles esta Administración adoptó el criterio para la exigencia de dichos estudios teniendo en cuenta el riesgo sanitario de cada droga, dictando



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4394

al efecto la Disposición ANMAT N° 3185/99, por la que se aprueban las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia.

Que los estudios de bioequivalencia comprenden tres etapas sucesivas: clínica, analítica y estadística.

Que la etapa analítica es altamente crítica, dado que con los resultados obtenidos en dicha etapa se realizará el análisis estadístico sobre el cual se tomará la decisión de aceptación o no de bioequivalencia entre el producto en estudio y el producto de referencia.

Que por ende los Centros que participen en estos estudios deberán adecuarse a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) de manera de generar resultados técnicamente válidos.

Que por Disposición ANMAT N° 4844/05 se aprobó la normativa aplicable a la etapa analítica para la realización de los Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, que se incorporó como Anexo XII de la Disposición ANMAT N° 2819/04 (la cual aprueba los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores / Exportadores de Medicamentos).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7394

Que el aseguramiento integral de la calidad de los estudios de bioequivalencia constituye un elemento crucial para acreditar la confianza en la exactitud, validez y credibilidad de los resultados obtenidos.

Que es necesario asegurar la calidad de los procedimientos a ser seguidos por los Centros interesados en llevar a cabo la etapa analítica de los Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia.

Que a los fines de asegurar la calidad de los procedimientos técnicos, operacionales y científicos en el cumplimiento de la etapa analítica de los Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia de Especialidades Medicinales se hace necesario el dictado la presente Normativa de Buenas Prácticas de Laboratorio en los Centros Bioanalíticos, que complemente la aplicable a la etapa analítica de estos estudios contemplada en la Disposición 4844/05.

Que asimismo, siendo que el Anexo I de la presente modifica los puntos 1 a 13 del Anexo XII de la Disposición ANMAT 2819/04, corresponde derogar los aludidos puntos.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4394

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los
Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello,

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Apruébase la **NORMATIVA DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO APLICABLE A LOS CENTROS BIOANALÍTICOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA**, que figura como Anexo I de la presente Disposición y forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2°. - La normativa aprobada por el artículo 1° de la presente Disposición será complementaria de lo establecido en el Anexo XII de la Disposición ANMAT N° 2819/04 incorporado por su similar N° 4844/05, respecto de la etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia.

ARTICULO 3°. - Deróganse los puntos 1 a 13 del Anexo XII de la Disposición ANMAT N° 2819/04 incorporado por su similar N° 4844/05, respecto de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4394

etapa analítica para la realización de Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia.

ARTICULO 4º. – Establécese que en caso de incumplimiento de la presente normativa esta ANMAT podrá rechazar el centro bioanalítico propuesto, suspender la etapa bioanalítica o rechazar los resultados de la etapa bioanalítica del estudio, según el caso, sin perjuicio de otras acciones que pudieran corresponder.

ARTICULO 5º.- La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 6º. – Regístrese, comuníquese a las Cámaras y demás Entidades Profesionales y a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-47-2629-12-3.

DISPOSICIÓN N°

4394

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

ANEXO I

NORMATIVA DE BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO APLICABLE A LOS CENTROS BIOANALÍTICOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD / BIOEQUIVALENCIA.

INDICE

1. OBJETIVO
2. ALCANCE
3. DEFINICIONES
4. REQUERIMIENTOS
 - 4.1- Documentación correspondiente a Información General
 - 4.2- Documentación correspondiente a Garantía de Calidad
 - 4.3- Infraestructura e Instalaciones
 - 4.4- Muestras
 - 4.4.1- Tubos de muestreo y análisis
 - 4.4.2- Identificación
 - 4.4.3- Transporte
 - 4.4.4- Recepción



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- 4.4.5- Almacenamiento
- 4.4.6- Procesamiento
- 4.4.7- Re-análisis
- 4.4.8- Descarte
- 4.5- Sustancias patrones
- 4.6- Reactivos y Solventes
- 4.7- Soluciones
- 4.8- Material de vidrio
- 4.9- Equipamiento
 - 4.9.1- HPLC y otros equipos destinados a la cuantificación
 - 4.9.2- Freezers y heladeras
 - 4.9.3- Sistema de agua utilizado para los ensayos
 - 4.9.4- Pipetas automáticas
 - 4.9.5- Balanzas analíticas
 - 4.9.6- Peachímetro
 - 4.9.7- Centrífugas
 - 4.9.8- Termómetros
 - 4.9.9- Sistema de evaporación de muestra
 - 4.9.10- Campana de extracción

JH



439

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4.10- Residuos

4.11- Bioseguridad

4.12- Métodos bioanalíticos

4.12.1- Validación del método bioanalítico

4.12.2- Aplicación del método bioanalítico

4.12.3- Criterios de aceptación de la serie analítica

4.12.4 - Integración

4.13- Manejo de Resultados

4.14- Archivo de Documentación

5. GLOSARIO

1. OBJETIVO

La presente normativa tiene el objetivo de establecer los requerimientos administrativos, estructurales y funcionales de los Centros interesados en llevar a cabo la etapa analítica de los Estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia (BD / BE) de Especialidades Medicinales, adecuándose a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

2. ALCANCE



4304

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Esta normativa es aplicable a las instituciones responsables de la etapa bioanalítica de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia de Especialidades Medicinales.

3. DEFINICIONES

A los fines de la presente normativa se entiende por:

Centro bioanalítico para estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia de Especialidades Medicinales: institución que realizará la etapa bioanalítica de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia de especialidades medicinales, responsabilizándose técnicamente por la veracidad de los datos e información de todos los procesos. Dichos centros deben contar con suficiente espacio e infraestructura para el desarrollo de los ensayos. Además, deben tener áreas separadas para la realización de actividades específicas a los fines de prevenir la posibilidad de cualquier tipo de contaminación, incluyendo la contaminación cruzada, y mezcla de las muestras durante la preparación y análisis de las mismas.

Responsable de la etapa bioanalítica: persona física calificada por su formación profesional, capacitación y experiencia, quien será responsable de la correcta ejecución y / o coordinación de la etapa bioanalítica.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4. REQUERIMIENTOS

4.1- Documentación correspondiente a Información General

El Centro Bioanalítico debe contar con la siguiente documentación administrativa, la cual se debe encontrar permanentemente actualizada y a disposición de la autoridad sanitaria cuando la misma lo requiera:

- Certificado de Habilitaciones correspondientes, emitido por la autoridad de aplicación, para la obtención y el manejo de muestras biológicas.
- Datos del Representante Legal del Centro Bioanalítico.
- Datos del profesional que actuará como Director Técnico.
- Capacidad operacional (cantidad de estudios por mes).
- Validaciones y resultados del total de estudios realizados a la fecha.
- Organigrama (cantidad de personas, definición de roles, responsabilidad y autoridad de los cargos).
- Diagrama de Flujo de trabajo para los estudios de BD/BE.
- Curriculum vitae de los responsables del Centro.
- Listado del personal, profesión y función.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Listado de equipos, instrumentos y aparatos.
- Documentos de compras
- Contratos con terceros
- Planos aprobados

4.2- Documentación correspondiente a Garantía de Calidad

El Centro debe establecer y mantener un Sistema de Calidad, contando con personal responsable para su implementación. Debe documentar sus políticas, procesos, procedimientos e instrucciones para asegurar la calidad. La documentación usada en el Sistema de Calidad debe ser comunicada a todo el personal, entendida e implementada.

El Centro debe contar con la siguiente documentación:

- Manual de calidad.
- Programa de capacitación del personal (cronograma y registro de capacitaciones generales y específicas para la tarea a desempeñar, evaluaciones).
- Manual de seguridad e higiene.
- Acreditaciones (si presenta).
- Registro de controles de calidad internos y externos.

84



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Programa anual/ semestral de calibración, según corresponda.
- Certificados de análisis, verificación y/o calificación según corresponda.
- Cuaderno de analista.
- Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs):
 - Generales del Centro Bioanalítico.
 - Particulares para los estudios de BD/BE:
 1. Transporte y recepción de muestras. Criterios de rechazo.
 2. Identificación de muestras.
 3. Almacenamiento de muestras.
 4. Procesamiento de muestras.
 5. Análisis de muestras.
 6. Descarte de muestras.
 7. Uso, mantenimiento y calibración del HPLC y otros equipos destinados a la cuantificación.
 8. Adecuación de sistemas cromatográficos.
 9. Codificación de secuencias de análisis.
 10. Verificación e integración de los cromatogramas.
 11. Re-inyección y Re-análisis de muestras.

J H



4397

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

12. Uso, mantenimiento y almacenamiento de columnas cromatográficas.
13. Uso, mantenimiento y calibración de balanzas analíticas.
14. Uso, mantenimiento y calibración de peachímetro.
15. Uso, mantenimiento y registro de temperatura de freezers y heladeras.
16. Uso, mantenimiento y calibración de pipetas automáticas.
17. Uso y mantenimiento de centrífuga.
18. Uso y mantenimiento del sistema de evaporación de muestras.
19. Preparación, rotulado, uso y almacenamiento de soluciones valoradas, reactivos y solventes.
20. Uso, mantenimiento y limpieza del equipo productor de agua.
Controles realizados al agua y frecuencia de dichos ensayos.
21. Verificación, calidad y calibración periódica del material de vidrio.
22. Lavado del material de laboratorio.
23. Identificación, conservación y registro de estándares.
24. Validación de métodos bioanalíticos.

g H



4397

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

25. Estabilidad de fármacos en fluidos biológicos.
26. Desinfección y descarte de material biológico y no biológico.
27. Bioseguridad y protección individual.
28. Uso del cuaderno del analista.
29. Almacenamiento de la documentación.
30. Programa de auditorías internas y tratamiento de no conformidades.
31. Programa de auditorías externas.

Los documentos deben revisarse regularmente y mantenerse actualizados. Cuando un documento haya sido revisado, debe existir un sistema para prevenir el uso inadvertido de la versión reemplazada. Los documentos reemplazados deben retenerse por un período de tiempo definido de acuerdo al Sistema de Calidad del Centro Bioanalítico o, en su defecto, por un período mínimo de 24 meses. El archivo de los Procedimientos en desuso debe hacerse en un sitio que impida su intercambio con los Procedimientos vigentes.

4.3- Infraestructura e Instalaciones

El Centro debe ser de tamaño, construcción y ubicación acorde con las actividades a desarrollar. El diseño debe permitir un flujo lógico de los



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

procesos proporcionando un adecuado grado de separación de las actividades.

Para ello se debe tener en cuenta:

- Separación efectiva entre áreas vecinas donde se realicen actividades incompatibles. Medidas para evitar la contaminación cruzada.
- Adecuada disposición de equipos, instrumentos, heladeras y freezers.
- Iluminación y climatización adecuadas. Controles y registro de temperatura y humedad ambiente de cada área con instrumentos calibrados.
- Área de acceso restringido a personal autorizado.
- Adecuado orden y limpieza del laboratorio y de las instalaciones.
- Sistemas de apoyo adecuados (electricidad, agua, gases, etc.).
- Generador de energía eléctrica para los casos de emergencia. Mantenimiento y verificación de funcionamiento vigente.
- Instalaciones auxiliares (vestuarios, sanitarios)

4.4- Muestras

4.4.1-Tubos de muestreo y análisis

PH



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Para la recolección y almacenamiento de las muestras biológicas se deben utilizar tubos que no cedan material a las muestras de análisis.

Los tubos pueden ser de polipropileno o de polietileno de alta densidad y no deben ser reutilizados. Se debe evitar el uso de tubos de vidrio a los fines de prevenir posibles roturas durante el almacenamiento o transporte con la consecuente pérdida de muestra.

Al cambiar de proveedor o de tipo de material, debe realizarse un blanco para verificar que no exista interferencia del material en el resultado del análisis.

4.4.2- Identificación

Los tubos correspondientes a la muestras de los voluntarios deben ser claramente rotulados. Como mínimo debe figurar: código del estudio, número de voluntario, período de estudio, secuencia, número de muestra. Se debe diferenciar la identificación de la muestra y de la contramuestra. En caso de ser el Centro el responsable de la conservación de las contramuestras, debe estar especificado mediante POE.

Si el Centro asigna además una identificación propia debe utilizar un método que no altere la trazabilidad de las muestras.

4.4.3- Transporte

[Handwritten signature]



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se debe establecer quién es el responsable del transporte de las muestras desde el Centro Clínico donde se desarrolló el estudio hasta el Centro Bioanalítico. Dicho transporte debe ser realizado en condiciones que aseguren una adecuada conservación de las muestras (cadena frío, etc.) durante el traslado de las mismas. De ser realizado por una empresa externa, la misma debe estar habilitada y acreditada para tal fin.

4.4.4- Recepción

El Centro debe implementar un adecuado registro de las muestras a los fines de evitar pérdidas y / o confusiones entre las mismas. Para ello debe contar con la siguiente documentación:

- Remito de Recepción de Muestras provenientes del Centro Clínico conteniendo los siguientes datos:
 - Código de identificación del estudio, droga, origen, responsable del envío.
 - Fecha, hora y responsable de la recepción.
 - N° de página del Libro de registro donde se asienta el ingreso.
 - Condiciones de embalaje, rótulo, cantidad de muestras recibidas, temperatura del recipiente.
 - Responsable del transporte



6394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Fecha y hora de inicio del traslado.
 - Observaciones.
 - Firmas del Investigador Principal, de los Responsables de la etapa clínica, de la entrega y la recepción de las muestras y de la etapa bioanalítica.
 - Libro de registro foliado, donde debe ser asentado el ingreso de las muestras con indicación de la identidad de cada una y en el estado en el que arribaron al Centro, dejando consignado:
 - Fecha de recepción
 - N° del Estudio
 - Principio Activo
 - Centro Clínico
 - Patrocinador
 - Tipo de muestra
 - Cantidad de muestras
- Para cada voluntario debe registrarse:
- N° de voluntario
 - Período del estudio
 - Tiempos de muestreo faltantes



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Anormalidades

Debe figurar claramente, mediante POE, cuáles son los criterios adoptados para el rechazo de muestras. Por ejemplo: dificultades en la extracción, faltantes, descongelado accidental, volumen escaso, muestra icterica, lipémica o hemolizada, etc.

4.4.5- Almacenamiento

Las muestras de los estudios de bioequivalencia deben ser almacenadas en áreas dedicadas a tal fin. Las mismas deben conservarse correctamente identificadas y rotuladas, en las condiciones de tiempo y temperatura determinadas por los estudios de estabilidad. Las contramuestras deben ser almacenadas en forma separada de las muestras que van a ser procesadas.

La temperatura debe ser controlada con dispositivos de control de temperatura o con termómetro de mínima y máxima calibrado y registro diario.

Debe establecerse claramente cómo proceder en caso de cortes de suministro eléctrico. Asimismo debe llevarse un registro de almacenamiento de muestras donde figure claramente la persona responsable de dicho procedimiento.

4.4.6- Procesamiento



439

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El procesamiento de las muestras debe ser realizado por personal capacitado para tal fin. El Centro debe implementar un POE para el procesamiento de muestras.

4.4.7- Re-análisis

El Centro debe implementar un POE para el re-análisis de muestras y los criterios de aceptación. El mismo debe explicar las razones para la repetición del análisis. Los motivos que llevan al re-análisis pueden ser, entre otros: muestras fuera del rango de trabajo, errores durante el procesamiento, errores en equipos, pobre separación cromatográfica, análisis de replicado inconsistente, solicitud de la agencia regulatoria. Las muestras no pueden ser reanalizadas por motivos farmacocinéticos. El fundamento de la repetición de análisis y el registro de los resultados del mismo deben ser claramente documentados.

4.4.8- Descarte

El Centro debe contar con un POE sobre almacenamiento, descontaminación y descarte de las muestras biológicas. En el mismo debe figurar el método propuesto para el tratamiento de las muestras, adecuándose a la normativa vigente en la jurisdicción correspondiente y a lo especificado en el ítem 4.10- Residuos.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4.5- Sustancias patrones

La pureza del estándar de referencia utilizado en la validación puede afectar los datos del estudio. El uso de sustancias químicas de alto grado de pureza es fundamental para asegurar la calidad de los datos analíticos en la cuantificación de los fármacos y / o de sus metabolitos.

Por esta razón se requiere el uso de patrones primarios de identidad y pureza conocidas (USP, BP, INAME u otros organismos internacionales reconocidos).

En el caso de no contar con patrones primarios se podrán utilizar estándares secundarios o de trabajo siempre y cuando estén bien caracterizados según anexo IV de la Disposición ANMAT N° 2819/04 o la que en un futuro la complemente o reemplace.

De ser posible, el estándar de referencia debe ser idéntico al del analito. Cuando esto no sea posible puede ser utilizada una forma química establecida (base libre o de ácidos, sales o ésteres).

En el caso de los estándares de metabolitos (los que usualmente no se encuentran comercialmente disponibles) el Centro debe demostrar, a través de certificados de análisis del proveedor o por ensayos realizados en el propio

g H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

laboratorio, que éste presenta un grado de pureza definido y adecuado para ser utilizado como estándar de trabajo.

Los estándares internos deben presentar un grado analítico p.a. (para análisis) o superior, de manera de que supuestas impurezas de éstas drogas no interfieran en el análisis del analito de interés.

En todos los casos, los estándares deben ser trazables, contar con protocolos analíticos y almacenarse conforme a las instrucciones del proveedor. Frecuentemente, éstos deben ser conservados en un lugar fresco, al abrigo de la luz, con baja humedad y siempre en frascos bien cerrados, a los fines de resguardar su identidad durante todo el período de vida útil del mismo.

Según el tipo de estándares se debe contar con la hoja de seguridad y el certificado de análisis donde se detalle: procedencia, número de lote, identidad, ensayos de identidad, pureza, fecha de vencimiento y / o re-análisis. Además se debe llevar un registro de stock de estándares en la que figure como mínimo:

- número de lote
- origen
- cantidad disponible de cada uno
- fecha en que comenzó a utilizarse

SA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

- masa utilizada
- período de validez.

Así mismo deben estar disponibles los certificados de análisis y / o evidencia interna o externa de su identidad y pureza según corresponda.

El Centro debe contar con un POE donde se describa la forma de conservación de los estándares, y de qué manera se lleva el registro de existencia y uso de los mismos.

4.6- Reactivos y Solventes

Los reactivos y solventes deben ser de la calidad adecuada para su uso, de manera de no generar interferencia en los resultados. Deben existir procedimientos adecuados de control de proveedores para asegurar que los reactivos y solventes adquiridos tengan la calidad deseada. Se debe solicitar a los proveedores los certificados analíticos y evidencia documentada para asegurar la confiabilidad de los mismos. Dicha documentación debe mantenerse archivada y disponible.

Se debe llevar un registro de todos los reactivos y solventes disponibles en el laboratorio, indicando: cantidad, presentación, número de lote, fecha de

SH



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

vencimiento, fecha de recepción en el laboratorio y fecha en que comenzó a utilizarse. Se deben conservar los documentos de compra de los mismos.

Los reactivos y solventes deben almacenarse en condiciones apropiadas para asegurar la integridad de los mismos. Las áreas destinadas para el almacenamiento deben ser adecuadas en cuanto a ventilación y temperatura.

Los reactivos deben poseer un rótulo en el que figure como mínimo:

- Origen
- Identidad
- Número de lote
- Concentración - Pureza
- Impurezas
- Período de validez
- Forma de conservación
- Registro de temperatura de almacenamiento
- Control de stock
- Clasificación por categorías (ácidos, solventes, etc.)

El Centro debe contar con un POE para rotulado, uso, almacenamiento y descarte de reactivos y solventes.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

4.7- Soluciones

Debe existir un POE para la preparación de todas las soluciones necesarias para la cuantificación de las muestras biológicas. Además deben figurar las condiciones de seguridad, manipulación y descarte de las mismas.

Las soluciones deben poseer un rótulo en el que figure como mínimo:

- Identidad
- Concentración- pH.
- Fecha de preparación
- Responsable de preparación
- Cantidad preparada
- Período de validez
- Forma de conservación
- Precauciones en la manipulación

4.8- Material de vidrio

El material de vidrio interviene en la mayoría de los análisis y se tiende erróneamente a dar por supuesta su idoneidad. Esto puede extenderse a material de porcelana, cuarzo, plástico y metálico. Los errores a causa de estos materiales puede ser debido a:



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- suciedad o contaminación
- defectos del material: la exactitud del material volumétrico (pipetas y matraces aforados) tiene gran influencia en el resultado de los análisis

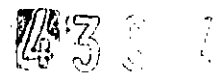
Todo el material de vidrio debe ser de buena calidad, mantener un nivel de limpieza tal que permita el desplazamiento uniforme de un film de líquido y almacenarse correctamente cuando no esté en uso.

El material de vidrio volumétrico debe ser certificado y estar adecuadamente identificado. Debe calibrarse de forma periódica, desechando el que no cumpla con las especificaciones. Se deben verificar los volúmenes dispensados por estos materiales utilizando una masa de agua y estos controles deben ser documentados y archivados.

El Centro debe contar con un POE que contemple la identificación, verificación, calidad y calibración periódica de dichos materiales, el lavado y la verificación de dicho proceso.

4.9- Equipamiento

El Centro debe estar dotado de todos los equipos, en cantidad suficiente y de capacidad adecuada, requeridos para el correcto funcionamiento como Centro



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Bioanalítico. Debe incluir los equipos necesarios para la preparación, procesamiento, almacenamiento y descarte de las muestras biológicas.

Los equipos deben mantenerse limpios y en buen funcionamiento para obtener resultados fiables. Cada equipo debe estar identificado de manera inequívoca, debe indicarse el estado de uso, el responsable del mismo, fechas del último y del próximo mantenimiento, calibración y calificación. Las instrucciones de operación y mantenimiento deben estar fácilmente disponibles.

El equipamiento debe ser utilizado solamente por personal autorizado.

La instalación de los equipos debe realizarse en las condiciones apropiadas y deben mantenerse bajo control para asegurar la confiabilidad de los mismos.

Cada instrumento o equipo debe contar con una carpeta individual de registro en la cual debe asentarse nombre del equipo, marca, modelo, número de serie, fecha de ingreso al laboratorio, condiciones en que fue recibido (nuevo, usado, etc.), detalle de los controles a los que fue sometido al ingresar, fecha en la que fue puesto en uso, ubicación. Además se debe archivar la siguiente documentación:

- Factura de compra
- Manual de uso
- Registro de uso



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Registro de fallas o mal funcionamiento, incluyendo las acciones llevadas a cabo para solucionar el inconveniente, asentando el nombre del responsable de la reparación, los controles a los que fue sometido y la fecha de la nueva puesta en funcionamiento.

Deben existir POEs que contemplen: Plan de calibración (de corresponder), Mantenimiento preventivo / correctivo, Registro de verificaciones periódicas, Calificación (DQ, IQ, OQ, PQ).

Así mismo se deben definir las acciones de control y se deben mantener los registros de dichas acciones.

El Centro debe contar con un grupo electrógeno de reserva para alimentar el equipo esencial, del cual deben llevarse controles periódicos de funcionamiento y registro de los mismos.

Toda la documentación generada debe ser archivada.

Todos los ítems antes mencionados deben aplicarse a los equipos enumerados a continuación.

4.9.1- HPLC y otros equipos destinados a la cuantificación

Siempre que la molécula pueda ser analizada por métodos cromatográficos, éste debe ser el método de elección. En caso de que se utilice otro método se debe presentar una justificación técnica.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

Para la cuantificación por métodos cromatográficos debe emplearse estándar interno. En caso contrario debe estar técnicamente justificado.

La instalación de los equipos debe realizarse en las condiciones apropiadas según las indicaciones del fabricante, en sitios con temperatura y humedad ambiental controladas.

El Centro debe contar con un programa escrito de mantenimiento y calibración periódica. La calibración externa debe realizarse como mínimo anualmente. Todo mantenimiento y calibración debe ser registrado y la documentación archivada.

Para el caso de las columnas cromatográficas éstas deben contar con un registro de uso donde figure como mínimo el tipo de columna, con qué droga fue utilizada y la cantidad de inyecciones realizadas en esa columna. De usarse una fase móvil crítica, esta información también debe asentarse en dicho registro.

4.9.2- Freezers y heladeras

Las muestras biológicas de los estudios de bioequivalencia deben ser conservadas y almacenadas en freezers o heladeras destinados exclusivamente a tal fin, debidamente identificados y de acceso restringido. De no contar con un freezer o heladera totalmente dedicado se debe destinar un espacio exclusivo

SH



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

dentro del mismo. En este último caso se debe indicar con un rótulo claro la existencia de dichas muestras.

Se debe llevar un registro diario de control de temperatura de los freezers y heladeras, mediante el uso de dispositivos de registro continuo de temperatura. Los termómetros deben estar instalados adecuadamente (en la parte central interna del equipo). Los instrumentos de medición deben ser calibrados en forma periódica.

En el caso de equipamientos que tengan registro automático de temperatura, éstos deben permitir una verificación diaria de la temperatura y los datos impresos o anotados deben ser archivados para su control.

El Centro debe contar con un POE describiendo la operatoria y frecuencia de limpieza y registro de temperatura.

Es indispensable respetar la capacidad interior del freezer o heladera, manteniendo un orden adecuado del material conservado. Debe existir un POE que contemple el movimiento de muestras y soluciones dentro de freezers o heladeras. Todo movimiento debe registrarse.

4.9.3- Sistema de agua utilizado para los ensayos

El agua utilizada en los ensayos debe ser de una calidad tal que no interfiera con los resultados analíticos. Esta puede ser: deionizada, destilada, bi-



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

destilada, ultrapura. La pureza de la misma debe ser comprobada analíticamente mediante un protocolo previamente definido de acuerdo a las necesidades del ensayo.

En el caso que el Centro cuente con equipo productor de agua, debe redactar un POE de uso, mantenimiento y limpieza del mismo, como así también del depósito y almacenamiento del agua.

Se debe realizar el control de calidad del agua producida, estableciendo en un POE los ensayos a ser realizados en el agua, la frecuencia y registros de dichos controles.

4.9.4- Pipetas automáticas

El Centro debe contar con un POE para utilización, limpieza, descarte de tips y conservación de las pipetas automáticas. Debe verificarse la performance y contar con calibraciones periódicas. Toda verificación de la performance y calibraciones externas deben ser registradas y archivadas.

Los ensayos para determinar exactitud y precisión de las pipetas mecánicas de volumen fijo se deben realizar con masa de agua cada tres meses.

En el caso de pipetas de volumen variable también se debe verificar la exactitud y la precisión usando una masa de agua en dos puntos distintos del rango por lo menos cada tres meses.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

4.9.5- Balanzas analíticas

Las balanzas analíticas deben ser instaladas en un local adecuado, niveladas, libre de corrientes de aire, en mesadas exclusivas y estables (alejadas de fuente de vibración). Siempre que sea posible, deben estar dispuestas en ambientes con temperatura controlada.

El Centro debe contar con un POE con la información básica sobre el uso y funcionamiento de las balanzas, limpieza, mantenimiento y calibración de las mismas. Las balanzas deben limpiarse inmediatamente después de su uso, para su adecuada conservación. Se debe llevar un registro de uso.

El Centro debe contar un programa de mantenimiento y calibración periódica de las balanzas (como mínimo, anualmente) con toda la información registrada y archivada.

La verificación debe realizarse diariamente con pesas certificadas antes de su utilización.

En el registro de verificación de las balanzas debe figurar como mínimo: fecha, datos de la verificación diaria, nombre del operador y datos de la pesada (sustancia, cantidad pesada, destino). Todos los registros deben ser archivados.

[Handwritten signature]



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Las pesas patrón utilizadas en las verificaciones deben ser re-certificadas anualmente, por un organismo acreditado para tal fin.

4.9.6- Peachimetro

El procedimiento para la utilización del peachimetro debe contener información básica sobre el uso, cuidados de mantenimiento, conservación de las soluciones buffer de calibración, limpieza y almacenamiento de los electrodos.

La eficiencia de los electrodos debe ser verificada periódicamente. En cuanto a la calibración ésta debe ser realizada antes del uso y deben usarse por lo menos dos soluciones buffer de calibración con un pH por encima y otro debajo del valor medido. Se deben registrar dichas calibraciones en el registro de uso del equipo.

Debe controlarse la vigencia de las soluciones de calibración y de la solución de almacenamiento de los electrodos.

4.9.7- Centrífugas

El Centro debe contar con un procedimiento operativo para el correcto uso de la centrífuga (balanceo, capacidad máxima), procedimientos de limpieza y de descontaminación de la misma.

Se debe registrar el uso y todo mantenimiento realizado en la centrífuga.

4.9.8- Termómetros



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

Se debe contar por lo menos con un termómetro certificado por un organismo calificado, del que se debe verificar su calibración de forma anual en su rango de uso. Dicho termómetro puede utilizarse para la calibración de los demás termómetros utilizados, con una frecuencia trimestral. En caso de no contar con un termómetro certificado, todos los termómetros utilizados deben ser calibrados externamente. Debe haber un POE que describa este procedimiento.

4.9.9- Sistema de evaporación de muestra

El Centro debe contar con un POE describiendo el correcto uso, limpieza y mantenimiento de rutina del evaporador.

El uso y mantenimiento deben ser registrados y la documentación archivada.

4.9.10- Campana de extracción

El Centro debe contar con un POE describiendo el correcto uso, limpieza, controles y mantenimiento de rutina de la campana de extracción.

El uso, controles y mantenimiento deben ser registrados y la documentación archivada.

4.10- Residuos

8 A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4394

El Centro debe contar con un POE sobre tratamiento y disposición final de residuos. En el mismo debe figurar el método propuesto para el tratamiento según el tipo de residuo.

Si el tratamiento de residuos fuese propio debe especificarse claramente en el POE las características del sistema (dimensiones, combustible utilizado, conducto de evacuación de gases, materiales constructivos, características de los quemadores si correspondiere, dispositivo de seguridad) y la ubicación de la unidad de tratamiento dentro del establecimiento.

Si el sistema fuese contratado, el Centro debe archivar el original o una copia autenticada ante Escribano Público Nacional de los contratos celebrados para el tratamiento y disposición final de residuos. Se debe archivar el comprobante de recolección de los residuos líquidos y sólidos llevada a cabo por una empresa habilitada para tal fin.

El almacenamiento de los residuos patogénicos en el interior del laboratorio debe hacerse en un local ubicado en áreas preferentemente exteriores, de fácil acceso, aislado y que no afecte la bioseguridad e higiene del establecimiento y su entorno.

4.11- Bioseguridad



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los procedimientos y prácticas de seguridad en el laboratorio deben formar parte de la capacitación básica del personal.

El Centro Bioanalítico debe implementar un programa de bioseguridad. Debe existir asesoramiento por un ingeniero de seguridad e higiene industrial o, en su defecto, se deben seleccionar los responsables de controlar la seguridad, instrucción y entrenamiento necesarios del personal.

El Centro debe adoptar un manual de seguridad o de trabajo en el que se identifiquen los riesgos conocidos y potenciales, se especifiquen las prácticas y los procedimientos encaminados a eliminar o reducir al mínimo éstos riesgos. Todo el personal debe leer el manual de seguridad y se debe llevar registro de lectura. A su vez se debe implementar un programa de prevención de accidentes.

El laboratorio debe ser mantenido limpio y ordenado. El personal debe usar bata, chaqueta o uniforme dentro del laboratorio y gafas de seguridad cuando corresponda. Se deben utilizar guantes de látex para todo manejo de material biológico o donde exista aunque sea de manera potencial el riesgo de exposición a sangre o fluidos corporales. Deben existir cronogramas de vacunación y programas de exámenes periódicos de salud para el personal.

S H



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El Centro debe contar con un sistema de seguridad el cual debe incluir medios de protección contra incendios (matafuegos con carga vigente), duchas para casos de urgencia, medios para el lavado de ojos, y kit antiderrames. Debe existir un registro del control periódico de dichos elementos de seguridad. Además debe contar con un plan de contingencia, planos de evacuación visibles y adecuada señalización de las salidas de emergencia. Debe disponer de un botiquín de primeros auxilios y de un índice con números telefónicos de emergencia, el cual debe ser de fácil acceso.

La descontaminación y el descarte de desechos de origen biológico y demás materiales deben adecuarse a los POEs sobre almacenamiento, descontaminación y descarte de las muestras biológicas.

Todos los derrames, accidentes y exposiciones reales o potenciales deben ser comunicados al responsable. Se debe contar con un procedimiento escrito para la limpieza de todos los derrames.

El Centro debe contar con un programa de control de plagas, llevando registro de los controles realizados. Se debe archivar el original o una copia autenticada ante Escribano Público Nacional de los contratos celebrados con la empresa contratada para tal fin y de los comprobantes correspondientes.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4.12- Métodos bioanalíticos

En los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia, la etapa bioanalítica es altamente crítica. En base a los resultados obtenidos en dicha etapa, se realizará el análisis estadístico sobre el cual se tomará la decisión de aceptación o no de Bioequivalencia entre el producto en estudio y el producto de referencia. Teniendo en cuenta además que estos estudios involucran voluntarios humanos, el Centro Bioanalítico debe asegurar que el método analítico utilizado para la cuantificación de las muestras biológicas ha sido debidamente validado de manera de obtener resultados confiables y consistentes.

Por lo tanto, antes de implementar un método bioanalítico debe realizarse la validación total del mismo. Cuando existan cambios en el método bioanalítico validado, debe realizarse una validación parcial. Cuando el impacto de los cambios sea desconocido, corresponde realizar una validación total.

4.12.1- Validación del método bioanalítico

El Centro debe verificar toda la metodología analítica empleada, que involucra la preparación de la muestra con los procesos de extracción y / o separación, purificación, identificación y cuantificación de la droga en la matriz biológica. El método bioanalítico utilizado debe ser descrito en un POE.

q H



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

A su vez, se debe contar con un POE para la validación de métodos bioanalíticos. Los parámetros para la validación de un método bioanalítico deben evaluarse según las Disposiciones ANMAT N° 2819/04 (anexo XII), N° 4844/05 y N° 5040/06, o la que en su caso las complementen o reemplacen. Dichos parámetros incluyen: exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad, linealidad, límite de cuantificación, recuperación y estabilidad (ciclos de congelamiento / descongelamiento, corto plazo, condiciones de análisis, largo plazo, de la solución patrón).

El Centro debe contar con los registros completos de las técnicas validadas y la siguiente documentación respecto a cada validación: metodología analítica, protocolo, cromatogramas, resultados e informe de validación.

En la validación, la matriz biológica utilizada debe ser preferentemente la misma matriz objeto de estudio. De no disponer de la matriz de estudio se debe justificar el uso de otra matriz biológica. Se debe demostrar la estabilidad de fármaco estudiado en la matriz biológica utilizada.

4.12.2- Aplicación del método bioanalítico

Para la aplicación del método analítico, los mismos parámetros y condiciones estudiados durante la validación deben seguir siendo controlados durante el análisis de rutina de las muestras de un estudio, incluyendo el mismo



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

anticoagulante, técnica de extracción, condiciones analíticas y tiempos de estabilidad establecidos. Para ello el Centro debe contar con un POE para el análisis de muestras, que incluya el diseño de la serie analítica.

Se define como serie analítica o lote de muestras a la cantidad de muestras preparadas por el mismo profesional, para una tanda de análisis ininterrumpido, pudiendo incluir uno o más voluntarios. Preferentemente todas las muestras de un mismo voluntario deben ser analizadas en una única serie analítica. Todas las muestras de la serie deben ser procesadas y extraídas en conjunto.

Debe estar formada por:

- Una muestra cero (matriz procesada sin Analito y con Estándar Interno).
- Una muestra blanco (matriz procesada sin Analito ni Estándar Interno).
- Una curva de calibración idéntica a la utilizada en la validación, constituida por un conjunto de estándares de calibración en un mínimo de 6 niveles de concentración. Debe cubrir todos los valores esperados de las muestras e incluir el Límite de Cuantificación (LIQ).

JA



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

- Muestras de control de calidad (QCB, QCM, QCA)
- Muestras desconocidas provenientes de Voluntarios.

4.12.3- Criterios de aceptación de la serie analítica

Los criterios de aceptación o rechazo de una serie analítica deben estar previamente establecidos en un POE.

En el Protocolo Analítico o en un POE se debe contemplar los criterios de re-análisis de muestras.

4.12.4 – Integración

La integración y reintegración de los cromatogramas deben ser descriptos en un POE. Cualquier desviación de este POE debe ser discutida en el informe analítico. Los parámetros de integración de los cromatogramas y, en el caso de una re-integración, los datos de la integración inicial y final deben ser documentados.

4.13- Manejo de Resultados

Si el Centro Bioanalítico es el responsable de la evaluación estadística de los resultados del estudio, según se haya establecido en el protocolo del mismo, debe contar la documentación y los registros sobre la metodología, pruebas y programas informáticos a utilizar en el análisis.



1433

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

4.14- Archivo de Documentación

Todos los documentos que se mencionan en esta normativa pueden estar sujetos a monitoreo y auditoría por parte del patrocinador y a inspección por parte de la ANMAT, y deben estar disponibles cuando ésta lo requiera.

Los procedimientos operativos estandarizados relativos al sistema en uso deben estar disponibles y ser de fácil acceso para las personas autorizadas.

La documentación y registros, incluyendo los cromatogramas, de un estudio deben conservarse desde su inicio y por un período no menor a 5 años a partir de la finalización del mismo. Asimismo, en caso de que alguno de los POEs utilizados durante el estudio haya sido reemplazado, debe retenerse una copia de la versión utilizada junto con la documentación del estudio.

La documentación puede mantenerse en papel o mediante sistemas electrónicos de procesamiento de datos u otro medio confiable. Si se maneja mediante métodos electrónicos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas deben poder ingresar o modificar los datos en la computadora, y debe haber un registro de los cambios y supresiones; el acceso debe restringirse mediante claves u otros medios y el ingreso de información crítica debe verificarse en forma independiente. Los registros almacenados

H H



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

electrónicamente deben protegerse mediante una copia de seguridad o impresiones en papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante el período de conservación de la documentación, la información esté rápidamente disponible.

El Centro debe tomar las medidas necesarias para prevenir la pérdida o destrucción accidental de la documentación.

Si el sistema de archivo fuese contratado, el Centro debe archivar el original o una copia autenticada ante Escribano Público Nacional de los contratos celebrados.

5. GLOSARIO:

Analito: Compuesto químico específico contenido en la muestra sometida a análisis.

Área dedicada: Área que provee una separación completa y total de todos los aspectos de una operación, incluyendo el movimiento del personal y equipamientos, con procedimientos bien establecidos, controles y monitoreo. Esto incluye barreras físicas como también sistemas de manejo de aire separados, pero no necesariamente implica que deba encontrarse en un edificio distinto y separado.

9 H



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Auditoría de Calidad: Examen sistemático e independiente de las actividades y documentos para determinar si las actividades evaluadas fueron realizadas y los datos fueron registrados, analizados y reportados con exactitud de acuerdo al protocolo o procedimiento correspondiente. **Biodisponibilidad:** Es la cantidad y velocidad con las que el principio activo contenido en una forma farmacéutica alcanza la circulación sistémica, determinadas mediante la curva concentración / tiempo o la excreción urinaria.

Bioequivalencia: Dos especialidades medicinales son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas sus biodisponibilidades después de la administración en la misma dosis molar son semejantes en tal grado, que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos.

Buena Práctica de Laboratorio (BPL): estándar de organización y de tareas de laboratorio bajo los cuales los estudios se planifican, realizan, registran, controlan y exponen. Su objetivo es asegurar la calidad e integridad de todos los datos obtenidos durante un estudio determinado y también reforzar la seguridad.

Calibración: Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

sistema de medición o los valores representados por una medida de un material, y los correspondientes valores conocidos de un estándar de referencia, todos registrados y controlados. Los límites de aceptación del resultado de medición deben estar establecidos.

Calificación del instrumental analítico: El proceso de calificación de instrumentos sigue el modelo de las 4Qs para la especificación, la verificación de la instalación, y el seguimiento permanente de funcionamiento del instrumento.

Calificación del diseño (DQ): Define las especificaciones funcionales y operativas del instrumento y el software asociado para el uso previsto. Esta información debe ser suministrada por los fabricantes de los instrumentos. Debe ser realizado antes de la compra de un nuevo instrumento.

Calificación de la Instalación (IQ): Establece que un instrumento se recibe como se especificó, está correctamente instalado y en condiciones de funcionamiento. Debe ser realizado tanto en la instalación de nuevos sistemas como en los sistemas ya existentes.

Calificación Operacional (OQ): Establece que el instrumento funciona de acuerdo a sus especificaciones operacionales en el entorno seleccionado.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Calificación de Desempeño (PQ): Consiste en la realización de actividades para demostrar que todas las especificaciones del instrumento son consistentes con la necesidad de su uso.

Cuaderno del analista: documento controlado e identificado en el que deben registrarse todos y cada uno de los experimentos realizados con las incidencias de todo tipo que se hayan producido.

Estándar interno: Compuesto de estructura similar a la del analito, agregado en concentraciones conocidas y constantes a los estándares de calibración y a todas las muestras, para facilitar la cuantificación de la sustancia analizada.

Garantía de calidad: Todas las actividades planeadas y sistemáticas implementadas dentro del sistema de calidad que se puede demostrar que proveen confianza que un producto o servicio cumple los requerimientos de calidad.

Gestión de calidad: Es un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas que son necesarias para proporcionar la confianza adecuada para que un producto o servicio satisfaga los requisitos fijados sobre la calidad.

Límite inferior de cuantificación (LIQ): Mínima cantidad de analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con adecuada precisión y exactitud.



7439

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Límite superior de cuantificación (LSQ): Máxima cantidad de analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con adecuada precisión y exactitud.

Manual de Calidad: Es un documento o grupo de documentos que identifican la política, organización, objetivos, actividades funcionales y específicas de la Gestión de la Calidad, diseñadas para llevar a cabo los logros de calidad.

Matriz biológica: Material de origen biológico que puede muestrearse y procesarse de forma reproducible. Por ejemplo: sangre, suero, plasma, orina, heces, saliva, tejidos, etc.

Método Bioanalítico: conjunto de todos los procedimientos involucrados en la obtención, tratamiento, almacenamiento y análisis de muestras biológicas para la determinación cuantitativa de una sustancia en una matriz biológica determinada.

Muestra: término general que incluye controles, muestra blanco, muestra cero y muestras desconocidas.

Muestra blanco: muestra procesada de matriz biológica, libre del analito en estudio y del estándar interno.

Muestra cero: muestra procesada de matriz biológica que contiene una concentración conocida de estándar interno, libre del analito en estudio.

g H



74394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Muestra de control de calidad (QC): muestra procesada de matriz biológica con una concentración conocida de los analitos. Se utiliza para evaluar la precisión y exactitud del método, la estabilidad de los analitos, y para evaluar la integridad y validez de los resultados de las muestras desconocidas. No se utiliza para la determinación de la curva de calibración.

Muestra de estudio, desconocida o problema: muestra biológica a ser analizada. No se refiere a muestras de control de calidad o a muestras de estándar de calibración. Incluye las muestras provenientes de los voluntarios.

Muestra de estándar de calibración: muestra procesada de matriz biológica con una concentración conocida de los analitos. Se utiliza exclusivamente para la determinación de la curva de calibración.

Muestra procesada: extracto final de una muestra que fue sometido a diversas manipulaciones (por ejemplo: dilución, extracción, concentración) antes del análisis instrumental.

Procedimiento Operativo Estandarizado: Documento que describe la secuencia de pasos necesarios para asegurar la correcta ejecución de actividades de tipo administrativo o técnico. En general, define “qué se debe hacer”, “quién lo debe hacer”, “cuándo” y “en dónde” se debe realizar.

SA H



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Organigrama: documento que especifica la responsabilidad y autoridad del personal del Centro y la relación entre la gestión de calidad, las operaciones técnicas y los servicios de apoyo. Debe reflejar la estructura organizativa del área responsable de la etapa analítica de los estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia.

Revalidación: Repetición total o parcial de la validación de un método analítico debido a modificaciones en el propio método, equipos, muestras a analizar, etc. con el objeto de garantizar que los resultados continúan siendo fiables.

Serie analítica o lote analítico: conjunto de muestras formado por al menos una curva de calibración idéntica a la utilizada en la validación, muestras blanco, muestra cero, muestras de control de calidad y muestras problema, procesadas conjuntamente.

Sistema de calidad: Actividades del laboratorio para producir productos y servicios de alta calidad y exactitud.

Validación: Acción documentada que demuestra que un método bioanalítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.



4394

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Validación parcial: Cambio en el método bioanalítico validado que no requiere la necesidad de una revalidación completa.

Validación total: Establecimiento de los parámetros de validación de un método bioanalítico, aplicable al análisis de las muestras.

8

4394

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.