

**PROPUESTA DOCUMENTAL BASADA EN LAS BUENAS PRÁCTICAS DE  
LABORATORIO SEGÚN- RESOLUCIÓN 3619 DE 2013 PARA EL  
LABORATORIO DE FABRIFARMA S.A.**

**Carlos Fernando Arias Pérez**

**Director**

**Jaiver Osorio Grisales**

**Universidad Santiago de Cali  
Facultad de Ciencias Básicas  
Programa de Química  
Cali, Colombia  
2022**

**PROPUESTA DOCUMENTAL BASADA EN LAS BUENAS PRÁCTICAS DE  
LABORATORIO SEGÚN- RESOLUCIÓN 3619 DE 2013 PARA EL  
LABORATORIO DE FABRIFARMA S.A.**

**Carlos Fernando Arias Pérez**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:  
Químico**

**Director  
Jaiver Osorio Grisales**

**Línea de Investigación:  
Aseguramiento de Calidad  
Grupo de Investigación:  
GIEMA**

**Universidad Santiago de Cali  
Facultad de Ciencias Básicas  
Programa de Química  
Cali, Colombia  
2022**

## TABLA DE CONTENIDO

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 1.   | <b>INTRODUCCIÓN</b> .....  | 9   |
| 2.   | <b>OBJETIVOS</b> .....   | 11  |
| 2.1. | Objetivo general. ....   | 11  |
| 2.2. | Objetivo específico. ....  | 11  |
| 3.   | <b>MARCO TEÓRICO</b> .....   | 12  |
| 3.1. | Buenas práctica de laboratorio. ....   | 12  |
| 3.2. | Metrología.....  | 15  |
| 3.3. | Validación. ....   | 16  |
| 4.   | <b>METODOLOGÍA</b> . ....  | 18  |
| 4.1. | Objetivo específico 1. ....  | 18  |
| 4.2. | Objetivo específico 2. ....  | 21  |
| 4.3. | Objetivo específico 3. ....  | 22  |
| 5.   | <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....  | 123 |
| 5.1. | Diagnóstico de la situación actual del laboratorio de FABRIFARMA S.A.<br>con base en los requerimientos de la resolución 3619 del 2013. ....     | 23  |
| 5.2. | Desarrollo de métodos de análisis cromatográficos en el contexto del<br>alcance de este trabajo.....   | 28  |
| 6.   | <b>CONCLUSIONES</b> .....  | 29  |
| 7.   | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....  | 30  |
| 8.   | <b>ANEXOS</b> .....  | 32  |
| 8.1. | Lista de chequeo... ..   | 32  |
| 8.2. | Lista de chequeo diligenciada... ..  | 34  |
| 8.3. | Guía general para la ejecución de los procesos de validación de métodos<br>de análisis fisicoquímicos de acuerdo con la norma 17025 de 2017..... | 92  |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 8.4. | Aspectos generales, formula cuali-cuantitativa y propiedades fisicoquímicas..... | 142 |
| 8.5. | Cálculos, resultados y desviaciones.....   | 143 |

## Lista de Tabla

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| Tabla 1. Actividades objetivo específico 1.....  | 20          |
| Tabla 2. Actividades objetivo específico 2.....  | 21          |
| Tabla 3. Resumen de los resultados para cada parámetro en la validación. ....                        | 28          |
| Tabla 4. Parámetros para evaluar según la categoría del método .....                                 | 92          |
| Tabla 5. Estudio de selectividad según técnica analítica. ....                                       | 93          |
| Tabla 6. Muestras para la evaluación de la selectividad. ....  | 94          |
| Tabla 7. Estudio de pureza espectral. ....   | 100         |
| Tabla 8. Análisis de la varianza y falta de ajuste.....  | 105         |
| Tabla 9. Análisis estadísticos y criterios de aceptación para la determinación de la precisión.....  | 108         |
| Tabla 10. Ejemplo de la determinación de la exactitud por el método de adición de estándar .....     | 111         |
| Tabla 11. Análisis estadísticos y criterios de aceptación para la determinación de la exactitud..... | 112         |
| Tabla 12. Análisis de los intervalos de confianza para la determinación de la exactitud.....         | 113         |
| Tabla 13. Valores y porcentajes de recuperación .....  | 115         |
| Tabla 14. Aspectos generales de la muestra. ....   | 142         |
| Tabla 15. Formula cuali-cuantitativa para 100 mL.<br>.....   | 142         |
| Tabla 16. Especificación.....  | 142         |
| Tabla 17. Propiedades fisicoquímicas Alginato de Sodio .....   | 143         |
| Tabla 18. Equipos Material volumétrico .....   | 143         |
| Tabla 19. Reactivos y estándar(es).....  | 144         |
| Tabla 20. Resumen de desviaciones al protocolo de validación. ....                                   | 144         |
| Tabla 21. Aptitud del sistema cromatográfico.....  | 145         |
| Tabla 22. Evaluación del parámetro selectividad. ....  | 145         |
| Tabla 23. Cálculo porcentaje de degradación. ....  | 146         |

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 24. Determinación de la linealidad en un rango de concentraciones. ....                 | 147 |
| Tabla 25. Cálculos de linealidad y rango.....   | 148 |
| Tabla 26. Repetibilidad del sistema. Analista 1 .....   | 148 |
| Tabla 27. Repetibilidad del sistema. Analista 2.....  | 149 |
| Tabla 28. Repetibilidad del método. Analista 1. ....  | 149 |
| Tabla 29. Repetibilidad del método. Analista 2. ....  | 150 |
| Tabla 30. Resultados del análisis estadístico para repetibilidad del método. Analista 1. .... | 150 |
| Tabla 31. Resultados del análisis estadístico para repetibilidad del método. Analista 2. .... | 150 |
| Tabla 32. Evaluación de la precisión intermedia.....  | 151 |
| Tabla 33. Cálculos estadísticos para grupos con varianzas iguales .....                       | 151 |
| Tabla 34. Valores de concentración para evaluación de la exactitud... ..                      | 152 |
| Tabla 35. Cálculo porcentajes de recuperación .....   | 153 |
| Tabla 36. Test de recuperación.....   | 153 |
| Tabla 37. Curva de calibración a bajas concentraciones.....                                   | 154 |
| Tabla 38. Comprobación de los límites de detección y cuantificación.....                      | 155 |
| Tabla 39. Valoración para cada ensayo planteado en la robustez .....                          | 155 |

## **Lista de Figura**

### **Pág.**

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1. Porcentaje de cumplimiento en BPL para cada capítulo de la resolución 3619 de 2013 ..... | 23  |
| Figura 2. Parámetros estudiados en la precisión .....  | 106 |
| Figura 3. Documentación y ejecución de la validación.....  | 121 |
| Figura 4. Estimación lineal concentración experimental y concentración teórica                     | 154 |

## Resumen

La compañía FABRIFARMA S.A. ubicada en Cali, Colombia, especializada en la fabricación de productos farmacéuticos y en la prestación de servicios a terceros de análisis fisicoquímicos.

De acuerdo con el anexo 1 del Informe 44 del 2010 de la OMS<sup>1</sup> y las resoluciones 3619 del 2013<sup>2</sup> y 4620 del 2016<sup>3</sup> del ministerio de salud de Colombia, resulta necesario y obligatorio el implementar las Buenas Prácticas de Laboratorio como política para garantizar la confiabilidad de los resultados analíticos emitidos por los laboratorios de análisis en la industria farmacéutica. Este proyecto busca intervenir y mejorar el sistema de gestión documental para el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) por el laboratorio de análisis fisicoquímico de FABRIFARMA S.A.

Se inició la revisión del anexo 1 del informe 44 del 2010 de la OMS y en especial de la Resolución 3619 de 2013 para efectuar un diagnóstico del sistema documental existente y así establecer los ítems de la norma que no se cumplían, haciendo uso de listas de chequeo, de acuerdo con los hallazgos realizados se planearon las acciones correctivas a poner en práctica.

Se diseñó un modelo de protocolo de ejecución de las validaciones de métodos de análisis fisicoquímicos, y se usó específicamente en la validación de la metodología analítica de cuantificación de alginato de sodio en producto terminado. Se comprobó que el método cumple con los criterios de aceptación de la validación; la selectividad apropiada para la determinación del activo, la precisión y exactitud requerida para el rango de concentraciones de 80-120 %.

**Palabras Clave:** Buenas Prácticas de Laboratorio, ISO 17025:2017; Resolución 3619 de 2013; Mejora de calidad; Sistema de gestión de la calidad; Laboratorios farmacéuticos.

## Abstract

The company FABRIFARMA S.A. located in Cali, Colombia, specialized in the manufacture of pharmaceutical products and in the provision of physicochemical analysis services to third parties.

According to annex 1 of the WHO Report 44 of 2010 and resolutions 3619 of 2013 and 4620 of 2016 of the Ministry of Health of Colombia, it is necessary and mandatory to implement Good Laboratory Practices as a policy to guarantee the reliability of laboratory tests. analytical results issued by analysis laboratories in the pharmaceutical industry. This project seeks to intervene and improve the document management system for compliance with good laboratory practices (GLP) by the physicochemical analysis laboratory of FABRIFARMA S.A.

The review of annex 1 of WHO report 44 of 2010 and especially of Resolution 3619 of 2013 was initiated to carry out a diagnosis of the existing documentary system and thus establish the items of the standard that were not complied with, making use of lists of According to the findings, the corrective actions to be put into practice were planned.

An execution protocol model was designed for the validation of physicochemical analysis methods, and it was used specifically in the validation of the analytical methodology for the quantification of sodium alginate in finished product. The method was found to meet the validation acceptance criteria; the appropriate selectivity for the determination of the active ingredient, the precision and accuracy required for the concentration range of 80-120%.

**Key words:** Good Laboratory Practices, ISO 17025: 2017; Resolution 3619 of 2013; Quality improvement; Quality management system; Pharmaceutical laboratories.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

Debido al impacto e importancia de la industria farmacéutica en la sociedad se debe contar con enormes exigencias y requerimientos en la elaboración de sus productos y en el desarrollo de sus procesos, por ello resulta indispensable una regulación y monitoreo estrictos de cada una de las actividades para que se cumpla con los estándares y exigencias existentes tanto a nivel nacional como internacional. La criticidad de los procesos y la estricta regulación hacen que la industria farmacéutica sea una de las más controladas a todo nivel en sus procesos.

Desde el momento que Colombia se adhiere a la Organización Economic Cooperación and Development (OCDE)<sup>4</sup>, se encuentra comprometida a hacer cumplir las exigencias dictaminadas por dicha organización en materia de Buenas prácticas de laboratorio (BPL). Las BPL corresponden a un grupo de reglas, incluyendo procedimientos de operaciones, las cuales se establecen y se publican por organismos como la OCDE, que se deben considerar al momento de realizar la fabricación de un producto para asegurar la calidad del mismo y para realizar la estandarización de procedimientos operativos. Entre otros aspectos, la OCDE realiza exigencias acerca de las especificaciones que deben cumplir los laboratorios de control en cuanto la organización y gestión, registro y control de documentos, equipos con los cuales se procesan los datos; los reactivos, sustancias y materiales de referencia para llevar a cabo los análisis. Así como la calibración y verificación de los equipos y dispositivos involucrados en los análisis; la validación de los procedimientos analíticos, ensayos y la evaluación de éstos para determinar el estado de calidad de las muestras. Además de las normas generales y el equipamiento para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos<sup>5</sup>.

A razón de buscar la validez de los resultados de análisis y de estimular a los laboratorios de control de calidad de medicamentos a alcanzar una precalificación OMS, el Ministerio de Salud y Protección Social establece en el periodo de 2013 la resolución 3619.

FABRIFARMA S.A. es una organización ubicada en Cali, Colombia. Es una compañía especializada en la fabricación de productos farmacéuticos en presentaciones líquidas, sólidas y semisólidas, además cuenta con un laboratorio de control de calidad en el que se elaboran análisis de materiales y estudios de estabilidad acelerada y natural para el desarrollo de nuevos productos o la renovación de registro sanitario.

Por lo tanto, y para cumplir con lo estipulado por la resolución 3619 de 2013, la compañía debe ajustarse a lo dispuesto en el manual de buenas prácticas de laboratorio, lo cual es de obligatorio cumplimiento para los laboratorios que se dediquen al control de calidad o a la fabricación de medicamentos.

En vista de todo lo anterior, se hace indispensable para el área directiva de la organización que se evalúe el cumplimiento de la normatividad, con el fin de identificar las falencias y realizar las acciones de mejora necesarias para cumplir cabalmente con la reglamentación estipulada por la norma en el laboratorio de la compañía.

El presente proyecto nace de la necesidad de organización y estandarización de los procesos del laboratorio de FABRIFARMA S.A. Es así como se define por objetivo para este proyecto desarrollar un plan de acción para las no conformidades (NC) evidenciadas en el Laboratorio de FABRIFARMA S.A. en el informe de auditorías internas, además de proponer, desarrollar e implementar documentación basada en la prevención del riesgo fundamentado en la normativa de la Resolución 3619 de 2013, y realizar la verificación e implementación de los documentos necesarios establecidos en la misma resolución, visionando la acreditación del laboratorio en BPL.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1. Objetivo general.**

Intervenir y mejorar el sistema de gestión documental para el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) por el laboratorio de análisis fisicoquímico de FABRIFARMA S.A.

### **2.2. Objetivos específicos.**

- Diagnosticar la situación actual del laboratorio de FABRIFARMA S.A. con base en los requerimientos del anexo 1 del Informe 44 del 2010 de la OMS y la resolución 3619 del 2013.
- Elaborar una guía general para la ejecución de los procesos de validación de métodos de análisis fisicoquímicos de acuerdo con la norma 17025 de 2017 y estructurar e implementar dicha guía al validar la metodología analítica para la determinación de Alginato de Sodio en un producto terminado.
- Diseñar y establecer los procedimientos y formatos exigidos para el cumplimiento de cada uno de los ítems de la resolución 3619 del 2013.

### **3. MARCO TEÓRICO.**

#### **3.1. Buenas prácticas de laboratorio.**

Las BPL son un conjunto de reglas y prácticas previamente establecidas, que son de carácter obligatorio, y tienen como fin, garantizar la calidad e integridad de la información emitida en los laboratorios<sup>6</sup>.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio son una serie de reglas y procedimientos establecidos por organismos como la OMS (Organización Mundial de la Salud), INVIMA y US FDA, entre otras<sup>7</sup>.

Las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) son programas regulatorios estándar que aseguran la calidad e integridad de los datos obtenidos, esto permite que, al ser implementadas en el laboratorio, se obtengan unos resultados con mayor garantía de confiabilidad, además de cumplirse con criterios exigidos por la normatividad relacionada, en beneficio de obtener un Sistema de Calidad.

Las guías de BPL funcionan en cualquier laboratorio de control de calidad y productos farmacéuticos, estas guías son consistentes con la norma internacional ISO 17025:2018.

Las BPL, proporcionan pautas recomendadas para la gestión de los ensayos que se llevan a cabo en el laboratorio y representan un sistema de calidad relacionado con los procesos organizativos y las condiciones bajo las cuales se realizan los ensayos, incluyendo planificación, realización, control, registro, archivos y resultados<sup>8</sup>.

### **3.1.1. Objetivos de las BPL.**

La adopción y cumplimiento de las normas estipuladas por las BPL en los procesos del laboratorio trae consigo el cumplimiento de objetivos como:

- Mejorar la trazabilidad.
- Seguridad en los procedimientos.
- Precisión en la ejecución.
- Exactitud en los resultados.
- Optimización de la documentación referencial.

De acuerdo con la OCDE<sup>5</sup>, los objetivos de las BPL son:

- Control de calidad de productos farmacéuticos.
- Promover la armonización internacional de prácticas de laboratorio, facilitando la cooperación entre laboratorios y el reconocimiento mutuo de datos.
- Asegurar el funcionamiento correcto y eficiente del laboratorio.
- Ser consistentes con otras guías importantes como las BPM<sup>9</sup> y con la norma internacional ISO 17025<sup>10</sup> proporcionando un complemento específico en cuanto al control de calidad de medicamentos.

### **3.1.2. Principios.**

Las BPL, se rigen por los siguientes principios generales<sup>8</sup>:

1. Organización y personal.
2. Instalaciones.
3. Documentación.
4. Equipos e instrumentos.
5. Materiales y reactivos.
6. Muestras de ensayo y de referencia.

7. Métodos de ensayo y validación.
8. Auto inspecciones y auditorías.
9. Aseguramiento de la calidad de los ensayos.

### **3.1.3. Resolución 3619 de 2013.**

En Colombia, el ministerio de salud expidió el Manual de Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos, mediante la Resolución 003619 de 2013, y estableció su cumplimiento obligatorio en todos los laboratorios del sector farmacéutico en Colombia y en la misma Resolución estableció al Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, como la entidad reguladora encargada de emitir las diferentes certificaciones en buenas prácticas a los establecimientos, ejercer el control y seguimiento y coordinar la Red Nacional de Laboratorios. Esta Resolución establece los diferentes lineamientos en cuanto a: gestión e infraestructura, materiales y equipos, procedimientos de trabajo y seguridad<sup>2</sup>.

En Colombia de acuerdo con la resolución 3619 de 2013, la guía de BPL, establece los aspectos que deben ser controlados en el laboratorio de análisis, los cuales son<sup>8</sup>:

- **Parte uno: Gestión e infraestructura.**
  1. Organización y gestión.
  2. Sistema de gestión de calidad.
  3. Control de documentación.
  4. Registros.
  5. Equipos procesadores de datos.
  6. Personal.
  7. Instalaciones.
  8. Equipos, instrumentos y otros dispositivos.
  9. Contratos.

- **Parte dos: Materiales, equipos, instrumentos y otros dispositivos.**
  10. Reactivos.
  11. Sustancias de referencia y materiales de referencia.
  12. Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos.
  13. Trazabilidad.
  
- **Parte tres: Procedimientos de trabajo.**
  14. Ingreso de muestras.
  15. Hoja de trabajo analítico.
  16. Validación de procedimientos analíticos.
  17. Ensayos.
  18. Evaluación de los resultados del ensayo.
  19. Certificado de análisis.
  20. Muestras de retención.
  
- **Parte cuatro: Seguridad.**
  21. Reglas generales.
  22. Referencias.
  23. Apéndice.
  24. Equipamiento para un laboratorio de control de calidad de productos farmacéuticos que se inicia y para uno de tamaño mediano.

### **3.2. Metrología.**

La metrología es la ciencia de las mediciones y sus aplicaciones; y medir, en palabras simples es comparar con algo que se toma como base de comparación<sup>11</sup>. Se constituye en un elemento fundamental de la infraestructura de la calidad, junto con actividades de normalización, calibración, certificación y acreditación<sup>12</sup>.

Las actividades metrológicas de calibración, medición y ensayo son fundamentales para garantizar la calidad de las mediciones y procesos industriales, así como de la

calidad de vida. Ello supone la necesidad de contar con resultados trazables a patrones de referencia<sup>13</sup>.

La Metrología, como todo proceso, debe estar bajo control y para ello, se deben involucrar estudios y actividades para asegurar la confiabilidad en el proceso de medición. Entre los estudios y actividades se puede destacar el estudio de repetibilidad y reproducibilidad, incertidumbre de mediciones, exactitud de medición, calibraciones, entre otras<sup>14</sup>.

### **3.3. Validación.**

La validación se define como la demostración, a partir de determinadas pruebas, del correcto funcionamiento de cualquier proceso, equipo, instrumento y material. La validación puede realizarse de manera prospectiva o retrospectiva, dependiendo de la información disponible<sup>15</sup>.

A partir del concepto de validación como la confirmación, a través del examen y el aporte de evidencias objetivas, de que se cumplen los requisitos particulares para un uso específico previsto, se tienen cuatro razones por las que se hace necesario validar: cumplir las normativas, optimizar procesos, asegurar la calidad, mejorar productividad y reducir costos.

De acuerdo con las buenas prácticas de manufactura (BPM) todas las compañías farmacéuticas deben identificar los parámetros de calificación y validación requeridos para demostrar que los aspectos críticos de las operaciones particulares son controlados<sup>3</sup>.

#### **3.3.1. Criterios por observar para la validación de métodos analíticos.**

La Norma técnica colombiana NTC- ISO/IEC 17025. “Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración”, establece en su numeral 5.4 “Métodos de ensayo y de calibración y validación de los métodos”, que los laboratorios deben validar los métodos no normalizados, los métodos que

diseñan y desarrollan, los métodos normalizados empleados fuera del alcance previsto, así como las ampliaciones y modificaciones de los métodos normalizados, para confirmar que los métodos son aptos para el fin previsto<sup>16</sup>.

### 3.3.2. Tipos de validación.

Para realizar una validación de procesos existen cuatro tipos de validación entre los cuales están Validación prospectiva, retrospectiva, concurrente y Revalidación

Validación prospectiva. Consiste en realizar una evidencia documentada mediante un protocolo de validación que se ejecuta antes de la comercialización del producto resultante de dicho proceso<sup>16</sup>.

- **Validación concurrente:** Es cuando se lleva a cabo paralelamente con la producción de lotes comerciales del producto. La validación concurrente puede aceptarse cuando el número de lotes de un producto a manufacturarse es bajo<sup>15</sup>.
- **Validación retrospectiva:** Esta se da cuando el análisis se realiza sobre los datos históricos de producción de un producto existente, cuyo proceso se puede considerar estable en el tiempo. No es aplicable en procesos de manufactura de formas farmacéuticas.
- **Revalidación:** Cuando se presentan cambios significativos sobre un proceso ya validado (por ejemplo, componentes críticos, instalaciones, piezas críticas del equipo, tamaño de lote y desviaciones de lote que no cumplen especificaciones).

### 3.3.3. Incertidumbre.

Es muy importante que los resultados analíticos entregados en los reportes estén acompañados de su incertidumbre. La estimación de la incertidumbre de un ensayo requiere considerar todas las posibles fuentes de incertidumbre. En la práctica, puede surgir de la toma de muestras, condiciones de preservación, condiciones de

medición, incertidumbres debido a efectos instrumentales y calibración de equipos, incertidumbre del material volumétrico, valores de referencia, preparaciones de patrones, aproximaciones e hipótesis incorporadas en el método de medición y procedimiento, la variación aleatoria entre otras<sup>17</sup>.

#### **4. METODOLOGÍA.**

A continuación, se relacionan los aspectos metodológicos asociados con cada uno de los objetivos:

##### **4.1. Objetivo Específico 1:**

Intervenir y mejorar el sistema de gestión documental para el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) por el laboratorio de análisis fisicoquímico de FABRIFARMA S.A.

Inicialmente se practicó un diagnóstico específico de las actividades, equipos y demás aspectos implicados en los procesos de validación haciendo énfasis en el cumplimiento de lo establecido en el anexo 1 del Informe 44 del 2010 de la OMS y la resolución 3619 de 2013.

Los datos fueron proporcionados por directivos y técnicos del laboratorio, complementado con la observación directa de las practicas realizadas en el laboratorio. Además, se utilizó como herramienta una lista de chequeo diseñada especialmente para la recolección de la información (8.1. Lista de chequeo).

Se listaron los requerimientos establecidos en la resolución 3619 de 2013 en Colombia y con base en dichos requerimientos se confeccionó una lista de chequeo para, posteriormente, verificar con que documentos contaba la entidad y cuáles hacían falta.

Se caracterizaron cada uno de los procesos para poder definir:

- Las actividades realizadas las entradas y salidas.
- Clientes.
- El responsable.
- El alcance.
- Objetivos.
- Soportes y recursos necesarios.

Se revisaron registros y documentación generados en la calibración y verificación de los instrumentos y equipos de medida, para garantizar la trazabilidad de las mediciones.

Se revisaron instructivos, protocolos y técnicas normalizadas con el objetivo de comparar e identificar, haciendo uso entrevistas, mapa de procesos, flujogramas y diagrama SIPOC, las desviaciones existentes entre lo que dice el documento y lo que se ejecuta.

Se presentó un informe a la dirección con el diagnóstico y la propuesta de acciones correctivas necesarias a implementar. Lo que permitió diseñar indicadores que miden el estado actual de la documentación y además permiten hacer una evaluación frente del estado del sistema documental una vez sean implementados los cambios sugeridos en la propuesta.

Los recursos utilizados fueron:

- Material bibliográfico de la biblioteca de la Universidad.
- Documentos de las bases de datos online.
- Documentos internos de FABRIFARMA S.A.
- Papelería necesaria para las entrevistas y el trabajo de campo, hardware y software necesarios tanto para el registro, organización de la información recolectada como para el análisis de los resultados encontrados.

**Tabla 1.** Actividades objetivo específico 1.

| <b>Actividad</b>   | <b>Recursos</b>   |
|--|---|
| Revisión de la literatura  | Físicos: Computadores, bases de datos, revistas científicas, libros, tesis, documentos internos de FABRIFARMA S.A., entrevistas.<br>Humanos: los autores  |
| Análisis de los requerimientos establecidos en la resolución 3619 de 2013 en cuanto a BPL.   | Computadores, bases de datos, equipos de campo, revistas científicas, libros, tesis, lista de chequeo, Excel<br>Humanos: los autores  |
| Análisis y diagnóstico de la situación actual del laboratorio de FABRIFARMA S.A. S.A. respecto a los requerimientos estipulados en la resolución 3619 de 2013 en cuanto a BPL y el anexo 1 del Informe 44 del 2010 de la OMS | Revistas, libros, bases de datos, documentos internos de FABRIFARMA S.A., entrevistas, papelería necesaria para las entrevistas y el trabajo de campo, además del hardware y software<br>Humanos: los autores, director, técnico del laboratorio, analistas de laboratorio  |
| Caracterización de procesos y de las actividades destinadas a ejecutar las validaciones de métodos de análisis fisicoquímicos  | Revistas, libros, bases de datos, documentos internos de FABRIFARMA S.A., entrevistas, papelería necesaria para las entrevistas y el trabajo de campo, además del hardware y software, reactivos, equipos de laboratorio: Erlenmeyer, Beaker, pipeta graduada, Bureta Digital, Conductivímetro, equipos patrones de medida<br>Humanos: los autores, director, técnico del laboratorio, analistas de laboratorio |

Fuente: propia

Una vez recopilada la información se ejecuta la inspección, se identifican las fallas y se diligencia cada requisito de la evaluación de BPL en FABRIFARMA S.A. (8.2. Lista de chequeo diligenciada).

Se estableció el porcentaje de cumplimiento de cada uno de los 21 capítulos de la siguiente forma:

$$\% \text{ «Cumplimiento»} = \frac{\text{Puntos Obtenidos}}{\text{Puntos x Capitulo}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

Puntos obtenidos: Numero de subitem cumplidos del capítulo.

Puntos x Capitulo: Número de subitem a cumplir de cada capítulo.

Por ejemplo, en el capítulo 1, se obtuvieron 10,7 puntos de 50 puntos lo que da un porcentaje de cumplimiento del 21.4%.

El porcentaje total alcanzado de lo requerido, se calcula sumando los porcentajes de cumplimiento alcanzados para cada capítulo obtenidos con la formula anterior

dividido el total de puntos de todos los capítulos:

$$\% \text{ «Cumplimiento»} = \frac{\sum \text{Puntos Obtenidos\_Capitulo}}{\# \text{ total de todos los Capítulos}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 2})$$

#### 4.2. Objetivo Específico 2:

Elaborar una guía general para la ejecución de los procesos de validación de métodos de análisis fisicoquímicos de acuerdo con la norma 17025 de 2017 y estructurar e implementar dicha guía al validar la metodología analítica para la determinación de Alginato de Sodio en un producto terminado.

A partir de la lista de chequeo desarrollada en la fase anterior, se plantearon las acciones necesarias para dar cumplimiento a la norma, identificando la documentación a generar, revisar, y/o actualizar.

**Tabla 2.** Actividades objetivo específico 2.

| Actividad   | Recursos  |
|---|---|
| Disponer y revisar detalladamente la norma aplicable (última versión vigente o anterior con justificación técnica de su uso), el procedimiento de análisis documentado por el laboratorio y los documentos relacionados, correspondientes a cada ensayo | Físicos: Computadores, bases de datos, revistas científicas, libros, tesis<br>Humanos: los autores  |
| Realizar un inventario de los materiales y reactivos que se necesitan para el ejercicio de validación<br>Verificación y optimización de las condiciones metrológicas de los equipos   | Documentos internos de FABRIFARMA S.A., papelería necesaria para el trabajo de campo, Computadores, bases de datos, equipos de campo, lista de chequeo, Excel, soportes de mantenimiento, calibración y/o calificación<br>Humanos: los autores, director, técnico del laboratorio, analistas de laboratorio   |
| Elaboración del protocolo de validación que se ajusta a las necesidades del laboratorio   | Documentos internos de FABRIFARMA S.A., papelería necesaria para el trabajo de campo, además del hardware y software, Normas NTC ISO 9001:2015 NTC ISCO/IEC 17025:2017, equipos de laboratorio: Erlenmeyer, Beaker, pipeta graduada, Bureta Digital, Conductímetro, equipos patrones de medida, equipos de campo.<br>Humanos: los autores, director técnico del laboratorio, analistas de laboratorio, Humanos: los autores, director, técnico del laboratorio, analistas de laboratorio. |
| Elaboración de la propuesta para la gestión documental  | Documentos internos de FABRIFARMA S.A., papelería necesaria para el trabajo de campo, además del hardware y software.<br>Humanos: los autores, director, técnico del laboratorio, analistas de laboratorio.   |

Fuente: propia

Se analizó detalladamente la metodología desarrollada en FABRIFARMA S.A. y los protocolos a seguir para la validación de un método de análisis fisicoquímico, posteriormente se recopiló todos los detalles de la muestra y de los requerimientos a tener en cuenta en el proceso de validación y en el desarrollo del protocolo del plan formulado. (8.3. Guía general para la ejecución de los procesos de validación de métodos de análisis fisicoquímicos de acuerdo con la norma 17025 de 2017.)

#### **4.3. Objetivo Especifico 3:**

Diseñar y establecer los procedimientos y formatos exigidos para el cumplimiento de cada uno de los ítems de la resolución 3619 del 2013.

De acuerdo con los requerimientos de la norma se diseñan e implementan los siguientes formatos:

- Calificación de competencias del personal de laboratorio de control de calidad.
- Manejo de resultados fisicoquímicos fuera de especificación, fuera de tendencia y re trabajos.
- Tratamiento de producto e insumo no conforme.
- Acciones correctivas.
- Quejas y reclamos.
- Muestreo de materias primas para análisis fisicoquímico y/o microbiológico
- Muestreo y análisis de uniformidad de mezcla
- Muestreo, evaluación y re análisis de materiales de envase y empaque.
- Manejo de muestras de retención y estabilidad.

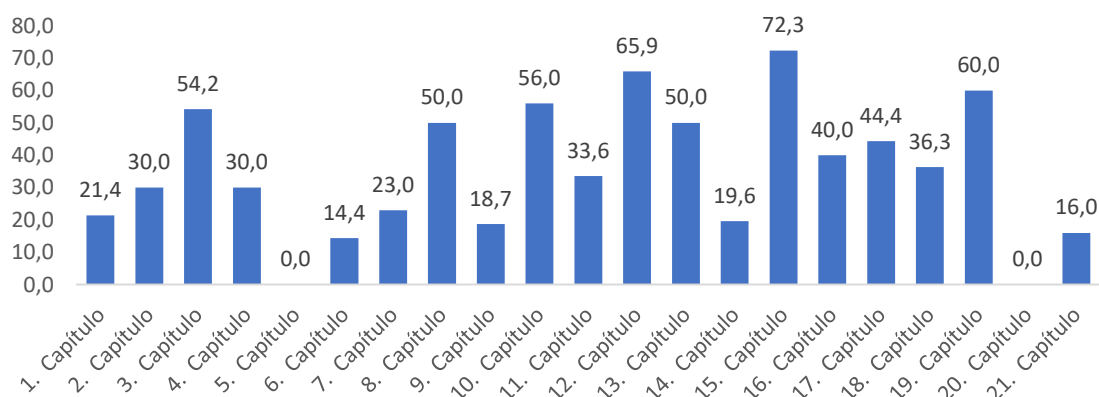
## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 5.1. Diagnóstico de la situación actual del laboratorio de FABRIFARMA S.A. con base en los requerimientos de la resolución 3619 del 2013.

De lo observado y del análisis de la lista de chequeo (8.2. Lista de chequeo diligenciada), se evidencia que la empresa aún tiene muchos aspectos por mejorar para dar cabal cumplimiento a lo requerido por la norma.

El porcentaje total de cumplimiento de todos los ítems de la norma es del 34,1%, quedando en evidencia que no se cumplen con BPL en su totalidad.

**Figura 1.** Porcentaje de cumplimiento en BPL para cada capítulo de la resolución 3619 de 2013.



Fuente: propia

En el capítulo 1 (Organización y gestión) se alcanzó un porcentaje del 21,4%, detectándose aspectos a corregir como el flujo de información y comunicación entre los técnicos y el jefe de laboratorio, falta de claridad en las funciones del personal de laboratorio, la distribución de las muestras y su identificación, entre otros.

En referencia al capítulo 2 (Sistema de gestión de calidad) obtuvo un porcentaje del 30,0%, no se cuenta con un esquema de la estructura de la documentación utilizada, solo se nombran los documentos que se utilizan en FABRIFARMA S.A., no existe una política en el manual de calidad, no se cuenta con un procedimiento de acciones

preventivas. Además, se deben practicar mejoras sustanciales a control de cambios, auditoría Interna, atención de quejas y reclamos, implementación de acciones correctivas y preventivas, entre otros procedimientos.

En el capítulo 3 (Control de documentos), a pesar de que se cuenta con un nivel de cumplimiento del 54,2%, se encontró que los procedimientos no están en el área donde está ubicado el instrumento. No se cuenta con un archivo histórico que garantice la trazabilidad de los procedimientos. No está definido cuánto tiempo deben conservarse los documentos y adicionalmente, no se cuenta con un sistema de control de cambio en la documentación.

Al revisar el capítulo 4 (Registros) con un 30,0% de cumplimiento, se encontró que en la gestión de la información se debe tener mayor cuidado para garantizar la custodia de los datos. Se debe garantizar el acceso a la información para el personal del laboratorio y los profesionales sanitarios a todos los datos y registros del laboratorio. FABRIFARMA S.A. no dispone de un esquema de control para el almacenamiento de los registros, actualmente los documentos se disponen en archivadores y estantes en pasillos sin que se tomen las precauciones necesarias para que no haya afectación de la información.

En cuanto al capítulo 5 (Equipos procesadores de datos), con un 0,0% de cumplimiento, se identificó que FABRIFARMA S.A. requiere de la implementación de procedimientos que garanticen la confidencialidad e integridad de los datos arrojados por los equipos, además se deben validar todas las aplicaciones de software utilizados por el laboratorio para que se garantice la protección de los datos y para que se limite el acceso a personal no autorizado.

Al analizar el cumplimiento del capítulo 6 (personal), se observó que solo se alcanza el 14,4% de lo requerido, no se dispone una política que estipule claramente el compromiso de la organización en la contratación de personal suficientemente preparado, competente y con la experiencia necesaria, para un adecuado

desempeño en el cumplimiento de sus funciones.

En cuanto al capítulo 7 (Instalaciones) se identificó que el porcentaje de cumplimiento llega al 23,0 %, detectándose falta de orden en el laboratorio, por ejemplo, material delicado en empaques sin la protección ni la identificación apropiadas, escasez de estanterías, lo que conduce a mala organización, falta capacitación enfocada a garantizar el orden y aseo.

La revisión del capítulo 8, (Equipos, instrumentos y otros dispositivos) con un 50,0% de cumplimiento, se evidencia la necesidad de mejoras en la compra de equipos para que se garantice el soporte y mantenimiento por parte del proveedor para los equipos adquiridos, asegurarse que el proveedor esté lo suficientemente calificado y que se garantice la correcta calibración de los equipos de medición.

En lo referente a los contratos capítulo 9, (Contratos), se alcanzó solo un cumplimiento del 18,7%, destacándose la subcontratación de procedimientos no realizados por FABRIFARMA S.A., como por ejemplo los análisis de solventes residuales.

En cuanto al manejo de reactivos capítulo 10 (Reactivos), se identificó que no se dispone de las instrucciones necesarias para garantizar que en los procedimientos de solicitud, recepción, manipulación, transporte y almacenamiento de reactivos esté completamente protegida la integridad de los trabajadores y de las instalaciones de la empresa, falta un rotulado adecuado e instrucciones completas para que la manipulación y almacenamiento se den de manera segura y estén enfocados a la prevención de accidentes dentro del laboratorio.

El capítulo 11 (Sustancias de referencia y materiales de referencia), alcanza un porcentaje de cumplimiento del 33,6%, el procedimiento de compra de reactivos no especifica que estos deben ser grado reactivo o USP, el personal encargado de la recepción de los mismos no tiene claro cómo realizar la revisión de las fichas de

seguridad.

El capítulo 12 (Calibración, verificación del desempeño y calificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos), obtuvo un 65,9% el laboratorio cuenta con el procedimiento M-003, que establece que todos los equipos se deben identificar, pero algunos equipos no cuentan con la verificación Ejemplo el viscosímetro, y el titrino, lo cual es un incumplimiento al procedimiento y por ello puede acarrear una No conformidad, se hace un inventario de equipos y una rotulación de acuerdo a esto.

El capítulo 13 (Trazabilidad) con un 50,0%, aunque el resultado de un ensayo es trazable a una sustancia de referencia, este proceso requiere de mucho tiempo, ya que no se están anexando los certificados de dichas sustancias, se incluye en el procedimiento SOP-017 (reportes y certificados analíticos), que deben ser anexados los certificados de los estándares y reactivos utilizados en cada ensayo realizado.

El capítulo 14 (Ingreso de muestras) con un 19,6%, se observa grandes falencias en este punto, una de ellas es que no se cuenta con un listado de la cantidad de muestras que se requiere para un análisis, tampoco se cuenta con un formato para solicitud de análisis, no es clara la cadena de custodia de las muestras por ende el resultado tan bajo de este ítem, se genera un formato de ingreso y solicitud de análisis, seguido a esto en la recepción, debe generar un número de registro único para la muestra, y realizar la entrega de la muestra con un número de hojas controladas, todo esto queda plasmado en el procedimiento SOP-022 (Recepción de muestras en el laboratorio).

El capítulo 15 (Hoja de trabajo analítico) con un 72,3% es el porcentaje más alto de todos los ítems de la norma, este punto debe reforzarse con el cumplimiento del capítulo anterior, ya que las hojas aparte de ser controladas serán identificadas con un número de registro que es único para cada muestra.

El capítulo 16 (Validación de procedimientos analíticos) con un 40,0% Se revalida el método que contiene el mismo principio activo, pero los otros excipientes no, señalado esto, el paso a seguir fue incluir en el cronograma de validaciones los excipientes de cada uno de los productos terminados.

El capítulo 17 (Ensayos) con un 44,4 % de cumplimiento, este punto se ve afectado por la recepción de la muestra, al no tenerse un formato de solicitud análisis, los analistas entregan análisis incompletos o no se cumplen los tiempos estipulados, este ítem se refuerza con el cumplimiento del capítulo 14 (ingreso de muestras).

El capítulo 18 (Evaluación de los resultados de los ensayos) con solo un 36,3% de cumplimiento, es uno de los puntos a los cuales la administración pide prioridad, el laboratorio contaba con un procedimiento para la investigación de resultados dudosos, pero este no es claro, seguido hasta la fecha no había una sola investigación realizada, solo se habían realizado re análisis sin una justa causa, por ende con la Jefe de aseguramiento de calidad se construye el procedimiento SOP-011 (Manejo de resultados fisicoquímicos fuera de especificación, fuera de tendencia y re trabajos).

El capítulo 19 (Certificado de análisis) con un 60,0 % de cumplimiento, el certificado no cuenta con una conclusión el que se determine si la muestra cumple con las especificaciones, también se evidencio que algunos certificados tenían en sus especificaciones que eran informativas, se realiza una revisión de cada materia prima y producto terminado y se actualizan los certificados en sus especificaciones e incluyendo una conclusión de cumplimiento.

El capítulo 20 (Muestras retenidas) con un 0,0% de cumplimiento, se deben establecer las cantidades para realizar dos re-análisis y no se cuenta con dicha cantidad. Las muestras son conservadas en el recipiente que ingresan al laboratorio. El SOP C-015 dice que se debe almacenar en recipientes de plástico o vidrio según indica la técnica de análisis, pero ninguna técnica de análisis especifica cómo debe ser el almacenamiento, por ello se realiza la revisión de las técnicas y se hace actualización de las mismas.

El capítulo 21 (Reglas generales) con un 16,0%, El personal no está instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antídotos, ninguno

de los actuales analistas pertenece a la brigada de la compañía, se solicita a la directiva que realice una convocatoria para la brigada y que se realicen capacitaciones en el manejo seguro de material de vidrio, reactivos corrosivos y solventes.

## 5.2. Desarrollo de métodos de análisis cromatográficos en el contexto del alcance de este trabajo

Utilizando como guía la metodología desarrollada en el presente trabajo para FABRIFARMA S.A., se siguió el protocolo de validación con toda la rigurosidad con el fin de demostrar que el método de análisis por Cromatografía Líquida es válido para el análisis de contenido de Alginato de Sodio en Alginato de Sodio 2,5 g/100mL suspensión oral.

El informe de resultados se puede observar en el anexo 8.5. Cálculos, resultados y desviaciones.

**Tabla 3.** Resumen de los resultados para cada parámetro en la validación.

| Parámetro                               | Evaluación  | Resultado  |
|---|---|--|
| Selectividad                            | Degradaciones forzadas.   | Cumple   |
| Linealidad y Rango                      | Coeficiente de correlación.   | Cumple   |
|   | Coeficiente de determinación.   | Cumple   |
|   | Test de linealidad.   | Cumple   |
|   | Test de proporcionalidad.   | Cumple   |
|   | Intervalo de confianza de la pendiente.   | Cumple   |
|   | Intervalo de confianza del intercepto.  | Cumple   |
|   | Precisión   | Relación entre varianzas.  |
| Exactitud                               | Porcentaje de recuperación.   | Cumple   |
|   | Test de recuperación.   | Cumple   |
|   | Relación de las varianzas G de Cochran.   | Cumple   |
| Límite de detección y de cuantificación | Se determinan los límites teóricos y posteriormente se evalúan experimentalmente. | Cumple   |
| Robustez                                | Diseño de Youden-Steiner  | El método se debe ejecutar con las condiciones estándar establecidas |

Fuente: Propia

## **6. CONCLUSIONES.**

En la fase de diagnóstico del estado actual del laboratorio se encuentran oportunidades de mejora con respecto a la normatividad en BPL tomando como base la resolución 3619 de 2013. Se observa que FABRIFARMA S.A. cuenta con un sistema de gestión de calidad que no está actualizado, y que presenta un enfoque mayor hacia las BPM que hacía las BPL.

Se logra desarrollar una metodología analítica por HPLC para la cuantificación de alginato de sodio en Reflufin, esta metodología comparada con el método establecido por la USP que es volumétrico, presenta resultados más confiables al realizarse la cuantificación por un método instrumental.

A partir del desarrollo de la metodología se realiza la validación, implementado la guía de validaciones desarrollada en el presente trabajo, cumpliendo cada parámetro evaluado.

Con el presente trabajo se logra formular un plan para la ejecución de los procesos de validación de métodos de análisis fisicoquímicos siguiendo la normatividad expresada en la Resolución 3619 de 2013, y los requerimientos de la TC-ISO/IEC 17025:2017. El cual es utilizado para demostrar la validez de métodos instrumentales.

Se genera la documentación correspondiente al protocolo de validación para el método fisicoquímico analizado en el laboratorio, en la cual se estipulan los requerimientos necesarios para llevar a cabo el protocolo de validación con un alto nivel de confiabilidad, de acuerdo a los estándares de la norma TC-ISO/IEC 17025:2017; así mismo se deja dicha documentación a disposición de la compañía de manera que los resultados puedan ser verificados y consultados

Con el trabajo de grado ejecutado se logra contribuir con una metodología aplicada a la cuantificación del Alginato de Sodio, la cual Fabrifarma S.A implemento y que a su vez reemplazo a la anterior para la liberación del producto terminado, sus estudios de estabilidad y análisis de rutina.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Parte, G.; Parte, C.; Parte, T.; Ap, R. Anexo 1 Buenas Prácticas de La OMS Para Laboratorios de Control de Calidad de Productos Farmacéuticos Consideraciones Generales. **2010**, No. 957, 1–48.
- (2) Social, M. de salud y proteccion. RS\_INVIMA\_3619\_2013.Pdf. 2013, p 95.
- (3) Social, M. de salud y proteccion. Resolución 4620 Del 2016. *Acta Med. Scand.* **2009**, 93 (S85), 22–70. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1937.tb03385.x>.
- (4) OCDE. Qué Es La OCDE 2017. 2017.
- (5) Safe+ Colombia; Mier, H.; Fernández, G.; Cepeda, M. *Buenas Prácticas de Laboratorio de La OCDE Guía de Implementación de Los Principios En Entidades de Ensayo*; 2019.
- (6) EUSSE, F. C. ANÁLISIS INSTRUMENTAL. *Univ. TECNOLÓGICA PEREIRA Fac.* **2014**.
- (7) GARCIA, M. G. L. APORTE A LA CERTIFICACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO MEDIANTE EL MEJORAMIENTO DE LA GESTIÓN DOCUMENTAL PROGRAMA. *Univ. CIENCIAS Apl. Y Ambient. - U.D.C.A* **2019**, 3102.
- (8) Randa, Y. APLICACIÓN DE LAS BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO (BPL) COMO HERRAMIENTA DEL CONTROL DE GESTIÓN EN UNA EMPRESA FARMACÉUTICA. *Univ. Mil. NUEVA GRANADA* **2016**, No. May, 31–48.
- (9) Social, M. de salud y proteccion. Resolución No. 2190 de 2020.Pdf. 2020.
- (10) ISO, N. Requisitos Generales Para La Competencia de Los Laboratorios de Ensayo y de Calibración. *Normas ISO 170251999* **2005**, 2005 (506), 38 p.
- (11) Marbán, R. M.; C, J. A. P. *METROLOGÍA LEGAL*; 2003.
- (12) Salud, C. N. D. E. Metrología Biomédica. **2015**, 21 (1), 11–13.
- (13) CEM. USO DEL CONCEPTO DE TRAZABILIDAD METROLOGICA POR LOS LABORATORIOS DE CALIBRACION. *Cent. ESPAÑOL Metrol.* **2015**.
- (14) Ocanto, G., Acevedo, I., & Garcia, O. Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado” Decanato de Agronomía. Programa de Ingeniería Agroindustrial Revista ASA ISSN: 2343-6115 Deposito Legal No Ppl201302LA4406. *Univ.*

- Centroccidental "Lisandro Alvarado" 2013*, 38–62.
- (15) UNODC. Por Una Calidad y Perfeccionamiento Continuo. **2010**, 69.
  - (16) Morales, Q. F. C. B. Validación de Procesos. *Inst. SALUD PÚBLICA* **2012**.
  - (17) Montoya García, M.; Humberto, C.; Navarrete, M.; Xiomara, R.; Cabiche, M. Estimación de La Incertidumbre En La Determinación de Dureza Total Según La Guía GTC 51. *Sci. Tech.* **2012**, 2 (50), 164–168.
  - (18) Generales, P. Cromatografía. **2022**, 1–14.
  - (19) Scientific European Federation of Osteopaths. Prueba "t" de Student. *Prueba "t" Student* **2019**, 1–5.
  - (20) Navarro, J. La Prueba de Q de Cochran. Teoria y Aplicaciones En Biología. **1996**, 78–92.
  - (21) Modular, S.; Medidas, D. E. VERIFICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS FARMACOPEICOS. **2022**, 1–3.
  - (22) Modular, S.; Medidas, D. E. VALORACIÓN DE ALGINATOS. *USP* **2021**, 1–3.
  - (23) Matos, M. V. ALGINATO DE SODIO Introducción. *USP* **2000**, XX (3), 13–23.
  - (24) A Buchari ·2018. DESARROLLO DE UN MODELO QFD Y SEIS SIGMA PARA LA SOLUCIÓN DE UNDERWEIGHT EN UNA EMPRESA DEL SECTOR AGROINDUSTRIAL. *Univ. TECNOLÓGICA PEREIRA Fac.* **2018**.
  - (25) A Buchari ·2018. PROPUESTA DE UN SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD BAJO LA NORMA ISO 9001 DE 2015 PARA LA ASOCIACIÓN DE RECICLAJE "MYM UNIVERSAL S.A.S." *Univ. CATÓLICA Colomb.* **2018**.
  - (26) Andres, A.; Vergel, M.; Facultad, M. DOCUMENTACIÓN DEL SISTEMA GESTIÓN DE CALIDAD EN EL HOSPITAL JORGE ISAAC RINCON TORRES DE LA JAGUA DE IBÍRICO, BASADO EN LOS LINEAMIENTOS DE LA NORMAS NTC ISO 9001:2015.; 2018.
  - (27) Departamento Nacional de Planeación (DNP). Farmacéutica y Medicamentos. *Cadenas Product. Estructura, Comer. Int. y protección* **2004**, 361–378.
  - (28) Liang, S.; Zhang, C. C.; Liu, S. S. METODOLOGÍA PARA LA VALIDACIÓN DE UNA ESCALA O INSTRUMENTO DE MEDIDA. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, 3 (1), 1–15.
  - (29) La, C. D. E.; Datos, C. D. E. L. O. S. CALIFICACIÓN DE INSTRUMENTOS ANALÍTICOS INTRODUCCIÓN. **2022**, 3–9.
  - (30) Analíticos, P.; Previas, C.; Validación, A. L. A.; Precisión, E. Y. MÉTODOS ESTADÍSTICOS PARA LA VALIDACIÓN DE PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS. **2022**, 1–15.

## 8. ANEXOS.

### 8.1. Lista de chequeo

| Requerimientos   | Cumple (Si/No) |
|--|----------------|
| El personal es calificado sobre la base de educación, capacitación, experiencias apropiadas y aptitudes demostradas  |                |
| Existe evidencia de que la dirección del laboratorio asegura la competencia del personal   |                |
| Están estipulados los deberes, responsabilidades y autoridades del personal  |                |
| Existen registros de evaluación de la competencia del personal técnico   |                |
| Se cuenta con políticas y procedimientos para establecer las necesidades de formación del personal y un programa de capacitación   |                |
| Están documentados los requisitos técnicos de las instalaciones y condiciones ambientales con base a los ensayos realizados  |                |
| Son adecuadas las instalaciones y condiciones ambientales del laboratorio al tipo de ensayo y volumen de trabajo ejecutado   |                |
| Se realiza seguimiento, registro y control de las condiciones ambientales  |                |
| Existe separación eficaz de las áreas cercanas incompatibles. Se toman medidas para prevenir la contaminación cruzada  |                |
| Existen documentos que establezcan los requisitos relativos a condiciones ambientales y espacio En caso de muestreos o ensayos fuera de las instalaciones del laboratorio. |                |

|  |  |
|--|--|
| Cuenta con los equipos y materiales necesarios para la ejecución del muestreo, preparación de ensayos, procesamiento y análisis de datos de los ensayos      |  |
| Se dispone de procedimientos para los equipos de medición que permitan garantizar el correcto funcionamiento y la prevención de la contaminación o deterioro |  |
| Los equipos cumplen con los requisitos   |  |
| Los equipos y software utilizados alcanzan la exactitud requerida por los métodos de ensayo y cumplen con las especificaciones técnicas                      |  |
| Cuenta con un programa de calibración  |  |
| Están identificados correctamente cada uno de los equipos  |  |

|   |  |
|---|--|
| Están establecidos los registros de cada componente del equipamiento utilizado  |  |
| Está definido el procedimiento a seguir en caso de detectarse equipos dañados y/o defectuosos                                     |  |
| Está definido el procedimiento para llevar a cabo la validación de los métodos de ensayo  |  |
| Se mantienen actualizados y están disponibles al personal los procedimientos y documentación de respaldo de los métodos de ensayo |  |
| Se verifican los métodos antes de introducirlos al laboratorio  |  |
| Las desviaciones de los métodos son documentadas y autorizadas  |  |
| Se conservan registros de todas las actividades de validación realizadas  |  |
| Están documentados los rendimientos de los métodos validados  |  |
| Existe registro de las validaciones cuando se realizan cambios en los métodos   |  |
| Se cuenta con un procedimiento para monitorear la validez de los resultados   |  |
| El laboratorio monitorea su desempeño en comparación con los resultados de otros laboratorios                                     |  |
| Están establecidas políticas y procedimientos para la implementación de acciones correctivas                                      |  |
| El procedimiento de acciones correctivas inicia con una investigación para determinar la o las causas raíz del problema           |  |
| Se documentan los cambios necesarios que resultes de las investigaciones de las acciones correctivas                              |  |
| Se identifican las mejoras necesarias y las potenciales fuentes de no conformidades   |  |

|   |  |
|---|--|
| Se realiza el seguimiento de planes de acción, a fin de reducir la probabilidad de ocurrencia de las no conformidades |  |
| Se tienen definidos procedimientos para la aplicación de las acciones preventivas                                     |  |

**Fuente:** elaboración propia, basado En Instituto Colombiano De Normas Técnicas Y Certificación. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO/IEC 17025. Bogotá: ICONTEC, 2017.

## 8.2. Lista de chequeo diligenciada

|  | ITEM     | Requerimiento  | Cumple (Si/No) | Evidencia / Observación   |
|--|----------|--|----------------|---|
|  | <b>1</b> | <b>Organización y Gestión</b>  |                |   |
|  | 1.1.     | ¿El laboratorio o la organización es una entidad legalmente autorizada para funcionar y legalmente responsable?  | Si             | FABRIFARMA S.A. tiene autorización para funcionar y cuenta con escritura de constitución en cámara de comercio.   |
|  | 1.2.     | ¿El laboratorio está organizado y cumple todos los requerimientos señalados en estas Guías?  | No             | El laboratorio no cumple con todos los requisitos señalados en las guías.   |
|  | 1.3.     | El laboratorio debe:   |                |   |
|  | 1.3.(a)  | Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones y para identificar la ocurrencia de desviaciones del sistema de gestión de calidad o de los procedimientos para realizar los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones, y para iniciar acciones a fin de prevenir o minimizar tales desviaciones; | No             | El laboratorio cuenta con el personal requerido, pero no tiene establecido las funciones, el conocimiento y experiencia que debe tener la persona para la identificación de desviaciones de sus labores.  |
|  |          | los ensayos, calibraciones, validaciones y verificaciones?<br>¿Iniciar acciones para prevenir o minimizar tales desviaciones?  | No             |   |
|  | 1.3.(c)  | Tener una política y un procedimiento previsto para asegurar la confidencialidad de: – La información contenida en las autorizaciones de comercialización, – La transferencia de resultados o informes, – Y para proteger los datos en los archivos (papel y electrónico);   | No             | No aplica la garantía de la confidencialidad de la información en las autorizaciones de comercialización, Se presta un servicio de control de calidad que labora en la modalidad de terceros, falta garantizar la transferencia de resultados o informes, y proteger los datos (físico y digitales) |
|  | 1.3.(d)  | Definir, con la ayuda de organigramas, la organización y estructura de la gestión del laboratorio  | No             | Se cuenta con un organigrama, pero actualmente por el crecimiento de la   |

|         |  |    |   |
|---------|--|----|---|
| 1.3.(e) | Especificar la responsabilidad, autoridad e interrelaciones de todo el personal que gestiona, ejecuta, o verifica el trabajo que afecta la calidad de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones;  | No | La responsabilidad esta especificada en los perfiles de cargo, pero estos no están actualizados.  |
| 1.3.(f) | Asegurar la asignación precisa de responsabilidades, particularmente en la designación de unidades especiales para tipos de medicamentos particulares;   | No | En los perfiles del cargo se tienen establecidas las responsabilidades, pero estos no están actualizados. El laboratorio cuenta con unidades específicas por tipos de técnicas más no por medicamentos específicos. |
| 1.3.(g) | Nombrar sustitutos o subalternos entrenados para personal gerencial clave y personal científico especializado;   | No | Se evidencia en el anexo 19 del SOP NT-019, pero no está actualizado.   |
| 1.3.(h) | Proveer supervisión adecuada al personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas familiarizadas con los ensayos y/o métodos, procedimientos de calibración, validación y verificación, así como los objetivos de los ensayos y la evaluación de los resultados;  | No | No se cuenta con un registro, documento o procedimiento que establezca que se realiza supervisión adecuada al personal en entrenamiento.  |
| 1.3.(i) | Tener un gerente o jefe de laboratorio que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y la provisión de recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio;   | No | Estas responsabilidades están descritas en el manual de calidad y en los perfiles del cargo, pero los perfiles de cargo no están incluidos en la documentación de la empresa.                                       |
| 1.3.(j) | Designar un miembro del personal como gerente de calidad, que además de otras funciones, asegure el cumplimiento con el sistema de gestión de calidad. El gerente de calidad nombrado debe tener acceso directo a los más altos niveles de la gerencia donde se toman decisiones sobre la política o los recursos del laboratorio; | No | En el perfil del cargo se establecen las funciones, pero este documento no está actualizado.  |

|  |         |  |    |  |
|--|---------|--|----|--|
|  | 1.3.(k) | Asegurar un flujo adecuado de información entre el personal a todos los niveles. El personal tiene que estar consciente de la relevancia e importancia de sus actividades; | No | No se tiene establecido el perfil de cada uno de los cargos en la organización, por lo tanto, no están definidas sus actividades y su impacto a la organización por incumplimiento.  |
|  | 1.3.(l) | Asegurar la trazabilidad de la muestra desde la recepción, a través de todas las etapas analíticas, hasta completar el informe de análisis;                                | No | No se cuenta con una trazabilidad total de la muestra, los análisis no tienen el registro de todos los reactivos usados, y no se cuenta con la fecha de realización de cada análisis, en algunos casos ingresa para análisis al área de fisicoquímico e instrumental, pero solo una de ellas realiza el análisis y descarta la muestra, sin realizar todos los análisis. |
|  | 1.3.(m) | Mantener una colección actualizada de todas las especificaciones y documentos relacionados (papel o electrónico) usado en el laboratorio; y                                | x  | Se cuenta con un procedimiento NT- 005 donde indican el responsable de mantener actualiza la documentación en FABRIFARMA S.A.  |
|  | 1.3.(n) | Tener procedimientos apropiados de seguridad (ver Parte cuatro).   | No | Se cuenta con procedimientos de seguridad y salud en el trabajo. Pero no contemplan todos los aspectos de seguridad como se indica en esta guía.   |
|  | 1.4.    | El laboratorio debe tener un registro de las siguientes funciones:   |    |  |
|  | 1.4 (a) | Recepción, distribución y supervisión del envío de las muestras a las unidades específicas; y  | No | El laboratorio cuenta con el formato F1 SOP C-097, pero si la muestra es entregada al área de fisicoquímico, no queda constancia de la entrega al área de instrumental.  |
|  | 1.4.(b) | Mantener registros de todas las muestras que entran y los documentos que las acompañan.  | No | Se tienen registros de las muestras recibidas, pero no de los documentos que las acompañan.  |
|  | 1.5.    | En un laboratorio grande, es necesario garantizar la comunicación y coordinación entre el personal involucrado en el análisis de la misma muestra en las diferentes        | No | No hay comunicación, a veces hasta botan las muestras, cuando falta el análisis de una unidad  |

|  |           |  |    |   |
|--|-----------|--|----|---|
|  |           | unidades.  |    |   |
|  | 2         | <b>Sistema de Gestión de Calidad</b>   |    |   |
|  | 2.1.      | La gerencia de la organización o del laboratorio debe establecer, implementar y mantener un sistema de gestión de calidad apropiado para el alcance de sus actividades, incluyendo el tipo, rango y cantidad de ensayos y/o actividades de calibración, validación y verificación a las que se compromete.                         | No | No se tiene establecido el alcance de las actividades de la organización incluyendo, tipo, rango y cantidad de ensayos y/o actividades de calibración, validación y verificación a las que se compromete. |
|  |           | La gerencia del laboratorio debe asegurar que sus políticas, sistemas, programas, procedimientos e instrucciones se describan con la extensión necesaria para que permita al laboratorio garantizar la calidad de los resultados que genera  | No | la gerencia no ha establecido sus políticas   |
|  | 2.1       | La documentación usada en este sistema de gestión de calidad debe ser comunicada, estar disponible y ser entendida e implementada por el personal apropiado. Los elementos de este sistema deben documentarse, ej. en un manual de calidad, para la organización en su conjunto y/o para un laboratorio dentro de la organización. | Si | La documentación es divulgada, y está disponible y es entendida e implementada por el personal encargado según el SOP NT-005.   |
|  | 2.2       | <b>El manual de calidad debe contener como mínima:</b>   |    |   |
|  | 2.2.(a)   | Una declaración de la política de calidad, que incluya por lo menos lo siguiente:  |    |   |
|  | 2.2.(a) i | Una declaración de las intenciones de la gerencia del laboratorio con respecto al tipo de servicio que proporcionará;  | No | Colocan proveer productos y servicios de análisis, pero no especifican a qué tipo de industria (puede ser de alimentos, aseo, etc.)   |

|  |             |  |    |  |
|--|-------------|--|----|--|
|  | 2.2.(a) ii  | Un compromiso de establecer, implementar y mantener un sistema de gestión de calidad efectivo;   | No | En la política de calidad ni se menciona el sistema de gestión de calidad.   |
|  | 2.2.(a) iii | El compromiso de la gerencia del laboratorio con las buenas prácticas profesionales y la calidad del análisis, calibración, validación y verificación;   | No | Aunque mencionan "mantener vigente el estado validado y calificado los aspectos críticos de operaciones" no incluye las buenas prácticas profesionales.  |
|  | 2.2.(a) iv  | ¿El compromiso de la Gerencia del laboratorio con el cumplimiento del contenido de estas guías?  | No | Plantean el cumplimiento de la regulación gubernamental, pero no especifica la norma ni la actividad industrial.   |
|  | 2.2(a) v    | ¿El requisito de que todo el personal relacionado con las actividades de análisis y calibración dentro del laboratorio esté familiarizado con la documentación de calidad y la implementación de las políticas y procedimientos en su trabajo? | No | Plantea la divulgación a todo el personal, pero no genera el compromiso a realizar las actividades   |
|  | 2.2(b)      | La estructura del laboratorio (organigrama);   | No | Cuenta con un organigrama, pero actualmente por el crecimiento de la compañía se han creado nuevos cargos que no están incluidos   |
|  | 2.2(c)      | Las actividades operacionales y funcionales relacionadas con la calidad, de manera que el alcance y los límites de las responsabilidades estén claramente definidas;   | No | Se crearon nuevos puestos y se distribuyeron funciones y responsabilidades por lo tanto no está actualizado.   |
|  | 2.2. (d)    | Un bosquejo de la estructura de la documentación usada en el sistema de gestión de calidad del laboratorio;  | No | No se cuenta con un esquema de la estructura de la documentación utilizada, solo nombran los documentos que se utilizan en FABRIFARMA S.A. La empresa no cuenta con la clasificación de documentos, todos son clasificados como procedimientos incluidos el manual de calidad. |
|  | 2.2 (e)     | Los procedimientos generales internos de gestión de calidad;   | No | El manual de calidad nombra algunos, pero no remite a todos los procedimientos.  |
|  | 2.2 (f)     | Referencias a procedimientos específicos para cada ensayo;   | No | No referencia a los procedimientos de ensayo.  |
|  |             |  | No |  |

|  |           |  |    |   |
|--|-----------|--|----|---|
|  | 2.2.(g)   | Información sobre las calificaciones, experiencia y competencias apropiadas que son requeridas para el personal; |    | El manual de calidad contiene los deberes, pero no contiene las calificaciones, experiencia y competencias que debe tener el personal, remite a los perfiles de los cargos y estos no están actualizados. |
|  | 2.2. (h ) | Información sobre capacitación del personal, que se inicia o en servicio;  | No | Se cuenta con información sobre la capacitación, remite al SOP NT-003, pero es muy general, y no cuenta con la capacitación requerida para el personal del laboratorio ese SOP, está enfocado a BPM.      |
|  | 2.2.(i)   | Una política para auditoría interna y externa;   | No | El manual de calidad solo informa lo que se hace de auditorías, pero está enfocada en BPM, no está como una política que establece el compromiso de la organización.                                      |
|  | 2.2.(j)   | Una política para implementar y verificar acciones preventivas y correctivas;                                    | No | El manual de calidad solo se menciona las acciones correctivas y enfocadas en BPM, no está como una política que establece el compromiso de la organización.  |
|  | 2.2.(k)   | Una política para ocuparse de las quejas;  | No | El manual de calidad solo informa lo que se hace de quejas y reclamos, pero está enfocada en BPM, no está como una política que establece el compromiso de la organización.                               |
|  | 2.2.(l)   | Una política para realizar revisiones por la gerencia del sistema de gestión de calidad;                         | No | El manual de calidad solo informa que se hacen las revisiones del SGC, pero no está como una política que establece el compromiso (él debe) de la organización.   |
|  | 2.2.(m)   | Una política para seleccionar, establecer y aprobar los procedimientos analíticos;                               | No | El manual de calidad solo informa que se hacen para establecer y aprobar procedimientos analíticos, pero no está como una política que establece el compromiso (él debe) de la organización.              |
|  | 2.2.(n)   | Una política para manejar los resultados fuera de especificación;  | No | No existe una política en el manual de calidad, como tampoco es mencionado.   |
|  | 2.2.(o)   | Una política para el empleo de sustancias de referencia y materiales de referencia apropiados;                   | No | No existe una política en el manual de calidad, como tampoco es mencionado.   |
|  |           | Una política para la participación en programas  | No |   |

|  |         |  |    |   |
|--|---------|--|----|---|
|  | 2.2.(p) | adecuados de ensayos de competencia (proficiency testing) y ensayos en colaboración y la evaluación del desempeño (performance) (aplicable a laboratorios farmacéuticos nacionales de control de calidad, pero que se pueda aplicar a otros laboratorios); y |    | No existe una política en el manual de calidad, como tampoco es mencionado.   |
|  | 2.2.(q) | Una política para seleccionar los proveedores de servicios y suministros   | No | El manual de calidad solo informa que se hacen para seleccionar proveedores de servicios y materiales, pero no está como una política que establece el compromiso (él debe) de la organización. |
|  | 2.3     | El laboratorio debe establecer, implementar y mantener POE escritos y autorizados incluyendo, pero no limitados a operaciones técnicas y administrativas, tales como:  |    |   |
|  | 2.3(a)  | Cuestiones de personal, incluyendo calificaciones, entrenamiento, vestimenta e higiene;  | No | C-001 Sobre vestimenta e higiene, el SOP A-043 habla sobre calificación del personal, NT-003 incluye el entrenamiento del personal. No se cuenta con la calificación del personal               |
|  | 2.3(b)  | Control de cambios;  | No | Se cuenta con el SOP NT-014 control de cambios, pero está enfocado a BPM.   |
|  | 2.3(c)  | Auditoría Interna  | No | Se cuenta con el SOP NT-009 Auditorías de calidad, pero está enfocado a BPM.  |
|  | 2.3(d)  | Atención de Quejas y reclamos  | No | Cuenta con el SOP R-002 Atención de quejas y reclamos, pero está enfocado a BPM.  |
|  | 2.3(e)  | Implementación y verificación de acciones correctivas y preventivas  | No | Solo está el SOP NT-013 (tratamiento de no conformes), donde se habla de acciones correctivas y remediales, pero no hay un SOP de acciones preventivas.   |
|  | 2.3 (f) | La compra y recepción de remesas de materiales (ej. muestras, reactivos);  | Si | El SOP C-027 sobre solicitud, recepción, clasificación y almacenamiento de reactivos e insumos. SOP G-037 compra consumo y control de sustancias controladas. C- 097                            |

|  |         |  |    |  |
|--|---------|--|----|--|
|  |         |  |    | ingreso y distribución de muestras para análisis.  |
|  | 2.3(g)  | La adquisición, preparación y control de sustancias de referencia y materiales de referencias (8); | Si | El SOP C-027 sobre solicitud, recepción, clasificación y almacenamiento de reactivos e insumos. Existe el SOP C-031 de manejo de estándares.   |
|  | 2.3(h)  | El etiquetado interno, cuarentena y almacenamiento de materiales;                                  | No | No se maneja este tipo de etiquetado en los reactivos  |
|  | 2.3 (i) | La calificación de equipos (11);   | Si | Existe el SOP NT-021 calificaciones en FABRIFARMA S.A., sobre calificación de equipos.   |
|  | 2.3 (j) | Calibración de equipos e instrumentos  | Si | Existe el SOP P-007 calibraciones en FABRIFARMA S.A..  |
|  | 2.3(k)  | Mantenimiento preventivo y verificación de instrumentos y equipos                                  | No | Existe el SOP M-003, mantenimiento preventivo y correctivo en FABRIFARMA S.A. Cada equipo cuenta con un instructivo para su manipulación, pero no todos los equipos se verifican (viscosímetro, IR, UV). En las balanzas actualmente se está realizando un ajuste, no una verificación, este ajuste no debería ser constante. (recomendación en capacitación de BPL) |
|  | 2.3 (l) | Muestreo, si está realizado por el laboratorio, e inspección visual;                               | Si | Se cuenta con el procedimiento C-002, para la realizar el muestreo   |
|  | 2.3(m)  | El análisis de las muestras con descripciones de los métodos y equipos usados;                     | Si | Se cuenta con los procedimientos de análisis, C-007 para MP, ME y este procedimiento remite a la USP o a los procedimientos de análisis específicos.   |
|  | 2.3(n)  | Resultados atípicos y fuera de especificación;   | No | Se cuenta con el SOP C-042, manejo de resultados analíticos fuera de especificación, pero no se contempla la evaluación de resultados atípicos.  |
|  | 2.3(o)  | Validación de procedimientos analíticos;   | Si | Se cuenta con el SOP C-017, validación de técnicas   |

|  |         |   |    |   |
|--|---------|---|----|---|
|  |         |   |    | analíticas.   |
|  | 2.3(p)  | Limpieza de instalaciones de laboratorio, incluyendo la parte superior de las mesas, equipos, puestos de trabajo, salas limpias (salas asépticas) y material de vidrio;   | Si | El SOP C-056 limpieza de superficies y lavado de material en el laboratorio. También está el SOP C-067 Lavado de material de laboratorio.   |
|  | 2.3(q)  | Monitoreo de las condiciones ambientales, ej.: temperatura y humedad;   | Si | SOP C-089 Control de temperatura y humedad relativa en áreas y equipos de control de calidad.   |
|  | 2.3.(r) | Monitoreo de las condiciones de almacenamiento;   | Si | Se cuenta con diversos procedimientos de almacenamiento, para muestras, reactivos, estándares.  |
|  | 2.3.(s) | Desecho de reactivos y solventes; y   | Si | NT-008 Disposición de desechos y mantenimiento de la trampa de grasa.   |
|  | 2.3.(t) | Medidas de seguridad  | Si | SOP G-035. Inspecciones de seguridad, SOP G-032 plan de emergencias, Riego químico  |
|  | 2.4.    | ¿Se auditan periódica y sistemáticamente (auditorías internas y externas) las actividades del laboratorio para verificar el cumplimiento de los requisitos del sistema de gestión de la calidad y si fuera necesario para aplicar acciones preventivas y correctivas? | Si | En el SOP NT-009 auditorías de calidad, está establecida la prioridad y las actividades a realizar antes y después de realizada la auditoria.   |
|  |         | ¿Son las auditorías llevadas a cabo por personal entrenado, calificado e independiente de la actividad a ser auditada?  | No | El personal es entrenado y calificado para realizar auditorías, según se estipula en el SOP NT-017.Las auditorias son realizadas por personal certificado como auditor.               |
|  |         | ¿Es el Gerente de calidad el responsable de planificar y organizar las auditorías internas y abordar todos los elementos del sistema de gestión y calidad?  | Si | El comité de calidad es el responsable por realizar, la planificación y organización de las auditorías internas, y el gerente es uno de los integrantes del comité. En el SOP NT-009. |
|  |         | ¿Son registradas las auditorias, así como detalles de cualquier acción  | No | No se registran las acciones preventivas solo tratan las acciones correctivas y remediales. Las auditorias son  |

|  |         |   |    |   |
|--|---------|---|----|---|
|  |         | preventiva y correctiva tomada?   |    | registradas en el formato F1 SOP NT-009   |
|  | 2.5     | ¿La revisión por la Dirección (gerencia) del laboratorio sobre las actividades vinculadas con calidad se lleva a cabo periódicamente (al menos anualmente)? Incluyendo:   |    |   |
|  | 2.5(a)  | ¿Los informes sobre las inspecciones o auditorías internas y externas y cualquier seguimiento necesario para corregir las deficiencias?   | No | No hay una constancia donde se evidencie la revisión de dicho informe por la gerencia, aunque él está presente en la reunión de cierre el SOP NT-009 no dice que él debe estar.                       |
|  | 2.5(b)  | ¿El resultado de investigaciones llevadas a cabo como consecuencia de las quejas y reclamos recibidos, resultados aberrantes o resultados dudosos (atípicos) en los ensayos colaborativos y/o ensayos de aptitud? | No | No se tiene contemplado un procedimiento de ensayos colaborativos y/o de aptitud.   |
|  | 2.5.(c) | Las acciones correctivas y preventivas aplicadas  | No | No se cuenta con un procedimiento de acciones preventivas, además existe un el SOP NT-013 donde se establecen las acciones correctivas, pero no hay un SOP donde hable sobre las acciones preventivas |
|  | 3.      | Control de documentos   |    |   |
|  | 3.1     | ¿El laboratorio tiene establecido y mantiene procedimientos para controlar revisar todos los documentos (generados internamente o de origen externo) que forman parte de la documentación de calidad?             | Si | SOP NT-005 Administración, revisión y control de documentos.  |
|  |         | ¿Se tiene disponible una lista maestra para identificar el estado de la versión actual y la distribución de los documentos elaborados?  | Si | Son los anexos del SOP NT-005 y se llevan de forma electrónica.   |
|  | 3.2     | Aseguran los procedimientos que:  |    |   |

| No ITEM | Preguntas Requisitos /  | Cumple | Evidencia Objetiva /<br>Observación   |
|---------|---|--------|---|
| 3.2(a)  | Cada documento, ya sea un documento técnico o de calidad, tiene una identificación única, ¿número de versión y fecha de implementación?                             | Si     | El procedimiento NT-001 sistema de gestión documental, especifica la identificación única (código), número de versión y fecha de implementación.  |
| 3.2.(b) | ¿Los procedimientos operativos estandarizados (POE's) apropiados y autorizados están disponibles en los lugares de uso, por ejemplo, cerca de los instrumentos?     |        | Los procedimientos no están en el lugar del instrumento Ejemplo: disolutor, IR, UV. Hay una carpeta en el laboratorio donde están todos los instructivos de los equipos.  |
| 3.2.(c) | ¿Los documentos se mantienen actualizados y revisados según sea requerido?  | Si     | Se cuenta con el procedimiento NT-005 para la administración, revisión y control de documentos.   |
| 3.2.(d) | ¿Cualquier documento no válido es eliminado y reemplazado con el documento autorizado y revisado, para su inmediata aplicación?                                     | Si     | Se cuenta con el procedimiento NT-005 para la administración, revisión, autorización y control de documentos.   |
| 3.2.(e) | ¿Se han identificado los cambios entre una versión y otra; incluye referencias al documento previo?   | Si     | El NT-018 Elaboración de SOP, dice del historial de cambios, pero en el NT- 001, incluye la bibliografía.   |
| No ITEM | Preguntas Requisitos /  | Cumple | Evidencia Objetiva /<br>Observación   |
| 3.2.(f) | ¿Se conserva un archivo histórico de documentos del SGC para garantizar la trazabilidad de la evolución de los procedimientos? ¿Las copias no válidas se destruyen? |        | SOP NT-005 ítem 5, Las copias no validas son recolectadas, en el ítem 9 habla nuevamente de la recolección de las copias y su destrucción. No se cuenta con un archivo histórico que garantice la trazabilidad de los procedimientos. |
| 3.2.(g) | ¿Todo el personal pertinente ha sido capacitado en los nuevos procedimientos?   | Si     | En el SOP NT-003, se aclara que el personal es capacitado si el contenido del SOP le aplica cada vez que sea actualizado.   |
| 3.2.(h) | ¿Los documentos de calidad, incluyendo los registros se conservan durante un mínimo de 5 años?  |        | Los Bach dicen un año después de vencido el producto, los otros años anteriores y año en curso No se tiene estipulado cuanto debe conservarse los documentos. En el SOP NT-005, aclara que los formatos de dicho                      |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
|                |  |               | SOP nt-005 serán almacenados por 5 años. En el SOP C-009, dice que registros de MP y ME se almacenan por 5 años y los de PT por 3 o 4 años dependiendo de la vida útil del producto.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 3.3.           | ¿Existe un sistema de control de cambios para informar al personal de los documentos nuevos y de los actualizados? El sistema asegura que:   |               |  |
| 3.3.(a)        | ¿Los documentos revisados son preparados por el elaborador inicial, o por una persona que realiza la misma función y que son revisados y aprobados al mismo nivel que el documento original y posteriormente distribuidos por el gerente de calidad (unidad de calidad)? |               | No se cuenta con un sistema de control de cambio en la documentación y no se tiene establecido que los documentos sean preparados por el elaborador inicial o por una persona que realice la misma función. En el NT-005, Si se tiene establecido que el documento es revisado por alguien del mismo nivel y posteriormente revisado por el área de aseguramiento para su aprobación y distribución. |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 3.3.(b)        | ¿El personal deja registro (firma) que toma conocimiento de los cambios aplicables y su fecha de implementación?   |               | Se cuenta con el formato F1 del procedimiento NT-003 programa de capacitación, en este formato se deja constancia de que la persona recibió la capacitación mas no de la toma de conciencia o conocimiento sobre el tema.  |
| 4.             | <b>Registros</b>   |               |  |
| 4.1.           | ¿El laboratorio establece y mantiene procedimientos para la identificación, colección, numeración, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y eliminación de registros y para el acceso a todos los registros de calidad y técnico/científicos?                       |               | Se cuenta con un procedimiento para la identificación, colección, numeración, almacenamiento, mantenimiento, eliminación y acceso de registros.  |
| 4.2            | ¿Se conservan como registros todas las observaciones originales, cálculos y datos derivados, registros de calibración, validación y verificación, y  |               | No se tiene establecido un periodo de conservación de los registros.   |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | resultados finales, por un período apropiado de tiempo en conformidad con las regulaciones nacionales / contractuales?  |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | ¿Los registros incluyen los datos consignados en la hoja de trabajo analítico por el técnico o analista en páginas numeradas consecutivamente con referencias a los apéndices que contienen los registros pertinentes, ej. cromatogramas y espectros? |               | En el procedimiento de análisis se indica que los cromatogramas y espectros deben ser adjuntados a la hoja de datos, pero no se tiene establecido que deben ser numeradas las páginas.   |
|                | ¿Los registros de cada ensayo contienen información suficiente para permitir que el mismo se repita y/o los resultados puedan ser calculados, si fuera necesario?   |               | La realización de los cálculos si cumple, se cuenta con un espacio donde se expresan los cálculos realizados. Los registros no tienen la información suficiente para permitir que se repita el análisis, ya que los espacios son insuficientes y no se estipulan todos los reactivos utilizados en el análisis y tampoco se cuenta con espacio para anexar los reportes emitidos por la balanza o titrino. |
| 4.2            | ¿Los registros incluyen la identidad del personal que participa en la toma de muestras, preparación y análisis de las muestras?   |               | El registro, incluye la identificación de los analistas que participaron en el análisis. Pero no es claro que análisis realizó cada analista.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | ¿Los registros de muestras que se emplean en los procedimientos judiciales son mantenidos de acuerdo a los requisitos legales que les sean aplicables?  | Si            | SOP de muestras de retención C-015   |
|                | <b>Nota:</b> Por lo general se recomienda mantener los registros, el periodo aceptado de vida útil más un año para un producto farmacéutico en el mercado, y 15 años para un producto   |               |  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
|                | en investigación, a menos que las regulaciones nacionales sean más exigentes o que convenios contractuales requieran otra forma.   |               |   |
| 4.3.           | ¿Son todos los registros legibles, rápidamente recuperables, almacenados y retenidos dentro de áreas que proporcionen un medioambiente adecuado que prevenga modificaciones, daños o deterioro y/o pérdida?  |               | En el anexo 1 del NT-001 se indica que todos los documentos deben ser legibles. No se tiene estipulado que los registros deben ser almacenados en áreas que proporcionen un medioambiente adecuado que prevenga daños, deterioro o pérdida. |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
|                | ¿Las condiciones bajo las cuales todos los registros originales son almacenados garantizan su seguridad y confidencialidad?  |               | No se tiene estipulado que los registros deben ser almacenados bajo seguridad y confidencialidad.   |
|                | ¿El acceso a ellos es restringido y solo para personal autorizado?   |               | No se tiene estipulado que el acceso a los registros es restringido.  |
|                | En el caso de que emplee almacenamiento y firmas electrónicas, ¿cuentan con acceso restringido y en conformidad con los requisitos para los registros electrónicos?  |               | Los registros electrónicos no están contemplados en algún SOP y estos no tienen acceso restringido.   |
| 4.4.           | ¿Los registros de gestión de calidad incluyen informes de auditorías internas (y externas, si se realizan) y revisiones de la dirección, así como los registros de todas las quejas y sus investigaciones, incluidos los registros de las posibles acciones correctivas y preventivas? | Si            | Los registros de gestión de calidad incluyen informes de auditorías, revisiones de la dirección, quejas, investigación y acciones tomadas   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 5              | Equipos con procesadores de datos.   |               |   |
| 5.2.           | Para computadoras, equipos automatizados o equipos de calibración, y para la recolección, procesamiento,   |               |   |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de análisis y/o calibración el laboratorio asegura que:   |               |  |
| 5.2(a)         | ¿El programa informático desarrollado por el usuario esté documentado con el suficiente detalle y apropiadamente validado o verificado, según sea adecuado para el uso?   |               | Los programas informáticos del laboratorio no están documentados, ni validados, ni verificados.  |
| 5.2.(b)        | ¿Se han establecido e implementado procedimientos para proteger la integridad de los datos?   |               | No se cuenta con un procedimiento de integridad de datos del laboratorio.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | Tales procedimientos ¿incluyen, medidas para asegurar la integridad y confidencialidad del ingreso o recolección de datos y el almacenamiento, transmisión y procesamiento de los datos?  |               | No se contemplan medidas de seguridad que asegure el ingreso, recolección, almacenamiento, transmisión y procesamiento de los datos  |
|                | ¿En particular, los datos electrónicos están protegidos contra el acceso no autorizado y mantienen la trazabilidad de cualquier enmienda?   |               | El acceso a los datos electrónicos no es restringido.  |
| 5.2.(c)        | ¿Las computadoras 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? |               | La verificación se establece en el documento del equipo. Las áreas del laboratorio cuentan con condiciones ambientales y operativas para asegurar las condiciones del ensayo C-089. La calibración se contempla en el procedimiento P-027 y mantenimiento de equipos en el M-003 |
| 5.2.(d)        | ¿Se han establecido e implementado procedimientos para hacer, documentar y controlar los cambios de la información almacenados en sistemas computarizados?  |               | No se cuenta con un procedimiento que lo indique.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | ¿Existe un procedimiento  |               |  |

|         |  |  |  |
|---------|--|--|--|
| 5.2.(e) | documentado para proteger y mantener los respaldos de los datos de computadoras?   |  | No se cuenta con un procedimiento que lo indique.  |
|         | Los datos copiados ¿Son recuperables y almacenados de tal manera de evitar la pérdida de datos?  |  | No se cuenta con un procedimiento que lo indique.  |
| 6       | Personal   |  | No cuenta con los requisitos exigidos.   |
| 6.1     | ¿Tiene el laboratorio personal suficiente con la educación, capacitación, conocimiento técnico y experiencia necesarias para las funciones asignadas?  |  | No se cuenta con los perfiles de cargo actualizados que defina las funciones asignadas al personal.                              |
| 6.2     | ¿La gerencia técnica asegura la competencia de todo el personal que opera equipos específicos, instrumentos u otros dispositivos; y que realizan ensayos y/o calibraciones, validaciones o verificaciones? |  | No se cuenta con un procedimiento que lo indique. Está establecido en el perfil del cargo estos no están actualizados SOP NT-049 |

| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación   |
|---------|---|--------|--|
|         | ¿Sus obligaciones incluyen la evaluación de los resultados como también la firma de los registros de ensayos analíticos y certificados de análisis?                             |        | El gerente no firma los registros de ensayos analíticos y certificados de análisis.                                |
| 6.3     | ¿El personal en capacitaciones supervisado apropiadamente?  |        | No se cuenta con un procedimiento que indique la supervisión de la capacitación                                    |
|         | ¿Se realiza una evaluación formal después de la capacitación?   |        | No se cuenta con un procedimiento que indique la supervisión de la capacitación                                    |
|         | Es el personal que realiza tareas específicas calificado apropiadamente en términos de su ¿educación, capacitación, experiencia y/o habilidades demostradas, según se requiera? |        | No se cuenta con un procedimiento que indique la supervisión de la capacitación                                    |
| 6.4.    | ¿El personal del laboratorio está empleado en forma permanente o bajo contrato?   | Si     | En el procedimiento de selección de personal, no está establecido el tipo de contrato que realiza la organización. |
| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación   |
|         | ¿Se asegura el laboratorio que  |        |  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 6.4            | el personal adicional técnico y de apoyo clave bajo contrato sean supervisados, suficientemente competentes y su trabajo este en conformidad con el sistema de gestión de calidad?   |               | No se cuenta con la calificación del personal, que garantice la competencia del personal  |
| 6.5.           | ¿El laboratorio mantiene descripciones a cargo vigentes para todo el personal involucrado en los ensayos, y/o calibraciones, validaciones y verificaciones?  |               | Está establecido en el perfil del cargo, pero estos no están dentro del sistema documental, está el SOP A-049, pero no está actualizado.                          |
| 6.6.           | ¿Tiene el laboratorio el siguiente personal técnico y de gestión?  |               | No cumple con todos los requisitos.   |
| 6.6.(a)        | ¿Un jefe de laboratorio (supervisor), con un alto nivel profesional y extensa experiencia en análisis de productos farmacéuticos y gestión de laboratorio, en laboratorio farmacéutico de control de calidad del sector regulador o de la industria? |               | En el Manual de calidad (organigrama) está identificado como el jefe de control de calidad. La experiencia se discrimina en el perfil del cargo. No está vigente. |
|                | ¿Tiene el jefe de laboratorio la responsabilidad del contenido de los certificados de análisis e informes de análisis?   |               | La responsabilidad se especifica en el perfil del cargo, pero no está actualizado y vigente.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 6.6. (a)       | ¿Es esta persona también responsable de asegurar que:  |               | No se cumple con todas las especificaciones.  |
| 6.6.(a)i       | Todos los miembros clave del laboratorio tengan la competencia necesaria para las funciones requeridas y sus calificaciones de acuerdo a sus responsabilidades;  |               | Las funciones, calificación y competencia se definen en el perfil del cargo, pero no está actualizado y vigente.  |
| 6.6.(a)ii      | Se revisan periódicamente la adecuación del personal actual, la gestión y los procedimientos de capacitación.  |               | No se cuenta con un documento que lo indique  |
| 6.6.(a)iii     | ¿Las actividades técnicas son adecuadamente supervisadas?  | Si            | Los análisis son revisados por el jefe de control de calidad, se evidencia en el certificado de análisis.   |
| 6.6.(b)        | La gerencia técnica asegura que:   |               |   |
| <b>No</b>      | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva /</b>   |

| ITEM       |  |        | Observación   |
|------------|--|--------|---|
| 6.6.(b)i   | Están previstos y que se llevan a cabo según se requiera, los procedimientos para realizar la calibración, verificación y recalificación de instrumentos, control de las condiciones ambientales y de almacenamiento.  |        | NT-021. Indica la responsabilidad del gerente técnico por garantizar que se realicen las calibraciones y calificaciones de instrumentos y se evidencia en los formatos adjuntos. SOP C-89 control de condiciones ambientales (se debe corregir, en el punto 2 de áreas y frecuencias de medición solo mencionan los equipos donde se realizan las mediciones y no se especifica ningún área y estas están en las responsabilidades). En este mismo SOP aclaran la responsabilidad de los jefes. |
| 6.6.(b)ii  | Se preparan programas de capacitación en servicio, para actualizar y mejorar las habilidades del personal profesional y técnico.   | Si     | Se realiza cada año una programación de capacitación y se evidencia en el NT-019.   |
| 6.6.(b)iii | El resguardo seguro de cualquier sustancia controlada narcótica y psicotrópica, mantenidas en el lugar de trabajo, bajo la supervisión de una persona autorizada, y  |        | SOP G-037 compra, consumo y control de sustancias controladas, no se contempla el resguardo seguro de cualquier sustancia controlada, pero estas si están designadas a una persona encargada.   |
| No ITEM    | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
| 6.6.(b)iv  | ¿Los laboratorios oficiales de Control de calidad de productos farmacéuticos participan regularmente en pruebas de competencia y ensayos de colaboración para evaluar los procedimientos de análisis o sustancias de referencia?   |        | FABRIFARMA S.A. no cuenta con participación regular en pruebas de competencia y ensayo de colaboración para evaluar los procedimientos de análisis o sustancias de referencia.  |
| 6.6.(c)    | ¿Los analistas, graduados en farmacia, química analítica, microbiología u otras materias pertinentes cuentan con el requisito de conocimiento, destreza y habilidad para ejecutar adecuadamente las tareas asignadas por los directivos y para supervisar al personal técnico? |        | En los perfiles del cargo. Se establecen los requisitos de conocimiento, pero no están actualizados.  |
| 6.6.(d)    | ¿El personal técnico cuenta con diplomas en sus materias, otorgados por escuelas técnicas o vocacionales?  | Si     | En el formato 20 del SOP A-008 se solicitan los diplomas, además el proceso de selección se lleva a cabo según el perfil del cargo  |

| No ITEM  | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|----------|---|--------|---|
| 6.6.(e)  | ¿El laboratorio cuenta con un gerente o encargado de calidad?   | Si     | Se evidencia en el Manual de calidad (organigrama)  |
| <b>7</b> | <b>Instalaciones</b>  |        |   |
| 7.1      | ¿Las instalaciones del laboratorio están diseñadas para las funciones y operaciones que se realizan, con salas de refrigerios y descanso separadas de las áreas de trabajo y con baños y vestuarios de fácil acceso y adecuadas al número de usuarios?  | Si     | Se puede observar en los planos que la organización cuenta con las salas separadas.   |
| 7.2      | ¿Se dispone de equipos de seguridad adecuados, situados y mantenidos apropiadamente?  | Si     | Se pueden observar los lava ojos, duchas, extintores.   |
|          | ¿Cuenta el laboratorio con instalaciones y equipos adecuados como mesas de trabajo y campanas de extracción?  |        | El laboratorio no cuenta con mesas de trabajo suficiente  |
| No ITEM  | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
| 7.3      | ¿Están definidas las condiciones ambientales (iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad, presión de aire) requeridas y las mismas son revisadas, controladas y documentadas y no invalidan los resultados ni afectan negativamente a la calidad de las mediciones?                                  |        | No se tienen definidas las condiciones ambientales (iluminación, fuentes de energía) requeridas y las mismas son revisadas, controladas y documentadas, se relaciona con el numeral 2.3(q)  |
| 7.4      | ¿Se toman precauciones especiales para manejar, pesar y manipular sustancias altamente tóxicas, incluyendo sustancias genotóxicas, existiendo una unidad separada y dedicada o equipo (por ejemplo, aislador, mesa de trabajo con flujo laminar) y procedimientos para evitar la exposición y la contaminación? |        | No se cuenta con precauciones especiales para el manejo y manipulación de sustancias altamente tóxicas, genotóxicas. Se cuenta con las recomendaciones de uso de los elementos de protección personal, no se cuenta con procedimientos para evitar la explosión y la contaminación. |
| 7.5      | ¿Las instalaciones de archivos, garantizan el almacenamiento seguro y recuperación de todos los documentos, protegiéndolos del deterioro y  |        | No hay un área destinada para el archivo que garantice el acceso restringido. En el pasillo hay una estantería con información del laboratorio. Hay archivadores marcados sin carpetas y en mal   |

|         | con acceso restringido al personal autorizado?  |        | estado, archivadores sin marcar y con las carpetas.   |
|---------|---|--------|---|
| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
| 7.6     | ¿Existen procedimientos para la eliminación segura de los distintos tipos de residuos incluyendo los desechos tóxicos (químicos y biológicos), reactivos, muestras, solventes y filtrar de aire?  |        | Se cuenta con procedimientos para la eliminación de residuos, pero no se tiene en cuenta si los residuos son tóxicos, o según el reactivo (solvente) o la muestra, o en caso tal un tratamiento especial para cada tipo de desecho entre ellos los filtros de aire. |
| 7.7     | ¿Las pruebas microbiológicas, se realizan, en un laboratorio apropiadamente diseñado y construido de acuerdo a la Guía de la OMS sobre buenas prácticas para los laboratorios de microbiología farmacéutica (referencia QAS/09.297)?  |        | El laboratorio no contempla la implementación del área de microbiología.  |
| 7.7.1   | ¿Cuenta con un plan de emergencia que garantice la continuidad de la energía eléctrica para las pruebas que emplean equipos que deben funcionar durante periodos largos de tiempo como el caso incubación de las pruebas microbiológicas que se realizan y las cuales pueden durar entre 2 a 14 días? |        | El laboratorio no contempla la implementación del área de microbiología.  |
| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
| 7.8.    | ¿Si el laboratorio realiza ensayos biológicos in vivo, se encuentran las instalaciones destinadas a los animales aisladas de las otras áreas, con una entrada independiente y sistema de aire acondicionado separado, siguiendo guías y regulaciones pertinentes?                                     |        | El laboratorio no contempla realizar ensayos biológicos in vivo, pero no está establecido la exclusión referente a este ítem  |
|         | <b>Instalaciones de almacenamiento</b>  |        |   |
| 7.9.    | ¿Están las instalaciones organizadas y equipos?   |        | Se cuenta con un procedimiento de 5s, pero el área presenta desorden, faltan estantes para organizar el material de vidrio, las canastas están sin identificación.  |
|         | ¿Se mantienen las condiciones de temperatura y humedad  | Si     | Se cuenta con el procedimiento C-089, para el control de temperatura  |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 7.9.1          | relativa para el almacenamiento de reactivos y estándares que requieren condiciones especiales de almacenamiento?  |               | y humedad relativa en FABRIFARMA S.A., el cual aplica al almacenamiento de reactivos y estándares.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 7.10           | ¿Se tienen dependencias separadas para el almacenamiento seguro de muestras?, ¿muestras retenidas (ver Tercera Parte, selección 18) reactivos, accesorios de laboratorio (ver Segunda Parte, sección 1012.-10.14), sustancias y materiales de referencia (ver Segunda Parte, sección 11.) contemplando el almacenamiento bajo refrigeración (2°C a 8°C), y congelación (-20°C) cuando corresponda y aseguradas con llave de acceso restringido al personal autorizado? |               | Se cuenta con una nevera para el almacenamiento de estándares, reactivos y muestras. No está en todos los procedimientos que deban estar bajo llave para asegurar el acceso restringido. |
| 7.10           | ¿Son las condiciones de almacenamiento especificadas, controladas, monitoreadas y registradas?   | Si            | Si según lo indicado en el SOP C-007 y el en SOP C-089   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 7.11           | ¿Existen áreas separadas para el almacenamiento de sustancias inflamables, auto inflamables, fumantes, bases y ácidos concentrados, aminas volátiles reactivos tóxicos e inflamables y otros (como ácido clorhídrico, ácido nítrico, amoníaco y bromo) y procedimientos apropiados de seguridad?   |               | No se cuenta con áreas separadas para el almacenamiento de las diferentes sustancias.  |
| 7.12           | ¿Los reactivos sujetos a regulaciones de venenos o sustancias controladas narcóticas y psicotrópicas, son identificados de acuerdo a la legislación nacional y mantenidos separadamente de otros reactivos en armarios cerrados con llave?   |               | Los reactivos son almacenados con llave, pero no se ha establecido en el procedimiento que estos serán identificados de una forma diferente  |
|                | ¿El personal responsable mantiene un registro de estas   |               | No se tiene establecido quien es la persona responsable, se debe asignar esta función al personal y  |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
|                | sustancias?  |               | describirla en el perfil de funciones  |
| 7.13           | ¿Los gases son almacenados en un lugar exclusivo y aislado del edificio principal?   |               | Se encuentra el cilindro de oxígeno utilizado en para el análisis de alginatos.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 7.13           | ¿En caso de estar dentro del laboratorio, están adecuadamente asegurados?  |               | El cilindro no está adecuadamente asegurado.   |
|                | ¿Se garantiza que los pisos del área de microbiología sean lisos, de fácil limpieza y que los bordes entre pisos y paredes no sean de 90 grados?   |               | No se tiene establecido el alcance de las actividades de la organización.  |
| <b>8</b>       | <b>Equipos, instrumentos y otros dispositivos</b>  |               |  |
| 8.1            | ¿Los equipos, instrumentos y otros dispositivos están diseñados, construidos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos de acuerdo a lo requerido por las operaciones realizadas en el ambiente de trabajo?       | Si            | Se cuenta con procedimientos para el mantenimiento, verificación, calibración y calificación (diseño, desempeño, instalación).   |
|                | ¿Son realizadas las compras a proveedores capaces de proporcionar soporte técnico completo y mantenimiento?  |               | Estas recomendaciones no están establecidas en el procedimiento de compras.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 8.2            | ¿Tiene el laboratorio los equipos requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones?  | Si            | El laboratorio cuenta con los equipos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o validaciones y verificaciones. La calificación y calibración es realizada por entidades externas cuando no se cuenta con los equipos para realizarla. |
| 8.3            | ¿Cumplen los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados en el muestreo, con los requerimientos del laboratorio y especificaciones estándares pertinentes, siendo verificados/calificados /calibrados regularmente? |               | No se tiene en cuenta los instrumentos de muestreo, no es claro qué tipo de material se debe utilizar para el muestreo   |

| 9.                       |  | Contratos |  |
|--------------------------|--|-----------|--|
| 9.1                      | ¿Tiene el laboratorio un procedimiento para la selección y adquisición de servicios y suministros que afectan la calidad del ensayo?   | Si        | Se cuenta con un procedimiento para la selección y calificación de proveedores. A-005.   |
| No ITEM                  | Preguntas / Requisitos   | Cumple    | Evidencia Objetiva / Observación   |
| 9.2                      | ¿Evalúa el laboratorio a los proveedores de insumos críticos, suministros y servicios, que afectan la calidad, de las pruebas?   | Si        | Se cuenta con un procedimiento para la selección y calificación de proveedores. A-005.   |
|                          | ¿Mantiene registros de estas evaluaciones y cuenta con una lista de proveedores aprobados?   |           | En el procedimiento de selección y calificación de proveedores (a-005), debe remitir al listado de proveedores aprobados anexa al procedimiento de compras (A-024).  |
| <b>Subcontrataciones</b> |  |           |  |
| 9.3                      | ¿Están autorizadas las Organizaciones a las que se subcontratan ensayos y se evalúa periódicamente la competencia de las mismas  |           | El laboratorio no contempla las Subcontrataciones de análisis las muestras son enviadas al cliente para que realice los análisis faltantes, pero se debe hacer la aclaración en las exclusiones establecidas en el manual de calidad |
| 9.4                      | ¿Informa por escrito el laboratorio a su cliente cuando subcontrata parte de los ensayos realizados para el mismo?   |           |  |
| No ITEM                  | Preguntas / Requisitos   | Cumple    | Evidencia Objetiva / Observación   |
| 9.5                      | ¿Existe un contrato escrito que establezca claramente los derechos y Responsabilidades de cada parte, definiendo los trabajos contratados posibles acuerdos de carácter técnico en relación a los mismos ? |           |  |
|                          | ¿Este contrato permite auditar las instalaciones y las competencias de la organización contratada y asegura el acceso a los registros y muestras retenidas?  |           |  |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 9,6            | ¿Cuándo la organización contratada terceriza una parte del trabajo encomendado, se asegura la evaluación previa del laboratorio y la aprobación de los acuerdos? |               |  |
| 9,7            | ¿El laboratorio lleva un registro de Todas las organizaciones Subcontratadas y registra evaluación de la competencia de las mismas?                              |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 9.8            | ¿El laboratorio asume la responsabilidad de todos los resultados reportados, incluyendo los proporcionados por la organización subcontratada?                    |               |  |
| 10.            | Reactivos  |               |  |
| 10.1           | ¿Son todos los reactivos y sustancias químicas, incluyendo solventes y materiales usados en ensayos y análisis, de la calidad apropiada?                         |               | El procedimiento de compra de reactivos no especifica que estos deben ser grado reactivo o USP.  |
| 10.2           | ¿Se compran los reactivos a fabricantes o proveedores reconocidos y autorizados y van acompañados por el certificado de análisis correspondiente?                | Si            | Los reactivos son comprados a los proveedores aprobados según lo establecido en el procedimiento de compras C-024 y llegan acompañados por el certificado según lo establecido en el procedimiento de Solicitud, recepción, clasificación y almacenamiento de reactivos e insumos C-027. |

| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>                                   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | ¿Se acompaña la hoja de datos de seguridad cuando es requerida? | Si            | Los reactivos llegan acompañados por la hoja de datos de seguridad según lo establecido en el procedimiento de Solicitud, recepción, clasificación y |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
|                |  |               | almacenamiento de reactivos e insumos C-027.  |
| 10.3           | <b>En cuanto a la preparación de soluciones en el laboratorio:</b>   |               |   |
| 10.3(a)        | ¿Se ha especificado la responsabilidad de esta tarea en la descripción del cargo de la persona designada para hacerla?           |               | No se cuenta con perfil de cargo que incluye el manual de funciones actualizado para cada cargo |
| 10.3(b)        | ¿Se utilizan procedimientos en conformidad con lo publicado en farmacopeas u otros textos reconocidos, cuando estén disponibles? | Si            | En el SOP C – 010, remite a las farmacopeas, libros oficiales vigentes                          |
|                | ¿Disponen de registros de la preparación y estandarización de las soluciones volumétricas?                                       | Si            | En el SOP C – 010   |
| 10.4           | <b>¿Indican claramente las etiquetas de todos los reactivos la siguiente información:</b>  |               |   |
| 10.4(a)        | ¿Contenido?  | Si            | C-027   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva Observación</b>   |
| 10.4(b)        | ¿Fabricante?   |               | Debe incluirse en como uno de los aspectos a evaluar al momento de la recepción.                |
| 10.4(c)        | ¿Fecha de recepción y fecha de apertura del envase?  | Si            | C-027, hoja 7   |
| 10.4(d)        | ¿Concentración, si corresponde?  |               | Debe incluirse en como uno de los aspectos a evaluar al momento de la recepción.                |
| 10.4(e)        | ¿Condiciones de almacenamiento?  |               | Debe incluirse en como uno de los aspectos a evaluar al momento de la recepción.                |
| 10.4(f)        | ¿Fecha de vencimiento o de re análisis, según se justifique?   | Si            | C-027   |
| 10.5           | <b>¿Indican claramente las etiquetas de las soluciones de reactivos preparadas en el laboratorio la siguiente información?</b>   | Si            |   |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 10.5(a)        | ¿Nombre?   | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.5(b)        | ¿Fecha de preparación e iniciales del técnico o analista?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.5(c)        | ¿Fecha de vencimiento o re análisis, según se justifique?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.5(d)        | ¿Concentración si corresponde?   | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b> |
| 10.6           | <b>¿Indican claramente las etiquetas de las soluciones volumétricas preparadas en el laboratorio la siguiente información?</b> | Si            |   |
| 10.6(a)        | ¿Nombre?   | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.6(b)        | ¿Molaridad (o concentración)?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.6(c)        | ¿Fecha de preparación e iniciales del técnico / analista?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.6(d)        | ¿Fecha de estandarización e iniciales del técnico / analista?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.6(e)        | ¿Factor de estandarización?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
|                | ¿El laboratorio asegura el valor del factor de estandarización en el momento del uso?  | Si            | Anexo 7 SOP C-010                       |
| 10.7           | <b>En el transporte y fraccionamiento de los reactivos:</b>  |               |   |
| 10.7(a)        | ¿Se transportan en los envases originales siempre que sea posible?   |               | No se aclara en algún procedimiento.    |
| 10.7(b)        | ¿Cuándo sea necesario el fraccionamiento, se utilizan recipientes limpios y correctamente etiquetados?                         |               | No se aclara en algún procedimiento.    |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b> |

|                |   |               |   |
|----------------|---|---------------|---|
| 10.8           | ¿Se inspeccionan visualmente todos los envases de reactivos para asegurar que los precintos (sellos) se encuentran intactos, cuando se ingresan a la zona de almacenamiento y cuando se distribuyen a las unidades? | Si            | El procedimiento de reactivos lo indica. C-027  |
| 10.9           | ¿Se rechazan aquellos reactivos que parecen haber sido adulterados?   |               | Se debe incluir en la nota de la Pág. 5 SOP C-027.  |
|                | ¿Este requisito se omite excepcionalmente si la identidad y la pureza del reactivo respectivo pueden ser confirmadas por ensayo?  | Si            | El reactivo se rechaza sí parece estar adulterado.  |
| 10.10          | ¿El agua es considerada como un reactivo?   | Si            |   |
|                | ¿Utiliza el laboratorio agua de la calidad apropiada para cada ensayo específico tal y como se describe en las farmacopeas o en ensayos aprobados, si están disponibles?  | Si            | Se cuenta con un procedimiento para el análisis del agua purificada la cual es usada para realizar los análisis del laboratorio. CQ-001 |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 10.11          | ¿Se toman precauciones para evitar la contaminación del agua durante su suministro, almacenamiento y distribución?  |               | El agua es almacenada en botellas, pero no se cuenta con una validación de limpieza de los recipientes.                                 |
| 10.12          | ¿Se controla regularmente la calidad del agua para asegurar que los diferentes tipos de agua cumplan con los requisitos de farmacopeas u otros requisitos de calidad?   | Si            | Se estable la frecuencia de análisis para cada tipo de agua en el SOP PA- 001 anexo 2.  |
|                | ¿Se mantienen las existencias de reactivos en un almacén bajo condiciones de almacenamiento apropiadas (temperatura ambiente, bajo refrigeración o congelamiento)?  | Si            | Los reactivos están almacenados según lo estipulado en el procedimiento. C-027  |

|                              |   |               |  |
|------------------------------|---|---------------|--|
| 10.13                        | ¿Dispone el almacén de recipientes, viales, cucharas, embudos limpios y etiquetas, según el caso, para la dispensación de reactivos de recipientes grandes a otros de menor tamaño?                                   |               | No se emplean grandes volúmenes de reactivo (máximo 5 litros) pero se debe aclarar en el SOP C-027   |
|                              | ¿Existe algún dispositivo especial para la transferencia de grandes volúmenes de líquidos corrosivos?   |               |  |
| <b>No ITEM</b>               | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva Observación</b>  |
| 10.14                        | ¿Se encarga la persona responsable del almacén, de controlar las instalaciones del almacén, del inventario de las existencias almacenadas y de anotar la fecha de vencimiento de las sustancias químicas y reactivos? |               | No se tiene establecido el perfil de la persona encargada del almacén  |
|                              | ¿Ha sido la persona responsable del almacén debidamente capacitada en el manejo de sustancias químicas?   |               | La persona responsable del almacén no ha sido capacitada en el manejo de sustancias químicas   |
| 11.                          | <b>Sustancias y materiales de referencia</b>  | Si            |  |
| 11.1                         | ¿Se emplean sustancias de referencia primaria o secundaria en el análisis de las muestras?  | Si            | Se cuenta con el procedimiento C-031 para el manejo de sustancias de referencia.   |
|                              | ¿Se utilizan sustancias de referencia farmacopeica, siempre que estén disponibles y sean apropiadas para el análisis?   | Si            | Se cuenta con el procedimiento C-031 para el manejo de sustancias de referencia  |
| 11.2                         | ¿Se utilizan materiales de referencia para la calibración y/o calificación de equipos, instrumentos u otros dispositivos?   |               | Verificar si en los procedimientos de calibración y calificación está establecido que estas son trazables a un material de referencia certificado. |
| <b>Registro y etiquetado</b> |   |               |  |

| No ITEM | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|---------|--|--------|---|
| 11.3    | ¿Tienen todas las sustancias de referencia, excepto las sustancias de referencia farmacopea, un número de identificación asignado?                       |        | No se le asigna un número de identificación a las sustancias de referencia.   |
| 11.4    | ¿Se asigna un nuevo número de identificación a cada nuevo lote?  |        | No se realiza una nueva identificación a cada lote de la sustancia de referencia.   |
| 11.5    | ¿Este número se indica sobre la etiqueta de cada vial de sustancia de referencia?  |        | No se cuenta con una etiqueta para realizar esta identificación.  |
| 11.6    | ¿Se indica el número de identificación de las sustancias de referencia en la hoja de trabajo analítico cada vez que se le usa?                           |        | Actualmente se coloca el número del lote del estándar   |
|         | En el caso de sustancias de referencia farmacopeas, se adjunta a la hoja de trabajo analítico, el número de lote y/o la declaración de validez del lote? | Si     | SOP C-009 hoja 3, actualmente solo se adjunta el número de lote.  |
| 11.7    | ¿Se mantiene un registro de todas las sustancias de referencia y los materiales de referencia?   |        | Se cuenta con un registro de las sustancias de referencia según el procedimiento C-031. pero no hay un procedimiento para los materiales de referencia, ejemplo las masas de las balanzas |
| No ITEM | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|         | ¿Incluye el registro de las sustancias de referencia y los materiales de referencia la siguiente información?  |        |   |
| 11.7(a) | ¿El número de identificación de la sustancia o el material?  | Si     | Anexo 2 SOP C-031   |
| 11.7(b) | ¿Una descripción precisa de la sustancia o el material?  |        | El registro no cuenta con una descripción precisa de la sustancia o material recibido.  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 11.7(c)        | ¿El origen?  | Si            | Anexo 2 SOP C-031   |
| 11.7(d)        | ¿Fecha de recepción?   | Si            | Anexo 2 SOP C-031   |
| 11.7(e)        | ¿La designación del lote u otro código de identificación?  |               | No se tiene contemplado en el procedimiento ni en el formato de manejo de estándares la designación de otro código de identificación.                 |
| 11.7(f)        | ¿El uso previsto de la sustancia o el material?  |               | No se tiene contemplado en el formato de estándares el uso previsto.  |
| 11.7(g)        | ¿La ubicación de almacenamiento en el laboratorio y las condiciones especiales de almacenamiento?  |               | Anexo 2 SOP C-031, está la ubicación, pero no están las condiciones de almacenamiento   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 11.7(h)        | ¿Cualquier información adicional?  | Si            | El registro de sustancias de referencia cuenta con un espacio para realizar cualquier observación.  |
| 11.7(i)        | ¿Fecha de vencimiento o de re-análisis?  | Si            | Se estableció en el procedimiento C-031 manejo de sustancias de referencia.   |
| 11.7(j)        | ¿Un Certificado (declaración de validez del lote) de una sustancia de referencia farmacopeica y/o de un material de referencia certificado que indique su uso, contenido asignado, si corresponde y su estado (validez)? | Si            | El procedimiento C-031, indica que la sustancia de referencia debe estar acompañada del certificado y con copia de la factura.                        |
| 11.7(k)        | ¿Un Certificado de análisis, en el caso de sustancias de referencia secundarias preparadas y suministradas por el fabricante?  |               | El laboratorio no prepara sustancias de referencia, pero el laboratorio no tiene establecido su alcance y las exclusiones de la norma                 |
| 11.8           | ¿Cuenta el laboratorio con una persona nombrada como responsable de las sustancias de referencia y los   |               | Actualmente hay una persona designada de forma verbal, pero no hay un documento que estipule esta función a una persona específica. Perfil del cargo. |

|                                |  |               |   |
|--------------------------------|--|---------------|---|
|                                | materiales de referencia?  |               |   |
| <b>No ITEM</b>                 | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 11.9                           | <p>¿Está previsto en las funciones del laboratorio nacional de control de calidad de productos farmacéuticos, establecer sustancias de referencias para uso de otras instituciones?</p> <p>En caso afirmativo, ¿cuenta con una unidad separada para esta actividad?</p>  |               | El laboratorio no tiene previsto en sus funciones el establecer sustancias de referencia, pero no se tiene establecida la exclusión de este numeral |
| 11.10                          | ¿Cuenta el laboratorio con un archivo con toda la información sobre las propiedades de cada sustancia de referencia, incluidas las hojas de datos de seguridad?  | Si            | En el procedimiento de manejo de sustancias de referencia C-031, se establece donde se archivará la documentación de las sustancias de referencia.  |
| 11.11                          | ¿Para las sustancias de referencia preparadas en el laboratorio, el archivo incluye los resultados de todos los ensayos y verificaciones empleados para establecer las sustancias de referencia, así como su fecha de vencimiento o fecha de re-análisis firmados por el analista responsable correspondiente? |               | El laboratorio no tiene previsto en sus funciones el establecer sustancias de referencia, pero no se tiene establecida la exclusión de este numeral |
| <b>Re-análisis (monitoreo)</b> |  |               |   |
| <b>No ITEM</b>                 | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 11.12                          | ¿Se reanalizan a intervalos regulares las sustancias de referencia preparadas en el laboratorio o suministrados externamente para asegurar que no ha ocurrido deterioro?   |               |   |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
| 11.13          | ¿Se registran los resultados de estos análisis acompañados de la firma del analista responsable?  |               |  |
| 11.14          | En el caso de que como resultado de la re-análisis de una sustancia de referencia se obtenga un resultado no conforme:  |               |  |
|                | ¿Está previsto realizar una revisión retrospectiva de los análisis realizados con este mismo estándar?  |               | dado que no se realiza un re-análisis de los estándares secundarios y se solicita la estabilidad de los estándares secundarios a sigma, por lo tanto, no se realiza una revisión retrospectiva. Se incluye en la exclusión del manual de calidad |
|                | ¿Se evalúan los resultados de la revisión retrospectiva y se consideran posibles medidas correctivas?   |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 11.15          | ¿El laboratorio verifica regularmente el estado actual de validez de las sustancias de referencia farmacopea? En caso contrario ¿Son reanalizadas por el laboratorio? | Si            | SOP C-031. Ítem 3  |
|                | ¿Las sustancias de referencia farmacopeica se almacenan de acuerdo a las condiciones de almacenamiento indicadas?   | Si            | SOP C-031. Ítem 6  |
|                | En caso contrario, ¿son reanalizadas por el laboratorio?  | Si            | No aplica, porque si se realiza el punto anterior.   |
| 12             | <b>Calibración, verificación y cualificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos</b>  |               |  |
| 12.1           | ¿Todos los equipos, instrumentos u otros dispositivos empleados en el análisis, verificación o calibración están identificados individualmente?                       |               | Según el procedimiento M-003, todos los equipos se deben identificar, pero algunos equipos no cuentan con la verificación Ejemplo el viscosímetro, y el titrino  |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | ¿Están los correspondientes registros (de equipos) disponibles y actualizados?  |               | Se cuenta con los registros de equipos en cuanto calibración, calificación y uso de equipos, pero no se tienen las hojas de vida de los equipos.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva Observación</b>  |
|                | ¿Existe un procedimiento en el que se establece la calibración, validación y verificación regular de todos los equipos, instrumentos y otros dispositivos empleados en la medición de propiedades físicas de sustancias?  |               | Se cuenta con procedimientos para la calibración, calificación regular de equipos e instrumentos de medición, pero falta la calibración de material de vidrio y no se cuenta con la verificación en el instructivo de algunos equipos eje. viscosímetro. |
| 12.2           | ¿Se identifica de forma visible (etiqueta, código u otros medios) los equipos, instrumentos y otros dispositivos que requieren calibración, el estatus de calibración de los mismos y la fecha en que deben ser recalibrados?   |               | Según el procedimiento M-003, todos los equipos se deben identificar, pero algunos equipos no cuentan con la identificación Ejemplo el shaker  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva Observación</b>  |
| 12.3           | ¿Se han seguido procedimientos de calificación de diseño (DQ), calificación de instalación (IQ), calificación operativa (OQ) y calificación de desempeño para los equipos del laboratorio ? (Dependiendo de la función y el funcionamiento del instrumento, la calificación del diseño de un instrumento estándar comercialmente disponible puede ser omitido y la calificación de la instalación, calificación operativa y calificación de desempeño puede ser | Si            | Se cuenta con un procedimiento para la calificación de equipos, donde se evalúa DQ, IQ, OQNT-021   |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
|                | considerado como un indicador suficiente de su diseño adecuado)  |               |   |
| 12.4           | ¿Se verifica el desempeño del equipo en intervalos adecuados, conforme a un plan establecido en el laboratorio?  | Si            | Se cuenta con un procedimiento para la calificación de equipos, donde se Verifica el desempeño del equipo con una frecuencia establecida en el cronograma.  |
| 12.5           | ¿Se calibran regularmente los equipos de medición conforme a un plan establecido por el laboratorio?   | Si            | Se cuenta con un procedimiento para la calibración de equipos, según la frecuencia establecida en el cronograma.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva Observación</b>   |
|                | ¿Están disponibles y actualizados los correspondientes registros?  | Si            | Los registros de calibración de equipos se encuentran actualizados  |
| 12.6           | ¿Ha establecido el laboratorio procedimientos específicos para cada tipo de equipo de medición? (Teniendo en cuenta el tipo de equipo, la extensión de uso y las recomendaciones del fabricante) | Si            | Se cuenta con instructivos para cada equipo. En el m-003 se establece que este documento lo debe realizar el personal capacitado y teniendo en cuenta el manual de instrucciones y las recomendaciones del fabricante con el equipo |
|                | ¿Los equipos son operados solo por el personal autorizado?   | Si            | En el SOP de cada equipo menciona el personal responsable de su manejo.   |

|                |   |               |   |
|----------------|---|---------------|---|
| 12.7           | ¿Disponen de instrucciones actualizadas sobre el uso, mantenimiento, verificación y calibración de los equipos, instrumentos y dispositivos (incluyendo cualquier manual pertinente del fabricante) accesibles para el uso por el personal apropiado del laboratorio? |               | Hay instructivos donde se indica el uso y mantenimiento, pero no incluyen la verificación del equipo. Se cuenta con un procedimiento general para la calibración del equipo.  |
| 12.8           | ¿Existe una planificación conteniendo las fechas en las que se debe efectuar la verificación/calibración de equipos e instrumentos?   |               | Se cuenta con el cronograma para la planificación de calibración, pero la verificación se realiza según lo estipulado en el instructivo de cada equipo y algunos equipos no cuentan con verificación (viscosímetro) |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
|                | ¿Incluyen los registros de calibración verificación de equipos e instrumentos, al menos la siguiente información?:  |               | Se cuenta con el formato de hoja de vida de equipos, pero no se ha diligenciado para dejar el registro de la calibración.   |
| 12.8(a)        | ¿Identificación del equipo, instrumento o dispositivo?  |               | No se cuenta con un formato que contenga la información solicitada:   |
| 12.8(b)        | ¿Nombre del fabricante, modelo, número de serie u otra identificación única?  |               |   |
| 12.8(c)        | ¿Los requisitos de calificación, calibración o verificación?  |               |   |
| 12.8(d)        | ¿La ubicación actual, cuando proceda?.  |               |   |
| 12.8(e)        | ¿Las instrucciones del fabricante, si están disponibles, o una indicación de su ubicación/disposición?  |               |   |

| No ITEM | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|---------|--|--------|---|
| 12.8(f) | ¿Fechas, resultados y copias de informes, verificaciones y certificados de las calibraciones, ajustes, criterios de aceptación y la fecha de la próxima cualificación, verificación y/o calibración? |        |   |
| 12.8(g) | ¿Registro actualizado de las actividades de mantenimiento?   |        |   |
| 12.8(h) | ¿Historial de averías, daños, modificación o reparación?   |        |   |
| 12.9    | ¿Se han incluido en los procedimientos instrucciones para el manejo seguro, transporte y almacenamiento de los equipos de medición?  |        | En los instructivos de cada equipo no brindan información sobre el transporte y almacenamiento de los equipos de medición.                                  |
|         | ¿Se recalifican los equipos cuando han sido reinstalados?  | Si     | En el procedimiento de calificación de equipo NT-021, se indica que los equipos deben ser recalificados si han sido reinstalados.                           |
| 12.10   | ¿Se han establecido procedimientos de mantenimiento?   | Si     | El laboratorio no cuenta con procedimientos para realizar el mantenimiento de los equipos del laboratorio, estos son realizados por un especialista externo |
| No ITEM | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|         | ¿Se requiere que los mantenimientos periódicos sean realizados por un equipo de especialistas en mantenimientos, ya sea interno o externo, seguido de la comprobación del desempeño?                 | Si     | En el cronograma de mantenimiento y calificación NT-019, se indica el proveedor externo que realizara el mantenimiento y la comprobación de desempeño.      |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
|                | ¿Se excluyen de la actividad rutinaria y se identifican/rotulan los instrumentos, equipos u otros dispositivos de medición que entreguen resultados sospechosos, que son defectuosos o que están fuera de los límites especificados?               |               | En el procedimiento M-003, informa sobre el rotulado de los equipos por el personal de mantenimiento cuando el equipo no funcione, no consideran cuando se sospeche que son defectuosos o están fuera de los límites especificados |
| 12.11          | ¿Para asegurar su correcto desempeño en el laboratorio recalifica el equipo, instrumento u otro dispositivo que ha estado fuera del control directo del laboratorio durante un cierto período de tiempo,<br>o que ha sufrido una reparación mayor? | Si            | En el procedimiento NT-021 se hace esta aclaración   |
|                | ¿Hay registros disponibles y actualizados?   | Si            | El laboratorio cuenta con los registros actualizados en la carpeta de cada equipo.   |
| <b>13.</b>     | <b>Trazabilidad</b>  |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Objetiva / Observación</b>  |
| 13.1           | ¿El resultado de un ensayo es trazable finalmente a una sustancia de referencia, cuando corresponda?   | Si            | El resultado de un ensayo es trazable a una sustancia de referencia  |
| 13.2           | ¿Son todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos trazables a materiales de referencia certificados y a unidades estándar internacionales?<br><br>trazabilidad metrológica).   |               | El procedimiento de calificaciones se establece que los informes deben anexar los certificados de los materiales de referencia empleados, pero en el procedimiento de calibración no, aunque si están anexados al informe          |
| <b>14.</b>     | <b>Ingreso de muestras</b>   |               |  |
| 14.1           | ¿Se verifica que las muestras son de cantidad suficiente para permitir, si es preciso, la realización del número de análisis replicados, así como mantener/conservar/guardar una parte de la misma?  |               | No se cuenta con un listado de cantidad requerida por análisis   |

| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|---------|---|--------|---|
| 14.2    | ¿Se tienen procedimientos de análisis bien documentados para confirmar la identidad de un principio activo en un producto de investigación (sospechoso, ilegal falsificado) y el contenido y pureza sí es requerido?              | Si     | Se tienen validaciones de análisis sin datos primarios. No se cuenta con verificación de las metodologías de análisis de las farmacopeas.   |
|         | En el caso de efectuarse la determinación de contenido ¿se expresa la incertidumbre asociada a la medición, si se requiere?   |        | Actualmente no se expresa la incertidumbre asociada a la medición de los métodos farmacopeicos no lo solicitan.   |
| 14.3    | Si el laboratorio es responsable de efectuar la toma de muestras, ¿cuenta con plan de muestreo y de un procedimiento interno para el muestreo, disponible / accesible para todos los analistas y técnicos dentro del laboratorio? | Si     | El laboratorio cuenta con un procedimiento para realizar el muestreo C-002.   |
| 14.4    | ¿Existe un procedimiento para garantizar que las muestras son representativas de los lotes que se toman?  |        | No se cuenta con un procedimiento para garantizar que las muestras son representativas de los lotes que se toman en el caso de materias primas, para material de empaque está bien definido |
| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia Objetiva / Observación  |
|         | ¿Existe un procedimiento para efectuar la toma de muestras evitando contaminación y otros efectos adversos sobre la calidad, o contaminación cruzada con otros materiales?  | Si     | El laboratorio cuenta con un procedimiento para realizar el muestreo C-002.   |
|         | ¿Existe un procedimiento para registrar todos los datos relevantes del muestreo, cómo?  |        |   |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | a. Identidad de quien toma la muestra;  | Si            | Se cuenta con un procedimiento de muestreo C-002, pero no tiene en cuenta la localización del muestreo, ni las condiciones ambientales u acontecimientos reseñables. |
|                | b. Fecha de muestreo, hora, localización  |               |  |
|                | c. Plan o procedimiento de muestreo utilizado;  | Si            |  |
|                | d. Condiciones ambientales  |               |  |
|                | e. ¿acontecimientos reseñables?   |               |  |
|                | Nota Guías para el muestreo de productos farmacéuticos y materiales relacionados se encuentran en Informe No 39, OMS (Serie de informes Técnicos Especificaciones de preparaciones farmacéuticos) |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | <b>Solicitud de análisis</b>  |               | No cumple con todos los requisitos.  |
| 14.5           | ¿Se acompaña cada muestra que se envía al laboratorio de una solicitud de análisis?   |               | Está estipulado en el SOP C-097, para los materiales que ingresan MP, ME en el caso de controles en proceso y controles de microbiología                             |
| 14.6.          | ¿La solicitud de análisis incluye la siguiente información?   |               |  |
| 14.6.(a)       | ¿Nombre de la institución o inspector que suministra la muestra?  |               | No se cuenta con un procedimiento para el registro de la solicitud del análisis  |
| 14.6.(b)       | ¿Origen del material?   |               |  |
| 14.6.(c)       | Descripción del medicamento, incluyendo su composición, denominación común internacional. DCI (Si está disponible) y marca comercial?   |               |  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 14.6.(d)       | ¿Forma farmacéutica, concentración/dosis, fabricante, número de lote (si está disponible) y el número de autorización de comercialización? |               |   |
| 14.6.(e)       | ¿Tamaño de la muestra?   |               |   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 14.6.(f)       | ¿Motivos de la solicitud de análisis?  |               |   |
| 14.6.(g)       | ¿Fecha en la que se ha recogido la muestra?  |               |   |
| 14.6.(h)       | ¿Tamaño del envío /partida del que se ha tomado cuando proceda?  |               |   |
| 14.6.(i)       | ¿Fecha de vencimiento (medicamentos) o fecha de re-análisis (principios activos o excipientes farmacéuticos)?                              | Si            |   |
| 14.6.(j)       | ¿Especificación que se debe aplicar durante el ensayo?   |               |   |
| 14.6.(k)       | ¿Registro de comentarios adicionales (p. Ej. discrepancias o riesgos asociados)?   |               |   |
| 14.6.(l)       | ¿Condiciones de almacenamiento?  |               |   |
| 14.7           | Verifica/revisa el laboratorio la solicitud de ensayo para asegurarse que:   |               |   |
| 14.7.(a)       | ¿Los requisitos estén adecuadamente definidos y el laboratorio tenga la capacidad y recursos para efectuarlos?                             |               | No se cuenta con un procedimiento para el registro de la solicitud del análisis |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
|                | ¿Se apliquen las pruebas y métodos apropiados?   |               |   |

|  |   |               |   |
|--|---|---------------|---|
| 14.7.(b)                               | ¿Los ensayos y/o métodos apropiados son capaces de cumplir con los requisitos del cliente?  |               |   |
|  | ¿Resuelve cualquier duda con el solicitante antes de empezar los ensayos?   |               |   |
| <b>Registro y etiquetado(rotulado)</b> |   |               |   |
| 14.8                                   | Un número de registro a cada muestra entregada/admitida, y los documentos que la acompañan?   |               | Se tiene un número de registro a cada muestra entregada, pero no hay un registro de los documentos que la acompañan. _C-097   |
|  | ¿Asigna el laboratorio un número de registro diferente a cada solicitud referida a dos o más medicamentos, formas farmacéuticas o lotes?                    |               | Se tiene un número de registro a cada muestra entregada, pero no se especifica que se le debe asignar a cada solicitud.   |
| 14.9                                   | ¿Se etiqueta (rotula) cada envase de muestra con el número de registro?   |               | El SOP C-002, aclara que se debe identificar las muestras para análisis con el anexo 5 del presente SOP, pero esta etiqueta no incluye el número de registro del laboratorio. |
| 14.10                                  | ¿Conserva el laboratorio un registro con la siguiente información?  |               |   |
| <b>No ITEM</b>                         | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 14.10(a)                               | ¿Número de registro de la muestra?  | Si            | Formato F1 SOP C-097  |
| 14.10(b)                               | ¿Fecha de recepción?  | Si            | Formato F1 SOP C-097  |
| 14.10(c)                               | ¿Unidad específica a la que se remitió la muestra?  | Si            | Formato F1 SOP C-097  |
| <b>inspección visual de la muestra</b> |   |               |   |
|  | ¿Revisa el personal del laboratorio las muestras para asegurar que la etiqueta (el rótulo) concuerda con la información recogida en la solicitud de ensayo? |               | En el SOP C-002 Ítem 1.1. Dice que se debe revisar si llega la orden de análisis, pero no se compara la información del rotulo con la de la solicitud.                        |

|                                    |   |               |  |
|------------------------------------|---|---------------|--|
| 14.11                              | ¿Se registran en la solicitud de análisis, junto con la fecha y la firma, todos los hallazgos y/o discrepancias encontradas?  |               | En el laboratorio no se tiene implementado el uso de la solicitud de análisis, actualmente se emplea una orden de compra del cliente   |
|                                    | ¿Se remite toda duda inmediatamente al proveedor de la muestra?   |               | No se cuenta con un documento que lo indique.  |
| <b>Almacenamiento</b>              |   |               |  |
| 14.12                              | ¿Se almacenan todas las muestras de forma segura, teniendo en cuenta las condiciones de conservación?   |               | En el procedimiento de recepción de muestras no está establecido como se deben almacenar las muestras, además las etiquetas no suministran la  |
| <b>No ITEM</b>                     | <b>Preguntas Requisitos /</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                                    |   |               | información de la temperatura adecuada.  |
|                                    | ¿Se almacenan de forma segura, teniendo en cuenta las condiciones de conservación, la muestra (previo al análisis), la muestra retenida, o cualquier porción de muestra remanente después de realizar los ensayos requeridos? |               | No se tienen estipuladas las condiciones de almacenamiento de las muestras previo al análisis. En el SOP C-015 muestras de retención. ítem 4.1 Limita el acceso del personal, ítem 4.1. y4.2. habla sobre las condiciones de almacenamiento. |
| <b>Asignación para el análisis</b> |   |               |  |
| 14.13                              | ¿Existe una persona responsable de determinar la unidad específica a la cual se reenvía la muestra para el análisis?  |               | No se cuenta con los perfiles de cargo actualizados, ni el manual de funciones o responsabilidades.  |
| 14.14                              | ¿Se procede a analizar la muestra después de recibir la solicitud de análisis pertinente?   |               | El laboratorio no contempla el uso de una solicitud de análisis.   |
| 14.15                              | ¿Se conserva la muestra de forma apropiada hasta que toda la documentación pertinente haya sido recibida?   |               | No se cuenta con un procedimiento donde se describa cual es la documentación con la cual debe llegar la muestra.   |
| <b>No ITEM</b>                     | <b>Preguntas Requisitos /</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 14.16          | ¿En caso de aceptar verbalmente una solicitud de análisis (solo en caso de emergencias), se anotan todos los detalles de la solicitud, dejando pendiente la recepción de la confirmación escrita?    |               | No se cuenta con un procedimiento donde se describa que se debe realizar en caso de una solicitud verbal.  |
|                | ¿Se registran inmediatamente los resultados obtenidos en la hoja de trabajo analítico?   | Si            | Se cuenta con el procedimiento para el reporte y registro de resultados C-009, en el cual se establece que los resultados obtenidos son registrados inmediatamente en la hoja de datos<br>(hoja de trabajo)                                      |
| 14.17          | ¿A no ser que se utilice un sistema informatizado, se acompañan copias o duplicados de toda la documentación a cada muestra numerada cuando esta es enviada a la unidad específica para su análisis? |               | El laboratorio no cuenta con un sistema informatizado, actualmente la muestra está acompañada de los documentos originales   |
| 14.18          | ¿Se realiza el análisis según se describe en Tercera Parte, Sección 17?  |               | No se cumple con la Tercera Parte, Sección 17  |
| <b>15.</b>     | <b>Hoja de trabajo analítico</b>   |               |  |
| 15.1           | ¿El laboratorio tiene hojas de trabajo analítico para registrar los datos de sus ensayos?  | Si            | Se tiene el formato F2 C-009   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 15.2           | ¿Es la hoja de trabajo analítico considerada como evidencia documental, para confirmar resultados que cumplen especificaciones, o, para apoyar resultados fuera de especificaciones?                 | Si            | En el SOP C-042, la hoja de trabajo analítico es considerada como evidencia para los fuera de especificación. En el SOP C-007, punto 2 se aclara que la documentación generada durante el análisis de ser entregada para verificar los cálculos. |
|                | <b>USO</b>   |               |  |

|                  |  |               |  |
|------------------|--|---------------|--|
| 15.3             | ¿Se utiliza una hoja de trabajo analítico separada para cada muestra numerada o grupo de muestras?   | Si            | Actualmente se hace, pero no hay algún procedimiento que indique que se debe utilizar hojas de trabajo separadas para cada muestra.                                      |
| 15.4             | ¿Se compilan todas las hojas de trabajo analítico relacionadas con la misma muestra y procedentes de distintas unidades?                                     | Si            | En el SOP C-007, punto 2 se aclara que la documentación generada durante el análisis debe ser entregada para verificar los cálculos.                                     |
| <b>CONTENIDO</b> |  |               |  |
| 15.5             | ¿Contiene la hoja de trabajo analítico la siguiente información?   |               |  |
| 15.5(a)          | ¿El número de registro de la muestra (¿ver Tercera Parte sección 14.9)?  |               | El SOP C-097 menciona una codificación de ingreso a las muestras, pero en la hoja de datos primarios no se coloca este número de registro.                               |
| <b>No ITEM</b>   | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 15.5(b)          | ¿Páginas numeradas, incluyendo número total de páginas incluyendo anexos)?   |               | No se cuenta con un documento que lo indique.  |
| 15.5(c)          | ¿Fecha de la solicitud de ensayo?  |               | No se cuenta con un documento que lo indique.  |
| 15.5(d)          | ¿Fecha de inicio de análisis y fecha de finalización de análisis?  |               | Se tiene fecha de inicio y finalización de todos los análisis, pero no de cada análisis  |
| 15.5(e)          | ¿Nombre y firma del analista?  |               | Actualmente solo se cuenta con la firma, pero no de cada análisis.   |
| 15.5(f)          | ¿Descripción de la muestra recibida?   | Si            | Esta especificada en la hoja de datos primarios  |
| 15.5(g)          | ¿Referencias a las especificaciones aplicadas y una descripción completa de los métodos de ensayo con los que se analiza la muestra, incluyendo los límites? |               | Anteriormente se referenciaba la técnica, actualmente no se cuenta con la casilla. En la técnica esta la especificación con mínimos y máximos y la metodología analítica |
| 15.5(h)          | ¿Identificación de los equipos usados? (ver Segunda Parte, Sección 12.1)   |               | Todos los equipos no cuentan con la identificación.  |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
| 15.5(i)        | ¿Número de identificación de los patrones usados (trazabilidad) ve Segunda Parte, sección 11?5?   |               | No se cuenta con un sistema de identificación o codificado para los patrones usados.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 15.5(j)        | ¿Si procede, resultados del ensayo de idoneidad del sistema?  | Si            | Se realiza inyección de estándar 5 veces.  |
| 15.5(k)        | ¿Identificación de los reactivos y solventes utilizados?  |               | El espacio es muy pequeño y no se colocan todos los reactivos y solventes utilizados.  |
| 15.5(l)        | ¿Resultados obtenidos?  | Si            | Se evidencia en la hoja de datos primarios   |
| 15.5(m)        | ¿Interpretación de los resultados y de las conclusiones finales (si la muestra cumple o no con las especificaciones), aprobado y firmado por el supervisor? |               | Se realizan en el certificado de análisis.   |
| 15.5(n)        | ¿Comentarios adicionales, ejemplo, para información interna?  | Si            | Se tiene una casilla de observaciones en caso de requerir adicionar algún comentario.  |
| 15.6           | ¿Se incluyen los resultados obtenidos en cada ensayo, incluyendo blancos, en la hoja de resultados?   | Si            | Existe un espacio para colocar los resultados del blanco.  |
|                | ¿Se anexan todos los datos gráficos a la hoja de trabajo analítico o están disponibles electrónicamente?  | Si            | Se anexan, y queda una copia electrónica. Pero no está documentado que debe quedar en formato digital, ni en qué lugar se almacenaran los cromatogramas o espectros digitales. |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |

|   |  |    |  |
|---|--|----|--|
| 15.7  | ¿Está firmada la hoja de trabajo analítico completa por los analistas responsables, verificada y aprobada y firmada por el supervisor?   |    | Existe un espacio para la recolección de firmas de los analistas y el supervisor, pero al final de la hoja y no permite identificar que realizó cada analista. |
| 15.8  | ¿Se asegura que cuando se cometen errores se tacha la Información, no se borran ni se deja ilegible, y que el texto/datos corregidos se fechan y firman con las iniciales de la persona que efectúa la corrección? | Si | Se cuenta con el SOP NT-001, que indica cómo se deben realizar las correcciones.   |
|   | ¿El motivo del cambio figura en la hoja de trabajo?  | Si | Se cuenta con el SOP NT-001, que indica cómo se deben realizar las correcciones.   |
|   | ¿Se cuenta con procedimientos adecuados para enmendar las hojas de trabajo electrónicas y dejar trazabilidad de los cambios efectuados?  |    | No se tiene un procedimiento que lo indique  |
| <b>Selección de las especificaciones a ser usadas</b> |  |    |  |

| No ITEM | Preguntas / Requisitos  | Cumple | Evidencia / Objetiva Observación                 |
|---------|---|--------|--|
| 15.9    | ¿Cuenta el laboratorio con un protocolo escrito para determinar las especificaciones a utilizar en cada caso (farmacopea nacional, especificaciones los fabricantes aprobados, u otras reconocidas como oficiales)? | Si     | SOP C-007, ITEM 1 y 2                            |
| 15.10   | ¿Está disponible la versión actualizada de la farmacopea aplicable?   | Si     | Se tienen las farmacopeas aplicadas actualizadas |
|         | ¿Está disponible la versión en vigor de las especificaciones oficiales, cuando corresponda?   | Si     | Se tienen las farmacopeas aplicadas actualizadas |

|                | ARCHIVO  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 15.11          | ¿Se garantiza que el laboratorio mantiene de forma segura las hojas de Trabajo analítico con los anexos, incluyendo cálculos y los registros de los análisis instrumentales? |               | No se tiene un procedimiento que lo indique.   |
| 16.            | <b>Validación de procedimientos Analíticos</b>   |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 16.1           | ¿Se asegura el laboratorio de que todos los procedimientos analíticos empleados han sido adecuadamente validados para demostrar su adecuación al uso previsto?               |               | El laboratorio garantiza que las pruebas a realizar se efectúan de acuerdo a la metodología entrega por el cliente quien se hace responsable de que el procedimiento analítico ha sido validado para demostrar su uso. Esto se ha establecido de forma verbal, por lo cual se debe incluir en el contrato para la prestación de servicios de análisis y aclarar en el manual de calidad dicha responsabilidad. |
| 16.2           | ¿Cuentan con un protocolo de validación?   | Si            | SOP C-017 ITEM 5   |
|                | ¿Se aseguran de que la validación se realice conforme al protocolo de validación?  | Si            | SOP C-017 ITEM 5.3   |
|                | ¿Incluye el protocolo de validación verificación de los parámetros de desempeño analítico?   | Si            | SOP C-017 ANEXO 3  |
|                | El procedimiento de validación ¿es conforme a las guías correspondientes de la OMS?  | Si            | Se siguen los parámetros a evaluar según la OMS.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
|                | <b>Considerando que los métodos farmacopeicos están validados para el uso previsto, como se establece en la monografía. No obstante:</b>   | Si            | Cumple con los parámetros.   |
| 16.3           | ¿Se revalida el método si se aplica a un nuevo producto farmacéutico terminado, que contiene el mismo principio activo, pero otros excipientes?                                  | Si            | Se realiza la validación de todos los productos terminados, que contienen el mismo activo, pero otros excipientes.   |
|                | ¿Se revalida el método, si cambia la síntesis del principio activo?  | Si            | En el SOP C-017. Ítem 8 recomienda realizar una nueva validación.  |
|                | ¿Se revalida si el método se adopta para otro uso?   | Si            | En el SOP C-017. Ítem 8 recomienda realizar una nueva validación.  |
| 16.4           | ¿Se realizan los estudios correspondientes de aptitud / idoneidad del sistema antes de análisis?   | Si            | En el instructivo de cada equipo indica la verificación que se debe realizar antes de su uso.  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 16.5           | ¿Se garantiza que el método se revalida cuando se introduce un cambio sustancial en el procedimiento, en la composición del medicamento o en la síntesis de la sustancia activa? |               | El laboratorio garantiza que las pruebas a realizar se efectúan de acuerdo a la metodología entrega por el cliente quien se hace responsable de que el procedimiento analítico ha sido validado para demostrar su uso. Esto se ha establecido de forma verbal, por lo cual se debe incluir en el contrato para la prestación de servicios de análisis y aclarar en el manual de calidad dicha responsabilidad. |
| 17.            | <b>ENSAYOS</b>   |               |  |
|                | ¿Se analiza la muestra conforme al plan de trabajo del laboratorio?  |               | No se cuenta con un procedimiento para establecer un plan de trabajo.  |
| 17.1           | ¿En el caso de desviaciones del plan de trabajo, se deja constancia de las mismas? (Por ej., en la hoja de trabajo analítico)  |               | No se cuenta con un procedimiento para establecer un plan de trabajo.  |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
|                | ¿Se almacena la muestra en un lugar adecuado y de acceso restringido?   |               | Actualmente se almacenan en un lugar bajo llave, pero no está estipulado en algún SOP, además no se cuenta con las condiciones de almacenamiento en caso de refrigeración.         |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 17.2           | <b>Si se necesita que ciertos ensayos sean realizados por una unidad específica o un laboratorio subcontratista:</b>  |               |  |
|                | ¿Se cuenta con una persona responsable de preparar la solicitud y hacer los arreglos para la transferencia del número requerido de unidades de la muestra?            |               | está estipulada la responsabilidad de enviar las muestras a los clientes (incluirla en el perfil del cargo), para que realicen los análisis que hagan falta. Formato F1 SOP C-075. |
|                | ¿Se identifica adecuadamente cada unidad de la muestra transferida?   | Si            | Todas las muestras son identificadas como lo indica el procedimiento de muestreo C-002   |
|                | ¿Se indica en el informe analítico que el ensayo lo ha realizado una entidad subcontratada?   |               | El laboratorio no realiza subcontratación de análisis.   |
| 17.3           | ¿Se describen los procedimientos con suficiente detalle?  | Si            | Pág. 26 del SOP C-017  |
|                | ¿Se incluye en los procedimientos analíticos suficiente información para permitir que un analista adecuadamente preparado realice el análisis de una forma confiable? | Si            | En el SOP de elaboración SOP de documentos indica que estos deben ser muy claros   |
|                | ¿Se cumplen los criterios de aptitud definidos en el método?  | Si            | Pág. 20 del SOP C-017, ítem 6  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
|                | ¿Se aprueba y documenta cualquier desviación del procedimiento de ensayo  | Si            | Se cuenta con un procedimiento para realizar desviaciones, pero no tengo claro si este aplica para los procedimientos analíticos.  |

|            |  |    |   |
|------------|--|----|---|
| <b>18.</b> | <b>Evaluación de resultados de los análisis</b>  |    |   |
| 18.1       | ¿Se revisan los resultados y, cuando corresponda, se evalúan estadísticamente, una vez completados todos los ensayos para determinar que son consistentes y que cumplen las especificaciones?                  | Si | Los ensayos son revisados y evaluados según lo indicado en el procedimiento C-009   |
| 18.2       | ¿Se investigan resultados dudosos?   |    | Se cuenta con un procedimiento para la investigación de los resultados dudosos, pero hasta el momento no se ha registrado ni una investigación. |
|            | ¿Se aseguran de que cuando se obtiene un resultado <b>dudoso</b> , el supervisor realiza una revisión de los procedimientos analíticos empleados con el analista o técnico, antes de autorizar un re-análisis? |    |   |
|            | ¿La revisión de los procedimientos analíticos sigue los siguientes pasos?  |    | Solo hay un SOP C-042 para fuera de especificación.   |
| 18.2.(a)   | Se verifica con el analista/técnico que se ha aplicado el procedimiento adecuado y que se ha seguido de forma correcta?  |    | Los análisis son revisados y evaluados según lo indicado en el procedimiento C-009  |

| No ITEM  | Preguntas / Requisitos   | Cumple | Evidencia / Objetiva Observación |
|----------|--|--------|----------------------------------|
| 18.2.(b) | ¿Se verifican todos los datos obtenidos para identificar las posibles discrepancias?   |        |                                  |
| 18.2.(c) | ¿Se revisan todos los cálculos?  |        |                                  |
| 18.2.(d) | ¿Se revisa que los equipos usados estaban calificados y calibrados y que las pruebas de aptitud del sistema se realizaron con resultados satisfactorios? |        |                                  |
| 18.2.(e) | ¿Los reactivos, solventes y sustancias de referencia fueron los apropiados?  |        |                                  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 18.2.(f)       | ¿Se confirma que el material volumétrico utilizado fue el adecuado?  |               |   |
| 18.2.(g)       | ¿Se conservan las preparaciones de la muestra original hasta que la investigación se ha completado?                            |               | no se cuenta con esta observación en el procedimiento para la investigación de un fuera de especificación   |
| 18.3           | ¿Cuándo se detecta un error que ha causado un resultado aberrante, se invalida el resultado y se reanaliza la muestra?         |               | El procedimiento de investigación de análisis por fuera de especificación. SOP C-042. No aclara la forma de |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
|                | ¿Si durante la investigación de un resultado dudoso no se detecta error, se reanaliza la muestra por otro analista calificado? |               | cómo proceder ante un resultado aberrante o dudoso  |
|                | ¿Si el resultado no es concluyente se realiza un ensayo de confirmación por otro método si estuviera disponible?               |               |   |
| 18.4           | ¿Dispone el laboratorio de un procedimiento para realizar la investigación de un resultado fuera de especificaciones?          | Si            | El procedimiento es el SOP C-042.   |
|                | ¿Indica este procedimiento, el número de re-análisis permitidos?   | Si            | Esto se indica en la fase 1 de la investigación.  |
|                | ¿Se registran todas las investigaciones y conclusiones?  | Si            | Se deja constancia en los formatos adjuntos al SOP C-042  |
|                | ¿Se documentan e implementan en el caso de confirmar un error las acciones correctivas y/o preventivas?                        | Si            | Se deja constancia en los formatos F2 SOP C-042.  |
| 18.5           | ¿Se informan todos los resultados acompañados de los criterios de aceptación correspondientes?                                 | Si            | Se evidencia en el certificado de análisis  |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 18.6           | ¿La hoja de trabajo analítico contiene todas las conclusiones del analista y la firma del supervisor?                                      | Si            | Se evidencia en la hoja de datos F2 SOP C-009   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
|                | <b>INFORME DE ANÁLISIS</b>   |               |   |
| 18.7           | ¿Es el informe de análisis emitido por el laboratorio y está basado en la hoja de trabajo analítico?                                       |               | Solo se tiene establecido el elaborar el certificado de análisis en el SOP C-009, no se ha implementado la elaboración del informe de análisis. |
| 18.8           | ¿Se emite un nuevo documento ante cualquier corrección en el informe de análisis original?   |               |   |
| 18.9           | ¿Se indica la incertidumbre cuando se informan los resultados de un análisis de investigación (producto sospechoso, ilegal o falsificado)? |               |   |
| 18.10          | ¿Cómo estima la incertidumbre de medición?   |               |   |
|                | <b>Contenido del informe de análisis</b>   |               |   |
| 18.11          | ¿Incluye el informe de análisis la siguiente información?:   |               | Solo se tiene establecido elaborar el certificado de análisis en el SOP C-009   |
| 18.11(a)       | ¿Número de registro asignado a la muestra en el laboratorio?   |               |   |
| 18.11(b)       | ¿Número de informe de análisis?  |               |   |
| 18.11(c)       | ¿Nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra?  |               |   |
| 18.11(d)       | ¿Nombre y dirección de quien origina la solicitud de análisis?   |               |   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 18.11(e)       | ¿Nombre, descripción y número del lote de la muestra, cuando   |               |   |

|                |   |               |   |
|----------------|---|---------------|---|
|                | corresponda?  |               |   |
| 18.11(f)       | ¿Una introducción que proporcione los antecedentes y el propósito de la investigación?  |               |   |
| 18.11(g)       | ¿Referencia a las especificaciones aplicadas en el análisis de la muestra o una descripción detallada de los procedimientos empleados, incluyendo los límites?  |               |   |
| 18.11(h)       | ¿Los resultados de todos los análisis realizados o los resultados numéricos con la desviación estándar de todos los análisis realizados (si procede)?   |               |   |
| 18.11(i)       | ¿Una discusión de los resultados obtenidos?   |               |   |
| 18.11(j)       | ¿Una conclusión en relación de si la muestra cumple o no los límites de las especificaciones empleados, o para una muestra empleada en un análisis de investigación, las sustancia(s) o ingrediente(s) identificados? |               |   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia / Observación Objetiva</b> |
| 18.11(k)       | ¿La fecha en que los análisis se han finalizado?  |               |   |
| 18.11(l)       | ¿La firma del jefe del laboratorio o persona autorizada?  |               |   |
| 18.11(m)       | ¿Nombre y dirección del fabricante originario y, si procede, el del re-envasador y/o distribuidor?  |               |   |
| 18.11(n)       | ¿Si la muestra cumple o no con los requisitos?  |               |   |
| 18.11(o)       | ¿La fecha en la que se recibió la muestra?  |               |   |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 18.11(p)       | ¿La fecha de vencimiento / Re-análisis, si procede?  |               |  |
| 18.11(q)       | ¿Una declaración indicando que el informe de análisis, o una parte del mismo, no pueden ser reproducidas sin autorización del laboratorio? |               |  |
| <b>19.</b>     | <b>Certificado de análisis</b>   |               |  |
| 19.1           | ¿Se elabora un certificado de análisis por cada lote de sustancia o producto que incluye la siguiente información?                         |               |  |
| 19.1.(a)       | ¿El número de registro de la muestra?  |               | Solo le asignan el número a MP y ME.   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>                                      |
| 19.1.(b)       | ¿Fecha de recepción?   | Si            |  |
| 19.1.(c)       | ¿El nombre y dirección del laboratorio que analiza la muestra?   |               | Esta el nombre de FABRIFARMA S.A., pero no está la dirección                 |
| 19.1.(d)       | ¿Nombre y dirección de quien origina la solicitud de análisis?   |               | Se coloca el nombre, pero no la dirección --- se debe cambiar dice proveedor |
| 19.1.(e)       | ¿Nombre, descripción y número de lote de la muestra cuando corresponda?  | Si            | SOP C-007  |
| 19.1.(f)       | ¿Nombre y dirección del fabricante y, si procede, el del reacondicionamiento / o distribuidor?   |               | Se coloca el nombre del fabricante, pero no la dirección                     |
| 19.1.(g)       | ¿Referencia de las especificaciones empleadas en el análisis de la muestra?  | Si            | SOP C-007  |
| 19.1.(h)       | ¿Resultados de todos los ensayos realizados (media y desviación estándar, si procede) con los límites establecidos?                        |               | Se reportan los resultados (la media sin RSD)                                |

|                |   |               |  |
|----------------|---|---------------|--|
| 19.1.(i)       | ¿Una conclusión de si la muestra está dentro de los límites de las especificaciones?  |               | No se cuenta con una conclusión  |
| 19.1.(j)       | ¿La fecha de vencimiento / re-análisis, si corresponde?   | Si            | SOP C-007  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 19.1.(k)       | ¿La fecha en que se ha finalizado el análisis?  | Si            | SOP C-007  |
| 19.1.(l)       | ¿La firma del jefe del laboratorio u otra persona autorizada?   | Si            | SOP C-007  |
| <b>20.</b>     | <b>Muestras retenidas</b>   |               |  |
| 20.1           | ¿Conserva el laboratorio muestras en conformidad con la legislación o con quien solicita el análisis?   |               | No se tiene contempladas las muestras para análisis microbiológico.  |
|                | ¿La cantidad es suficiente para permitir re-análisis?   |               | Se deben establecer las cantidades para realizar dos re-análisis y no se cuenta con dicha cantidad. Las muestras son conservadas en el recipiente que ingresan al laboratorio. El SOP C-015 dice que se debe almacenar en recipientes de plástico o vidrio según indica la técnica de análisis, pero ninguna técnica de análisis específica cómo debe ser el almacenamiento. |
|                | ¿Las muestras son mantenidas en su envase original?   |               | No son mantenidas en su envase original, el producto llega en sacos en este caso se evaluaría  |
|                | <b>CUARTA PARTE: SEGURIDAD</b>  |               |  |
| 21.            | Reglas generales  |               |  |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas Requisitos /</b>   | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 21.1           | ¿Se encuentran disponibles para cada miembro del personal las instrucciones generales y específicas de seguridad para el riesgo identificado? |               | Se cuenta con un análisis de riesgo de todas las áreas del laboratorio   |

|                |  |               |   |
|----------------|--|---------------|---|
| 21.2           | ¿Se cumplen las reglas generales para el trabajo seguro en conformidad con las regulaciones nacionales y procedimientos operativos estándares, que incluyen los siguientes requerimientos? |               |   |
| 21.2(a)        | ¿Están disponibles para el personal las hojas con datos de seguridad antes de realizar los análisis?   | Si            | C-027 informa la ubicación de las fichas de seguridad. Ítem 2   |
| 21.2(b)        | ¿Está prohibido fumar, comer y bebe en el laboratorio?   | Si            | SOP C-001   |
| 21.2(c)        | ¿Está el personal familiarizado con el uso de equipos contra incendios, incluyendo extintores, mantas de incendios y máscaras de gas?  |               | Se está va a incluir en el plan de emergencia G-032, por ahora no hay un documento que informe sobre la capacitación del personal de calidad.   |
| 21.2(d)        | ¿El personal usa batas de laboratorio u otra ropa protectora, incluyendo protección de ojos?   | Si            | G-003   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>   |
| 21.2(e)        | ¿Se tiene especial cuidado con el manejo, por ejemplo, de sustancias altamente potentes, infecciosas o volátiles   |               | no se tiene establecido cuales son los cuidados especiales para el manejo de sustancias altamente potentes, infecciosas o volátiles   |
| 21.2(f)        | ¿Las muestras altamente tóxicas y/o genotóxicas, son manejadas en una instalación especialmente diseñada para prevenir el riesgo de contaminación?   |               | No se cuenta con la identificación, ni la advertencia para el manejo de este tipo de sustancias.  |
| 21.2(g)        | ¿Todos los envases de sustancias químicas están completamente rotulados e incluyen advertencias destacadas? (ej. "veneno", inflamable", radiación" etc.)?                                  |               | Dado que la norma fue elaborada bajo el sistema R y S la identificación de peligro o veneno no aplica según la actualización del 2015 al sistema H y P. Actualmente no se cumple con ninguno de los sistemas. |
| 21.2(h)        | ¿Los cables eléctricos y equipos, incluyendo refrigeradores, están provistos de aislamiento adecuado y son a prueba de chispas?  |               |   |

|                |  |               |  |
|----------------|--|---------------|--|
| 21.2(i)        | ¿Se observan reglas de seguridad en el manejo de cilindros de gases comprimidos, y el personal está familiarizado con los códigos de identificación por color? |               | No se cuenta con reglas de seguridad para el manejo de gases   |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 21.2(j)        | ¿Hay personal que trabaja a solas en el laboratorio?   |               | No se cuenta con un documento que lo indique.  |
| 21.2(k)        | ¿Se dispone de materiales de primeros auxilios?  | Si            | Plan de emergencias G-032  |
|                | ¿El personal está instruido en técnicas de primeros auxilios, cuidados de emergencia y uso de antídotos?   |               | Se va a incluir en el plan de emergencias G-003.   |
| 21.3           | ¿Dispone de ropa protectora, incluyendo protección de ojos, máscaras y guantes?  | Si            | G-003  |
|                | ¿Existen duchas de seguridad?  | Si            | E-004  |
|                | ¿Se usa bulbos de succión de goma para pipetas manuales y sifones?   |               | No hay un procedimiento que brinde estas instrucciones   |
|                | ¿Está instruido el personal en el manejo seguro de material de vidrio? reactivos corrosivos y solventes?   |               | No se cuenta con capacitación en estos temas al personal del laboratorio.  |
|                | ¿Cómo se transportan los reactivos y solventes en el laboratorio?  |               | no se cuenta con un procedimiento que brinde la información o instrucciones por cómo realizar el transporte de reactivos |
| <b>No ITEM</b> | <b>Preguntas / Requisitos</b>  | <b>Cumple</b> | <b>Evidencia Objetiva / Observación</b>  |
| 21.4           | ¿Existen precauciones e instrucciones para el trabajo con productos peligrosos?  |               | Las precauciones que se tienen es el uso de los EPP, y las instrucciones son las fichas de seguridad                     |
|                | ¿Se usan solventes libres de peróxidos?  |               |  |

|      |  |  |  |
|------|--|--|--|
|      | ¿Cómo se eliminan los productos peligrosos (neutralización o desactivación, mercurio y sus sales)? |  | El procedimiento para la eliminación de reactivos, no indica como eliminarlos (neutralización o desactivación, mercurio y sus sales) |
|      | ¿Han sido aislados y rotulados Apropiadamente los productos venenosos o peligrosos?                |  | No se cuenta con un procedimiento para rotular los productos venenosos o peligrosos.   |
| 21.5 | ¿Utilizan reactivos citostáticos mutagénicos?  |  | No se tienen identificados cuales son los reactivos citostáticos, mutagénicos  |

### 8.3. Guía general para la ejecución de los procesos de validación de métodos de análisis fisicoquímicos de acuerdo con la norma 17025 de 2017.

Buscando alcanzar la meta propuesta en el presente trabajo, se diseñó el procedimiento estándar de operación que permite seguir el protocolo necesario para validar metodologías analíticas fisicoquímicas en FABRIFARMA S.A. en él se especifican de manera clara y concisa las actividades que se deben realizar para ejecutar las validaciones de métodos de análisis fisicoquímicos. Se determinaron como parámetros estadísticos de validación, los que aparecen en la tabla 31:

**Tabla 4.** Parámetros para evaluar según la categoría del método.

| Parámetro Analítico       | Ensayos Categoría I | Ensayos Categoría II |             | Ensayos Categoría III | Ensayos Categoría IV |
|---------------------------|---------------------|----------------------|-------------|-----------------------|----------------------|
|                           |                     | Cuantitativos        | Test Limite |                       |                      |
| Exactitud                 | SI                  | SI                   | *           | *                     | NO                   |
| Precisión                 | SI                  | SI                   | NO          | SI                    | NO                   |
| Selectividad              | SI                  | SI                   | SI          | *                     | SI                   |
| Límite de detección       | NO                  | NO                   | SI          | *                     | NO                   |
| Límite de cuantificación  | NO                  | SI                   | NO          | *                     | NO                   |
| Linealidad                | SI                  | SI                   | NO          | *                     | NO                   |
| Rango                     | SI                  | SI                   | *           | *                     | NO                   |
| Estabilidad de soluciones | SI                  | SI                   | SI          | SI                    | SI                   |

\*Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza específica del test.

Fuente: (Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 40 NF 35, 2017)

Donde:

#### **Categoría I**

Métodos analíticos para cuantificación de componentes de proporción mayoritaria en la formulación de mezclas o ingredientes activos (incluyendo preservantes) en productos terminados.

#### **Categoría II**

Son los métodos analíticos para determinación de impurezas en mezclas y gránulos, o compuestos de degradación en productos terminados. Incluye también ensayos

cuantitativos y test límites.

### **Categoría III**

Corresponden a los métodos analíticos para determinación de características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación de fármaco).

### **Categoría IV**

Test de identificación.

#### **8.3.1. Selectividad**

La selectividad evalúa la capacidad del método de análisis para dar una respuesta medible. La respuesta obtenida, debe corresponder exclusivamente al compuesto de interés sin ninguna interferencia de los demás componentes de la muestra tales como: excipientes (matriz), fases móviles, fases diluyentes, compuestos relacionados, degradaciones, etc.

La selectividad se determinará dependiendo de la técnica que se vaya a emplear, así mismo, se realizará el ensayo de selectividad.

**Tabla 5.** Estudio de selectividad según técnica analítica.

| <b>Técnica</b>  | <b>Ensayo</b>           |
|-----------------|-------------------------|
| No-Instrumental | Influencia de la matriz |
| Instrumental    | Degradaciones forzadas  |

Referencia: propia

El complemento analítico para análisis de disolución no requiere ensayo de degradaciones forzadas si la metodología de utilizada ha demostrado ser selectiva en un estudio de validación previo (ej. Análisis de contenido por HPLC validado demuestra ser selectivo y este mismo método se usa como complemento analítico para análisis de disolución).

Además, FABRIFARMA S.A. informará a su cliente la necesidad de realizar análisis complementarios que ayuden a determinar la selectividad del método para cuando se usen técnicas no instrumentales.

### 8.3.1.1. Influencia de la matriz.

Se estudiará la capacidad del método para valorar el principio activo en presencia de la matriz de excipientes. Para este estudio, se deberá realizar dos preparaciones: matriz enriquecida, que consiste en adicionar una cantidad conocida de activo a la matriz, de tal forma que esta quede a la misma concentración que en la fórmula farmacéutica y principio activo solo, que hace referencia a una preparación con activo a la concentración de la fórmula farmacéutica sin matriz. Cada preparación se valorará ocho veces.

### 8.3.1.2. Degradaciones forzadas.

Se realizarán degradaciones forzadas sobre la muestra con el fin de demostrar que no existen interferencias significativas que puedan afectar en gran magnitud la señal del principio activo.

Se realizará una evaluación de todos los posibles interferentes, tanto los que estaban relacionados con la muestra como los que estaban relacionados con los sistemas instrumentales (ej. Fase móvil en cromatografía líquida). Para esto, se ejecutarán los análisis descritos en la tabla 6. En cromatografía líquida, las muestras deberán ser analizadas en un cromatógrafo líquido con un detector de arreglo de diodos para evaluar la pureza espectral.

**Tabla 6.** Muestras para la evaluación de la selectividad.

| Tipo de muestra           | Número de muestras | Número de determinación de muestra |
|---------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Fase móvil                | 1                  | 3                                  |
| Fase diluyente            | 1                  | 3                                  |
| Matriz                    | 3                  | 1                                  |
| Medio de disolución       | 1                  | 3                                  |
| Estándar 1                | 1                  | 5                                  |
| Estándar 2                | 1                  | 2                                  |
| Muestra preparada al 100% | 3                  | 1                                  |
| Hidrolisis ácida          | 3                  | 1                                  |
| Hidrolisis básica         | 3                  | 1                                  |
| Termólisis                | 3                  | 1                                  |
| Oxidación                 | 3                  | 1                                  |
| Fotólisis                 | 3                  | 1                                  |

Fuente: Fabrifarma S.A.

Las degradaciones, en el caso, en el que se requieran, se prepararán de la siguiente forma:

- **Termólisis:** Se toma la cantidad utilizada para la preparación de solución muestra y se expone a 80°C durante 2 horas.
- **Fotólisis:** Se toma la cantidad utilizada para la preparación de solución muestra y se expone a radiación UV durante 12 horas o 24 horas.
- **Oxidación:** Se toma la cantidad utilizada para la preparación de solución muestra y se transfiere a un recipiente que contenga 3,0 mL de peróxido de hidrogeno 5,0 %. Esta solución se calienta a 60°C durante 2 horas.
- **Hidrólisis ácida:** Se toma la cantidad utilizada para la preparación de solución muestra y se transfiere a un recipiente que contenga 3,0 mL de ácido clorhídrico (entre 0,1 a 1,0 N). Esta solución se calienta a 60°C durante 2 horas.
- **Hidrólisis básica:** Se toma la cantidad utilizada para la preparación de solución muestra y se transfiere a un recipiente que contenga 3,0 mL de hidróxido de sodio (entre 0,1 a 1,0 N). Esta solución se calienta a 60°C durante 2 horas.

#### 8.3.1.3. Criterios de aceptación (influencia de la matriz).

Se evaluará el efecto de la matriz y degradaciones forzadas (evaluando el porcentaje de degradación) sobre la valoración del principio activo. Se calculará la magnitud de la interferencia por porcentaje de discrepancia teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

$$\% \text{ discrepancia} = \frac{V-v}{v} \times 100 \quad (\text{Ecuación 3})$$

V: Respuesta promedio consumido de matriz enriquecida.

v: Respuesta promedio consumido de principio activo solo.

Un resultado negativo de este valor indicará que la respuesta del activo sólo es mayor a la del activo en matriz, se entenderá que la matriz influye en la valoración del activo de tal forma que disminuye la respuesta de éste (influencia negativa). Si,

por el contrario, da como resultado un valor positivo, se entenderá que la matriz influye en la valoración de tal forma que aumenta la respuesta de este (influencia positiva).

Aunque la determinación anterior da un buen panorama de la selectividad del método (frente a la presencia de la matriz) a simple vista, se optará por realizar la comparación estadística pertinente de los grupos de datos por medio de una prueba t de Student de comparación de dos medidas con grupos independientes. Para proceder a realizar esta comparación estadística, se deberá demostrar dos condiciones: primero, los grupos de datos provienen de una distribución normal y segundo, la homogeneidad de las varianzas de los grupos.

#### **8.3.1.4. Demostración de la normalidad de la distribución muestral. Prueba de Shapiro-Wilk.**

Se plantean dos hipótesis, una nula ( $H_0$ ) y otra alterna ( $H_1$ ).

$H_0$ : La variable aleatoria "X", (donde x corresponde a concentración, volumen, absorbancia, etc.) no sigue la distribución normal.

$H_1$ : La variable aleatoria "X", (donde x corresponde a concentración, volumen, absorbancia, etc.) sigue la distribución normal.

Si  $W_{exp} > W_{teórico}$  ( $\alpha: 0,05$ ;  $j: n/2$ ), entonces se rechaza la hipótesis nula. Por lo tanto, se concluye que con una confianza de 95% que la variable "X", (donde X corresponde a concentración, volumen, absorbancia, etc.) se distribuye normalmente. En caso de obtener datos que no sigan una distribución normal, se deben buscar mecanismos estadísticos para normalizarlos. Aun así, la prueba t student es lo suficientemente robusta y se puede hacer con datos que no sigan la distribución normal. Valor teórico de W.

$W_{exp}$  se calcula de la siguiente forma:

Inicialmente, se ordenan los datos para cada serie de datos de menor a mayor. Luego, se calculan las diferencias entre los datos (8-1, 7-2, 6-3 y 5-4). los resultados de estas diferencias se multiplican por los coeficientes del estadístico W de Shapiro-Wilk (Anexo A). j es proporcional a n/2. En este caso, que usamos ocho datos (n), j tiene un valor de cuatro. Una vez multiplicados y obtenidos los valores, estos se suman.

Se calcula el valor  $W_{exp}$  teniendo en cuenta la siguiente ecuación

$$W_{exp} = \frac{(\text{suma de restas corregidas})^2}{(n-1)S^2} \quad (\text{Ecuación 4})$$

#### **8.3.1.5. Determinación de la homogeneidad de varianzas por la prueba F de Fisher.**

La comparación entre varianzas se realiza por medio de una prueba F de Fisher, donde se plantean dos hipótesis, una nula ( $H_0$ ) y otra alterna ( $H_1$ ).

$$H_0: S_1^2 = S_2^2$$

$$H_1: S_1^2 \neq S_2^2$$

Si  $F_{exp} < F_{Teórico}$  ( $\alpha: 0,05$ ; g.l.d: n-1; g.l.n; n-1). Se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. Valor crítico F (Anexo F). Por lo tanto, las varianzas no son significativamente diferentes entre sí. El  $F_{exp}$  se calcula con:

$$F_{exp} = \frac{S_{max}^2}{S_{min}^2} \quad (\text{Ecuación 5})$$

#### **8.3.1.6. Prueba t Student de comparación de dos medias con grupos diferentes.**

Se plantea la hipótesis nula ( $H_0$ ) y alternativa ( $H_1$ ).

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Si  $t_{exp} < t_{eórico}$  ( $\alpha/2: 0,025$ ; g.l.: n+m-2) Se concluye que no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, las medias no son significativamente diferentes entre sí.

Con

$$t_{exp} = \frac{|\underline{X} - \underline{Y}|}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad (\text{Ecuación 6})$$

Para el caso, en el que las varianzas sean desiguales. El test, para dos muestras independientes se basa en el estadístico.

$$t_{exp} = \frac{|\underline{X} - \underline{Y}|}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Con los grados de libertad, que se determinan a partir de la ecuación 8.

$$gl = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{1}{(n_1-1)} \left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2 + \frac{1}{(n_2-1)} \left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2} \quad (\text{Ecuación 8})$$

Si el valor  $t_{exp}$  es menor al valor crítico de tablas con  $\alpha=0,05$  y grados de libertad calculados, se acepta la hipótesis nula. Por lo tanto, se deduce que los promedios no son estadísticamente diferentes.

Si el estadístico da como resultado que los promedios son estadísticamente diferentes, se decide no rechazar el cumplimiento de la prueba. Se estudia la magnitud de la desigualdad y su intervalo de confianza. Esta evaluación se realiza teniendo en cuenta los siguientes pasos:

Diferencia entre medias.

$$D = |\underline{X} - \underline{Y}| \quad (\text{Ecuación 9})$$

Error estándar combinado.

A varianzas iguales.

$$S_p^2 = \frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2} \quad (\text{Ecuación 10})$$

$$EE = \sqrt{\frac{S_p^2}{n_1} + \frac{S_p^2}{n_2}} \quad (\text{Ecuación 11})$$

A varianzas desiguales.

$$EE = \sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}} \quad (\text{Ecuación 12})$$

Estadístico t Student.

$t_{\text{teórico}}$  = valor crítico tabulado t Student con  $\alpha=0,05$  y g.l. según la homogeneidad de varianzas

Intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre medias.

$$IC = D \pm (t \times EE) \quad (\text{Ecuación 13})$$

Una vez obtenido este intervalo de confianza, se concluye con base al resultado de la suma del intervalo  $[D + (t \times EE)]$ . Este valor, es el sesgo máximo posible, el cual representa una concentración. Esta concentración, es comparada con la concentración esperada de activo en muestra por un cociente.

$$\text{Cociente de aceptación} = \frac{\text{concentración sesgada}}{\text{concentración esperada de activo}} \quad (\text{Ecuación 14})$$

El valor obtenido, se debe comprar con los límites de aceptación del activo en el producto. Si el valor es muy alto, se debe buscar una adaptación al método bajo evaluación o una técnica que permita diferenciar la valoración del activo sobre la matriz. Si el valor no se considera alto se concluirá que se puede usar el método siempre y cuando se tenga en cuenta que se debe hacer una evaluación rigurosa en caso de obtener resultados cercanos a los intervalos de aceptación.

Ejemplos:

- Valor de cociente igual a 1,0% sobre una valoración con límites de aceptación de 98,0% - 102,0%. Se decide rechazar la prueba debido a que el sesgo es muy grande con respecto a los límites de aceptación.
- Valor de cociente igual a 1,0% sobre una valoración con límites de aceptación de 90,0% - 110,0%. Se decide aceptar la prueba debido a que el sesgo es muy bajo con respecto a los límites de aceptación. Sin embargo, se debe evaluar los resultados cercanos a los límites. Por ejemplo, un resultado de valoración de 91% debe ser evaluado.

El formato F1 del presente SOP es una hoja de cálculo la cual se encuentra formulada para evaluar este parámetro. Los valores de respuesta de activo solo y activo en matriz se introducen en la pestaña “SELECTIVIDAD INF DE LA MATRIZ” en las casillas de color rojo y luego se presiona ctrl+f para acomodar los datos y realizar la prueba de comparación de medias automáticamente.

### 8.3.1.7. Criterios de aceptación (degradaciones forzadas).

Se evaluaron los siguientes aspectos:

**Pureza espectral** (en HPLC): no debe presentar interferencias sobre la señal de interés, esto se comprueba mediante los siguientes parámetros<sup>18</sup>.

**Tabla 7.** Estudio de pureza espectral.

| Parámetro              | Criterio de aceptación   |
|------------------------|--|
| Peak Purity Match      | >950   |
| %RSD Peak Purity Match | Inferior a 2%  |
| Peak Purity Index      | Indica la longitud de onda a la cual el área del pico es simétrica (informativo) |
| %RSD Peak Purity Index | Inferior a 2%  |

Fuente: Fabrifarma S.A.

### 8.3.1.8. Porcentaje de degradación.

Se calcula la concentración de cada muestra del ensayo y se determinó el porcentaje degradado teniendo en cuenta la siguiente ecuación.

A: Concentración del activo en muestra sin degradar.

B: Concentración del activo en muestra degradada.

$$\%degradación = \frac{A-B}{A} \times 100\% \quad (\text{Ecuación15})$$

Este valor indicó la susceptibilidad del principio activo a cada condición forzada. Por lo tanto, da conocimiento sobre que condición no debe ser expuesta la muestra durante su preparación.

Un resultado positivo de este valor, indico que la concentración del activo en la muestra sin degradar es mayor a la del activo en muestra expuesta a una degradación forzada. Por lo tanto, se describe que la condición forzada afecta el

activo en la muestra disminuyendo su concentración.

Un resultado negativo, se daría a entender que la muestra sin degradar posee una concentración menor a la muestra bajo la condición de degradación. por lo que se podría asumir que el activo en muestra degradada posee alguna interferencia que aumenta su respuesta y, por lo tanto, aumenta la concentración del activo. Sin embargo, esto se estudió a profundidad, ya que, se esperaba que los análisis tuvieran una variabilidad normal en el resultado, por ejemplo:

Se realizó el análisis de degradaciones forzadas por HPLC para acetaminofén en acetaminofén 500 mg tabletas. El resultado promedio de las muestras sin degradar es de 101,45% (n=3, s=0,55%) y el resultado promedio de las muestras degradadas en una condición ácida es de 101,89%. Siguiendo la fórmula de porcentaje de degradación se tendría un valor de -0,43%. El resultado podría ser debido a la variabilidad normal de los resultados. En este punto, se optó por realizar la comparación de los resultados estadísticamente. Esta comparación se puede realizar por el intervalo de confianza de la concentración de la muestra sin degradar.

$$\text{Intervalo de confianza} = \underline{X} \pm \left( \frac{t_{\text{teórico}(\alpha=0,05, n-1)} * S}{\sqrt{n}} \right) \quad (\text{Ecuación 16})$$

Para el ejemplo propuesto, la concentración promedio es 101,45%,  $t_{\text{teórico}}(0,05; n-1)$  es 4,3027 n es igual a 3 y S es 0,35%. Se obtendría como resultado:

$$\text{Intervalo de confianza} = 101,45\% \pm 0,87\%$$

Se concluye que, el valor 101,89% está dentro de la variabilidad normal de los resultados otorgados por el método ya que, el valor máximo que puede tomar la concentración es de 102,32%. En caso de estar fuera del resultado la degradación se puede realizar la degradación con una condición menos agresiva (disminuyendo la concentración de las soluciones de degradación) u optimizar el método con el fin de evitar este resultado.

### **8.3.2. Linealidad y Rango.**

Es la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, dentro de un intervalo determinado. Dicha proporcionalidad puede ser directa o mediante tratamiento matemático de los datos. Para determinar la linealidad en un rango de concentraciones se realizan las pruebas ANOVA y falta de ajuste.

#### **8.3.2.1. Determinación.**

Se realizaron 3 preparaciones (con muestra) de cada nivel de concentración, en una curva de 5 niveles de concentración para un total de 15 determinaciones.

- Para validación de métodos de análisis de materias primas o productos terminados el rango se establece según los criterios de aceptación del activo en la muestra. se tomó al menos 10% por encima y por debajo de estos de tal forma que la distribución del rango sea uniforme.
- 50% a 150% del criterio de aceptación para determinación de trazas e impurezas.
- $\pm 20\%$  por encima del intervalo especificado para validación de métodos de análisis de disolución (Ej.: si el criterio de un producto de liberación inmediata es no menor a Q, el intervalo validado sería de Q-20% a la cantidad máxima esperada en la disolución (100%) 100%+20%).
- 70% a 130% de la concentración de prueba en uniformidad de contenido, a no ser que se justifique un intervalo más amplio o más apropiado, el analista de validaciones debe basarse en estos para ejecutar el parámetro de validación.

Los datos se deberán graficar como “respuesta” (en el eje Y de coordenadas) vs “concentración” (en el eje X de coordenadas), y realizar inicialmente un ajuste de mínimos cuadrados, para obtener una ecuación del tipo.

$$Y = m X + b$$

(Ecuación 17)

Dónde:

Y= la respuesta obtenida del ensayo (volumen, absorbancia, área, altura, etc.).

X= la concentración del analito.

m= el valor de la pendiente de la ecuación.

b= el intercepto con el eje y/o termino independiente de la ecuación.

Necesariamente, todos los métodos analíticos son lineales, por eso, se deberá hacer la representación gráfica de los resultados obtenidos, para realizar una interpretación visual del comportamiento del método analítico. En el caso que se detecte un comportamiento no lineal, conviene utilizar algún tratamiento matemático para determinar la relación entre la respuesta del ensayo y la concentración de analito como el uso de la regresión curvilínea o un ajuste exponencial o polinómico (esto lógicamente modifica el cálculo que el método requiere para el cálculo de la concentración). En una regresión lineal el valor del coeficiente de correlación (r) indica la relación entre los valores de los ejes, si r es cercano a 1 se dice que la concordancia entre los valores es estrecha. Aun así, Valores muy próximos a 1 no necesariamente deben tomarse como indicadores de linealidad. Debido a esto, se comprueba la linealidad por test complementarios como lo son las pruebas t Student y el análisis de varianza ANOVA, el analista de validaciones decide por cuál de estas dos evalúa la linealidad.

#### **8.3.2.2.Criterio de aceptación (coeficiente de correlación).**

El coeficiente de correlación refleja el grado de relación o ligación entre las variables "x" (concentración) - "y" (respuesta). Se determina si la correlación entre ambas variables es significativa mediante la siguiente prueba:

Un valor mayor o igual a 0,990 para el coeficiente de correlación indica una ligación entre las variables. Adicionalmente se realiza el estadístico correspondiente para establecer si la correlación es significativa (se puede realizar cualquiera de estas dos evaluaciones estadísticas).

H<sub>0</sub>: No existe correlación significativa entre la concentración y la respuesta.

H<sub>1</sub>: La correlación entre la concentración y la respuesta es significativa.

Si  $t_{exp} > t_{teórico}$  ( $\alpha: 0,05$ ; g.l:  $n-2$ ) entonces, se concluye que: existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, la correlación entre la concentración y la respuesta es significativa. El  $t_{exp}$  se determina con:

$$t_{exp} = \frac{|r|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (\text{Ecuación 18})$$

### 8.3.2.3. Criterio de aceptación (ANOVA y falta de ajuste).

$$b_1 = \frac{\text{covarianza}(x,y)}{S_x^2} \quad (\text{Ecuación 19})$$

$$b_0 = \underline{Y} - b_1 \underline{X} \quad (\text{Ecuación 20})$$

$$\hat{Y}_i = \underline{Y} + b_1(X_i - \underline{X}) \quad (\text{Ecuación 21})$$

Ecuación básica del análisis de la varianza.

$$\sum_{i=1}^n (Y_i - \underline{Y})^2 = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 + \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \underline{Y})^2 \quad (\text{Ecuación 22})$$

$$SC_{total} = SC_{Exp} + SC_{Reg} \quad (\text{Ecuación 23})$$

$SC_{total}$  = suma de cuadrados total

$SC_{Exp}$  = cálculo del error experimental

$SC_{Reg}$  = suma de cuadrados de la regresión

$SC_{Res}$  = Variación residual debida al error experimental dentro de los grupos más la variación debida al ajuste.

$$SC_{Res} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \underline{Y}_i)^2 + \sum_{i=1}^n (\underline{Y}_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (\text{Ecuación 24})$$

**Tabla 8.** Análisis de la varianza y falta de ajuste.

| Fuentes de variación | Sumas de cuadrados                                      | Grados de libertad | Cuadrados medios                   | F <sub>exp</sub>                |
|----------------------|---|--------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Regresión            | $SC_{Reg} = \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - \underline{Y})^2$ | 1                  | $V_{Reg} = \frac{SC_{Reg}}{1}$     | $F_1 = \frac{V_{Reg}}{V_{Res}}$ |
| Residual             | $SC_{Res} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2$           | n-2                | $V_{Res} = \frac{SC_{Res}}{n-2}$   |                                 |
| Falta de ajuste      | $SC_{FA} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2$            | k-2                | $V_{FA} = \frac{SC_{FA}}{k-2}$     | $F_2 = \frac{V_{FA}}{V_{Exp}}$  |
| Error experimental   | $SC_{Exp} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \underline{Y}_i)^2$     | n-k                | $V_{Exp} = \frac{SC_{Exp}}{(n-k)}$ |                                 |
| Error total          | $SC_{total} = \sum_{i=1}^n (Y_i - \underline{Y})^2$     | n-1                | $V_{total} = \frac{SCT}{(n-1)}$    |                                 |

Nota: Donde k es el número de niveles de concentración y n es el número total de datos.

**- ANOVA**

Se plantean dos hipótesis, una nula y la otra alterna

H<sub>0</sub>: La pendiente no es distinta de cero.

H<sub>1</sub>: La pendiente es distinta de cero.

**Si  $F_{1\text{Exp}} > F_{1\text{tablas}}$  o  $\text{Valor-p} > 0,05$**

Si se cumple la anterior formulación, se rechazaría la hipótesis nula de la no linealidad. Por lo tanto, se concluiría que la pendiente es significativamente distinta de cero, con un nivel de confianza del 95%. Donde,  $F_{1\text{Exp}}$  pertenece al valor crítico de F (P=0,05) con número de grados de libertad del numerador de 1 y número de grados de libertad del denominador de n-2 (Véase tabla de distribución F de Fischer de dos colas y p=0,05 en el anexo 1 del presente SOP)

**- Falta de ajuste.**

H<sub>0</sub>: No hay falta de ajuste.

H<sub>1</sub>: Hay falta de ajuste.

**Si  $F_{2, \text{Exp}} < F_{2, \text{tablas}}$  o  $\text{Valor-p} > 0,05$**

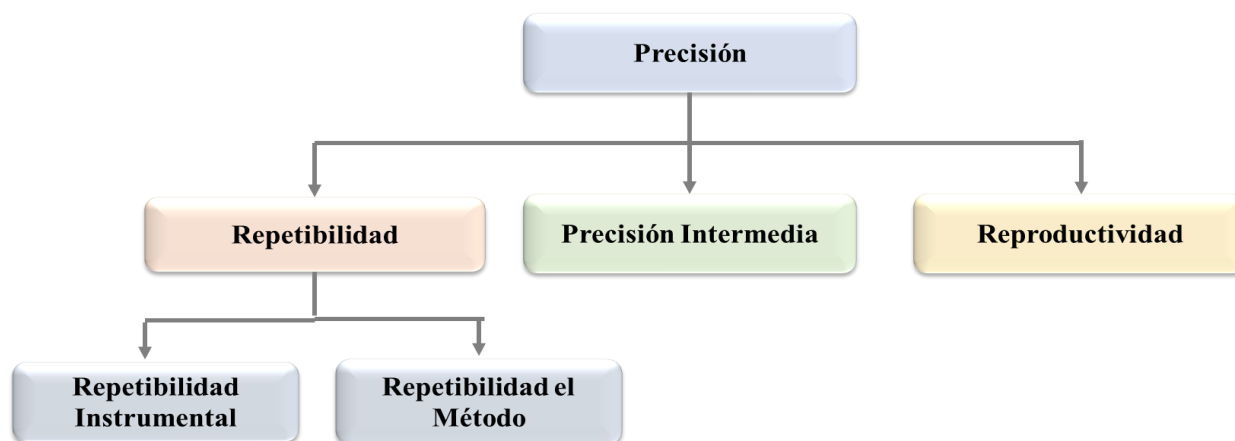
Se acepta la hipótesis nula. Por lo tanto, se concluye que con una confianza de 95% que los datos se ajustan adecuadamente al modelo lineal. Donde,  $F_{2, \text{Exp}}$  pertenece

al valor crítico de F ( $P=0,05$ ) con número de grados de libertad del numerador de  $k-2$  y número de grados de libertad del denominador de  $n-k$  (véase tabla de distribución F de Fischer ( $P=0,05$ ) en el anexo A del presente SOP).

### 8.3.3. Precisión.

La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia entre resultados independientes de determinaciones simultáneas del ensayo analítico sobre una muestra homogénea. La precisión engloba diferentes tipos de estudios como se aprecia en la figura 2.

**Figura 2.** Parámetros estudiados en la precisión.



Fuente: Documento estándar SOP Fabrifarma S.A.

#### 8.3.3.1. Repetibilidad instrumental.

Evalúa la variabilidad debida únicamente al instrumento, realizando lecturas simultáneas de una misma preparación, por ejemplo, varias inyecciones (5-10) en cromatografía líquida de un mismo vial, varias lecturas (5-10) de una misma muestra en ultravioleta visible.

#### 8.3.3.2. Repetibilidad del método.

Evalúa la variabilidad debida al método; se determina sobre una serie de preparaciones de una muestra analizada independientemente (6 preparaciones).

#### **8.3.3.3.Precisión intermedia.**

Se evalúa la variabilidad debida al método efectuando una serie de preparaciones de una muestra analizadas independientemente (6 preparaciones de muestra) en un mismo laboratorio, en condiciones operativas diferentes tales como: analista, día y equipos.

#### **8.3.3.4.Reproducibilidad.**

La reproducibilidad se ocupa de medir el grado de concordancia entre los resultados de una serie de ensayos individuales obtenidos sobre la misma muestra con el mismo método, pero en diferentes laboratorios.

**Tabla 9.** Análisis estadísticos y criterios de aceptación para la determinación de la precisión.

| Análisis estadístico      | Criterio de aceptación   |
|---------------------------|--|
| Repetibilidad del sistema | Coeficiente de variación determinado por la técnica de análisis y la concentración del analito, por ejemplo, en HPLC para análisis de contenido se acepta un valor máximo de 2,0%.   |
| Repetibilidad del método  | Intervalo de concentraciones para cada grupo de datos (analista 1 y analista 2)<br>$IC = \bar{X} \pm [t_{teórico} (\alpha: 0,05; gl: n-1) * \left(\frac{S}{\sqrt{n}}\right)]$  |
| Precisión intermedia      | <p>Comparación de varianzas</p> <p><math>H_0: S_1^2 = S_2^2</math><br/> <math>H_1: S_1^2 \neq S_2^2</math></p> <p>Donde <math>S_1^2</math> y <math>S_2^2</math> son las varianzas muestrales.</p> <p>Si<br/> <math>F_{exp} &lt; T_{eórico} (\alpha: 0,05; g.l.d: n-1; g.l.n: n-1)</math><br/> Entonces,<br/> Se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, las varianzas no son significativamente diferentes entre sí.</p> <p>Con</p> $F_{exp} = \frac{S_{max}^2}{S_{min}^2}$ <p>Comparación entre medias</p> <p><math>H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0</math><br/> <math>H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0</math></p> <p>Si<br/> <math>t_{exp} &lt; t_{eórico} (\alpha/2: 0,025; g.l: n+m-2)</math><br/> Entonces,<br/> Se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, las medias no son significativamente diferentes entre sí.</p> <p>Con</p> $t_{exp} = \frac{ \mu_1 - \mu_2 }{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$ |

Fuente: UNODC<sup>15</sup>.

Para el caso, en el que las varianzas sean desiguales. El test para dos muestras independientes se basa en el estadístico.

$$t_{exp} = \frac{|\bar{X} - \bar{Y}|}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

(Ecuación 25)

Con los siguientes grados de libertad:

$$gl = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{1}{(n_1-1)}\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2 + \frac{1}{(n_2-1)}\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2} \quad (\text{Ecuación 26})$$

Si el valor  $t_{\text{exp}}$  es menor al valor crítico de tablas con  $\alpha=0,05$  y grados de libertad calculados, se acepta la hipótesis nula. Por lo tanto, se deduce que los promedios no son estadísticamente diferentes.

#### 8.3.4. Exactitud.

La exactitud de un procedimiento analítico es expresada, mediante la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como verdadero o de referencia y el valor experimental encontrado. Para determinar la exactitud del método analítico FRABRIFARMA S.A. usa un mínimo de nueve determinaciones sobre tres concentraciones que cubren el intervalo sobre el cual se está realizando la validación (preparación por triplicado de tres concentraciones).

- Para validación de métodos de análisis de materias primas o productos terminados el rango se establece según los criterios de aceptación del activo en la muestra. se toma al menos 10% por encima y por debajo de estos de tal forma que la distribución del rango sea uniforme.
- 50% a 150% del criterio de aceptación para determinación de trazas e impurezas.
- $\pm 20\%$  por encima del intervalo especificado para validación de métodos de análisis de disolución (Ej.: si el criterio de un producto de liberación inmediata es no menor a Q, el intervalo validado sería de Q-20% a la cantidad máxima esperada en la disolución (100%) 100%+20%).
- 70% a 130% de la concentración de prueba en uniformidad de contenido.

A no ser que se justifique un intervalo más amplio, o más apropiado, el analista de validaciones debe basarse en estos para ejecutar el parámetro de validación. La exactitud del método se puede evaluar por medio de dos procedimientos.

#### **8.3.4.1. Método de matriz cargada.**

Este método es utilizado cuando la composición de la muestra es bien conocida y se puede emular. Aquí, se prepara una muestra con todos los excipientes sin incluir el activo (matriz). Luego, a una cantidad de matriz no variable, se le adiciona una cantidad conocida de activo por adición de estándar de referencia.

Por ejemplo, una metodología de análisis de contenido a validar describe que la muestra se prepara tomando 5 g de crema y se lleva a un balón de 100 mL para obtener una concentración de 1,0 mg/mL. La evaluación del parámetro de exactitud en la validación de contenido establece que debe ser en un rango del 80% al 120% distribuido en tres niveles de concentración. En este punto se deben usar valores no variables como la cantidad de matriz que será 5 g para cada nivel de concentración y el volumen final de preparación el cual es 100 mL. Por lo tanto, para el 80% de la concentración, se prepara tomando 5 g de matriz en un balón de 100 mL y una cantidad de estándar que en el volumen preestablecido arroje una concentración de 0,8mg/mL, de igual forma se preparan las concentraciones al 100% y al 120%. Estas preparaciones se valoran y se evalúa la concentración experimental con respecto a la concentración teórica (esperada).

#### **8.3.4.2. Método de adición de estándar.**

Este método, se emplea cuando la muestra no es bien conocida, por ejemplo, análisis de hierro en carne de res (es imposible preparar la matriz de esta muestra).

En FABRIFARMA S.A. los métodos de disolución requieren de este análisis; evaluar la exactitud de las disoluciones por el método de matriz cargada, implicaría realizar la compresión de tabletas con cantidades conocidas de estándar para

posteriormente realizar la disolución sobre ellas. Con el fin de solucionar este problema analítico se plantea adicionar cantidades conocidas a muestra para posteriormente evaluar su recuperación, por ejemplo:

Se realiza una disolución a 900 mL de acetaminofén tabletas; el método describe que la concentración en el vaso de disolución es de 0,56 mg/mL y la concentración de análisis es de 0,0112 mg/mL (resultante de tomar una alícuota de la disolución en el vaso de disolución de 1,0 mL y llevarla a un balón de 50 mL). la evaluación de la exactitud de este método se realiza de la siguiente forma:

Inicialmente se hace la disolución de una tableta en un único vaso de disolución. a partir de esta disolución, se preparan 3 muestras y se valoran con el método a validar. Luego se toma 1 mL de la preparación del único vaso y se dispensa a un balón volumétrico de 50 mL y este procedimiento se repite ocho veces más en balones individuales. A tres balones se les adiciona individualmente estándar de tal forma que la preparación quede a la concentración del activo al 80% (0,00896 mg/mL). este procedimiento se realiza para las concentraciones del 100% y el 120%. Luego, al realizar el análisis se obtienen los siguientes resultados.

**Tabla 10.** Ejemplo de la determinación de la exactitud por el método de adición de estándar.

| Muestra             | Muestra de vaso sin adición de estándar | Muestra de vaso con estándar al 80% | Muestra de vaso con estándar al 100% | Muestra de vaso con estándar al 120% |
|---------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1                   | 22,98                                   | 41,31                               | 46,00                                | 50,56                                |
| 2                   | 22,88                                   | 41,35                               | 45,97                                | 50,44                                |
| 3                   | 23,00                                   | 41,33                               | 45,98                                | 50,63                                |
| Promedio            | 22,96                                   | 41,33                               | 45,98                                | 50,55                                |
| Desviación estándar | 0,06                                    | 0,02                                | 0,01                                 | 0,10                                 |
| %RSD                | 0,28%                                   | 0,05%                               | 0,03%                                | 0,19%                                |

Fuente: Fabrifarma S.A.

A cada valor de área correspondiente a la muestra de vaso con estándar, se le resta el área promedio de la muestra de vaso sin adición de estándar y el área resultante

se utiliza para calcular la concentración experimental frente a un estándar de referencia. El porcentaje de recuperación se calcula de la siguiente forma:

$$\%R = \frac{\text{valor experimental}}{\text{valor teórico}} * 100 \quad (\text{Ecuación 27})$$

### 8.3.4.3. Criterios de aceptación.

**Tabla 11.** Análisis estadísticos y criterios de aceptación para la determinación de la exactitud.

| Análisis estadístico                       | Criterio de aceptación  |
|--|---|
| Prueba t Student<br>(Test de recuperación) | <p>H<sub>0</sub>: La recuperación media no es significativamente diferente del 100%.<br/>                     H<sub>1</sub>: La recuperación media difiere significativamente del 100%.<br/>                     Si<br/> <math>t_{exp} &lt; t_{teórico} (\alpha:0,05; g.l: n-1)</math><br/>                     Entonces, se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, la recuperación no es significativamente diferente del 100%. El método lo podemos considerar exacto.<br/>                     Con</p> $t_{exp} = \frac{ 100 - \%R  * \sqrt{n}}{CV}$  |
| Test G de Cochran                          | <p>H<sub>0</sub>: Las varianzas no son significativamente diferentes.<br/>                     H<sub>1</sub>: Las varianzas son significativamente diferentes.<br/>                     Si<br/> <math>G_{exp} &lt; G_{teórico} (\alpha:0,05; k, n)</math><br/>                     k= número de grupos<br/>                     n= número de determinaciones por grupo<br/>                     Entonces, se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, la recuperación no es significativamente diferente del 100%, por lo tanto, las varianzas no son significativamente diferentes, el factor concentración no influye en la variabilidad de los resultados<br/>                     Con</p> $G_{exp} = \frac{\text{Varianza máxima}}{\sum \text{Varianzas}}$ |

Fuente: Fuente: Fabrifarma S.A.

La exactitud se puede evaluar también por medio de la relación lineal entre las concentraciones estimadas y reales. El intervalo de confianza para la pendiente está comprendido dentro de un intervalo alrededor de 1,0 o alternativamente, que el valor de la pendiente sea cercano a 1,0.

En el caso de que, mediante la prueba descrita se encuentre no aceptable la exactitud del método, se deberá realizar una evaluación confirmatoria en la que

además se pueda identificar el tipo de error que se presenta; la evaluación corresponde al análisis estadístico “límites de confianza de la pendiente y el intercepto en la regresión lineal”. El análisis de la pendiente y el intercepto están basados en la evaluación de las desviaciones estándar de los mismos.

En una recta del tipo:

$$Y = (m * X) + b \quad \text{(Ecuación 28)}$$

Mediante el cálculo del error de la pendiente ( $S_a$ ) y el error del intercepto ( $S_b$ ), se puede llegar a sus intervalos de confianza.

**Tabla 12.** Análisis de los intervalos de confianza para la determinación de la exactitud.

| Análisis estadístico                   | Criterio de aceptación   |
|--|--|
| Intervalo de confianza de la pendiente | $m \pm [S_m * t_{\text{teórico}} (\alpha:0,05; g.I: n-2)]$<br>Si el límite incluye el cero, se concluye, que el método analítico presenta sesgo.<br>Si el límite no incluye el cero, se concluye, que el método analítico no presenta sesgo. |
| Intervalo de confianza del intercepto  | $b \pm [S_b * t_{\text{teórico}} (\alpha:0,05; g.I: n-2)]$<br>Si el límite incluye el cero, se concluye, que el método analítico no tiene sesgo.<br>Si el límite no incluye el cero, se concluye, que el método analítico presenta sesgo.    |

Fuente: Fabrifarma S.A.

Nota: (Véase tabla de distribución t de Student de dos colas y  $p=0,05$  en el anexo 1 del presente SOP).

Para evaluar la exactitud de los métodos de análisis de trazas se utilizan los criterios de aceptación descritos en el numeral 3.5.

### 8.3.5. Límite de Detección y Límite de Cuantificación.

Límite de Detección (LOD): Es la menor concentración de analito en una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones experimentales establecidas.

Límite de Cuantificación (LOQ): Es la menor concentración o cantidad de analito de una muestra que puede ser determinada con aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas.

Los parámetros de LOD y LOQ se pueden determinar mediante dos métodos:

#### 8.3.5.1. Para métodos basados en el análisis de la concentración.

Inicialmente se prepara una curva de calibración a bajas concentraciones lo suficientemente bajas (por debajo del valor que se desea validar) para tener una buena estimación, pero lo suficientemente concentrada para obtener una buena respuesta. Una vez preparada esta curva de calibración con muestra, se grafican los valores de concentración vs respuesta. A esta, se le realiza una estimación lineal con el fin de obtener valores de pendiente, error residual, intercepto, etc. Con los valores obtenidos de esta representación, se calculan los límites de detección y cuantificación.

$$LOD = (t_{1-\alpha:n-2} + t_{1-\beta:n-2}) \times \frac{s}{m} \times \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} \quad (\text{Ecuación 29})$$

$$LOQ = (10) \times \frac{s}{m} \times \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}} \quad (\text{Ecuación 30})$$

Dónde:

LOD: Límite de detección.

LOQ: Límite de cuantificación.

$t_{1-\alpha:n-2}$ : Percentil de una distribución t central con un área de  $1-\alpha$  a la izquierda y (n-2) grados de libertad.

$t_{1-\beta:n-2}$ : Percentil de una distribución t central con un área de  $1-\beta$  a la izquierda y (n-2) grados de libertad.

S: Error estándar residual.

$\bar{X}^2$ : Concentración promedio cuadrada.

m: Pendiente.

n: número de observaciones usadas en el análisis de regresión, 6.

$X_i$ : valor de concentración usado para determinar la regresión.

Una vez obtenidos los valores de los límites, estos deberán ser comprobados; se comprueban preparando y cuantificando 6 veces placebo + estándar a las concentraciones del LOD y el LOQ (estas preparaciones pueden provenir de la misma solución estándar stock). Para el LOD la señal debe ser apreciable. Para el LOQ la señal se deberá poder cuantificar con exactitud y precisión; la exactitud se evaluará por porcentaje de recuperación y dependiendo del tipo de validación (Contenido, disolución, uniformidad, trazas, etc.) se aceptan valores de recuperación comprendidos como se ve en la tabla 10.

**Tabla 13.** Valores y porcentajes de recuperación.

| % Concentración | Unidades | %Recuperación admitido |
|-----------------|----------|------------------------|
| 100             | 100%     | 98-102                 |
| >10             | 10%      | 98-102                 |
| >1              | 1%       | 97-103                 |
| >0,1            | 0,1%     | 95-105                 |
| 0,01            | 100ppm   | 90-107                 |
| 0,001           | 10 ppm   | 80-110                 |
| 0,0001          | 1 ppm    | 80-110                 |
| 0,00001         | 100 ppb  | 80-110                 |
| 0,000001        | 10 ppb   | 65-115                 |
| 0,0000001       | 1 ppb    | 40-120                 |

Fuente: Fabrifarma S.A.

Nota: la precisión se evalúa por medio del coeficiente de variación que debe ser menor o igual al 6,0%.

### **8.3.5.2. Para métodos basados en un examen visual.**

Estos límites se determinan a partir del análisis de muestras con concentraciones conocidas y decrecientes de analito (matriz con activo), estableciéndose visualmente la mínima concentración detectable. Este límite se debe confirmar mediante el análisis de un número adecuado de réplicas (6 réplicas).

### **8.3.6. Robustez.**

Es la medida de la capacidad del método para permanecer inalterado ante pequeñas pero deliberadas variaciones en ciertos parámetros, proporcionando idea de su fiabilidad o “estabilidad” durante su empleo en rutina. Es, por tanto, la capacidad del método de análisis para proporcionar resultados validos en presencia de pequeñas variaciones respecto de las condiciones descritas en el método, susceptibles de producirse durante su utilización.

Se realiza la determinación de la robustez del método analítico por medio de dos diseños factoriales.

#### **8.3.6.1. Diseño factorial de Younden-Steiner.**

Este diseño permite estudiar la influencia o el efecto resultante de la modificación de 7 factores descritos en el método mediante 8 experimentos. Se utiliza este estudio para la evaluación de la robustez en la validación de un método de análisis por HPLC (debido a que existen muchas variables susceptibles a modificación).

Los valores nominales indicados para cada factor en el método corresponden a las letras mayúsculas (A, B, C, etc), los valores alternativos o modificados están indicados por letras minúsculas (a, b, c, etc); en los 8 experimentos a realizar tiene que haber 4 parámetros en mayúsculas (valores nominales) y 4 en minúsculas (valores alternativos) no tratándose pues de evaluar un intervalo simétrico de variabilidad si no un valor concreto.

La matriz resultante es:

| Exp. | A/a | B/b | C/c | D/d | E/e | F/f | G/g | resultado |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| 1    | A   | B   | C   | D   | E   | F   | G   | s         |
| 2    | A   | B   | C   | D   | e   | f   | g   | t         |
| 3    | A   | b   | C   | d   | E   | f   | g   | u         |
| 4    | A   | b   | C   | d   | e   | F   | G   | v         |
| 5    | a   | B   | C   | d   | e   | F   | g   | w         |
| 6    | a   | B   | C   | d   | E   | f   | G   | x         |
| 7    | a   | b   | C   | D   | e   | f   | G   | y         |
| 8    | a   | b   | C   | D   | E   | F   | g   | z         |

Fuente: Fabrifarma S.A.

Para cada factor se calcula el efecto que supone utilizar el valor indicado en el método ( $V_D$ ) y el alternativo ( $V_d$ ). Dicho efecto se calcula como la media de los resultados obtenidos en los experimentos en los que se ha utilizado.

Por ejemplo, el efecto de cambiar D:

$$V_D - V_d = \frac{s+t+y+z}{4} - \frac{u+v+w+x}{4} \quad (\text{Ecuación 31})$$

Estadísticamente, la forma de decidir si la influencia de un factor es relevante consiste en comparar el valor del efecto con la expresión  $s\sqrt{2}$ , donde  $s$  es la desviación estándar obtenida del ensayo de repetibilidad del método. Las expresiones superiores en valor absoluto al resultado de esta expresión se consideran significativas.

### 8.3.6.2. Diseño factorial para la evaluación de la influencia de tres factores y sus interacciones por medio de ocho experimentos.

Este diseño, se utiliza para valoraciones las cuales posean pocos factores para variar, por ejemplo, volumetrías, uv-vis, infrarrojo, etc. Se establece una matriz para este diseño, obteniendo:

| Ensayo | Factores |   |   | Interacciones |    |    |     |
|--------|----------|---|---|---------------|----|----|-----|
|        | A        | B | C | AB            | AC | BC | ABC |
| 1      | -        | - | - | +             | +  | +  | -   |
| 2      | +        | - | - | -             | -  | +  | +   |
| 3      | -        | + | - | -             | +  | -  | +   |
| 4      | +        | + | - | +             | -  | -  | -   |
| 5      | -        | - | + | +             | -  | -  | +   |
| 6      | +        | - | + | -             | +  | -  | -   |
| 7      | -        | + | + | -             | -  | +  | -   |
| 8      | +        | + | + | +             | +  | +  | +   |

Fuente: Fabrifarma S.A.

El signo contenido en las columnas A, B y C es el correspondiente a la desviación diseñada del factor respecto a su valor nominal. La columna de interacciones son los resultados algebraicos de los signos de las columnas correspondientes (ej., interacción AB es el producto del factor A multiplicado por el factor B). Ejemplo: al pH de una solución se le asignará el factor A que según el método de análisis deberá ser 3,5 y a partir de este valor se asigna un intervalo,  $3,5 \pm 0,3$ , por lo tanto, el valor positivo en la tabla sería 3,8 y el valor negativo sería 3,2.

Se realizaron ocho ensayos como indica la matriz con lo que se obtuvieron ocho resultados para contenido de principio activo o cualquier parámetro que interese analizar: R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8. Una vez obtenidos los resultados el siguiente paso fue realizar la evaluación estadística, que evidencie cual, de los factores, o que interacción entre ellos tiene una influencia significativa. Se calcula la influencia de cada factor y las interacciones entre factores teniendo en cuenta las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 A &= 1/4(-R1+R2-R3+R4-R5+R6-R7+R8) \\
 B &= 1/4(-R1-R2+R3+R4-R5-R6+R7+R8) \\
 C &= 1/4(-R1-R2-R3-R4+R5+R6+R7+R8) \\
 AB &= 1/4(+R1-R2-R3+R4+R5-R6-R7+R8) \\
 AC &= 1/4(+R1-R2+R3-R4-R5+R6-R7+R8) \\
 BC &= 1/4(+R1+R2-R3-R4-R5-R6+R7+R8) \\
 ABC &= 1/4(-R1+R2+R3-R4+R5-R6-R7+R8)
 \end{aligned}$$

Se calcularon los intervalos de confianza de la siguiente forma. Por ejemplo, para el factor A

$$A \pm t \times \frac{S_{exp}}{\sqrt{n}} \quad (\text{Ecuación 32})$$

t= coeficiente de Student para probabilidad  $(1-(\alpha/2))$  y el número de grados de libertad de  $S_{exp}$ .

$S_{exp}$ = Desviación estándar de los resultados de los experimentos.

n= n° de experimentos.

Si el cero no se encuentra dentro del intervalo, significa que el resultado del análisis se halla influenciado por la variación del factor en cuestión.

### **8.3.6.3. Estabilidad de soluciones analíticas (estándar y muestra).**

La estabilidad de las soluciones analíticas se realiza con el fin de garantizar la integridad de las soluciones. Ya que de éstas depende la confiabilidad de los resultados. Para evaluar la estabilidad de estas soluciones, se realizar 2 preparaciones de cada solución (estándar y muestra), cuando la muestra es destructiva, se debe preparar la cantidad adecuada para el tiempo que dure el estudio. Estas soluciones, se almacenan bajo las condiciones descritas en el protocolo de validación. En el informe de validación, se referencian áreas, equipos y materiales utilizados para el almacenamiento. En el caso de HPLC, el seguimiento se realiza sobre las soluciones preparadas y sobre el vial de inyección.

Inmediatamente después de la preparación (0 horas) se realizan 3 determinaciones de cada solución y posteriormente 3 determinaciones de cada una de las soluciones en los tiempos establecidos en el protocolo de validación. Para HPLC y técnicas instrumentales, se realizan 5 determinaciones del estándar 1 (en cada tiempo de evaluación) con el fin de garantizar la aptitud del sistema. A partir de los datos obtenidos, se comparan las respuestas de las soluciones teniendo en cuenta la siguiente ecuación:

$$\text{solución 1} = \frac{\text{Respuesta promedio de la solución 1 a 12 o 24 horas}}{\text{Respuesta promedio de la solución 1 a 0 horas}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 33})$$

El estudio finaliza cuando el resultado de aplicar la ecuación sea menor a 98,0%, mayor a 102% o al terminar el tiempo estipulado para esta prueba.

### 8.3.7. Pruebas adicionales.

#### 8.3.7.1. Prueba de filtro (disoluciones).

Esta prueba se realiza con el fin de confirmar que el filtro en las pruebas de disolución no retiene parte del activo y por lo tanto no afecta la prueba. Se realizó una disolución (6 vasos) y el análisis se hace sobre las muestras filtradas con el filtro especificado en el método de disolución y sobre las muestras sin filtrar. Se comparan los resultados por medio de los siguientes test.

Comparación de varianzas

$$H_0: S_1^2 = S_2^2$$

$$H_1: S_1^2 \neq S_2^2$$

Donde  $S_1^2$  y  $S_2^2$  son las varianzas muestrales.

Si  $F_{exp} < F_{teórico}$  ( $\alpha: 0,05$ ; g.l.d:  $n-1$ ; g.l.n:  $n-1$ ), entonces se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto, las varianzas no son significativamente diferentes entre sí. Con el cálculo del  $F_{exp}$ :

$$F_{exp} = \frac{S_{max}^2}{S_{min}^2} \quad (\text{Ecuación 34})$$

Comparación entre medias:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_1: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Si  $t_{exp} < t_{teórico}$  ( $\alpha/2: 0,025$ ; g.l:  $n+m-2$ ) entonces, se concluye que: no existe suficiente evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, las medias no son significativamente diferentes entre sí.

Con el cálculo del  $t_{exp}$

$$t_{exp} = \frac{|\mu_1 - \mu_2|}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1+n_2-2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} \quad (\text{Ecuación 35})$$

Para el caso, en el que las varianzas sean desiguales. El test para dos muestras

independientes se basa en el estadístico.

$$t_{exp} = \frac{|X-Y|}{\sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (\text{Ecuación 36})$$

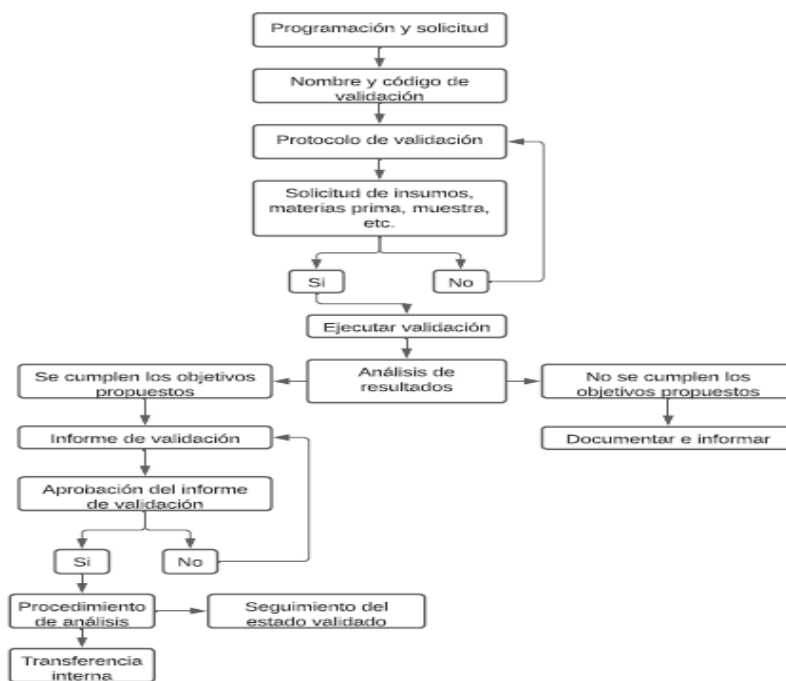
Con el cálculo de los grados de libertad:

$$gl = \frac{\left(\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{1}{(n_1-1)}\left(\frac{S_1^2}{n_1}\right)^2 + \frac{1}{(n_2-1)}\left(\frac{S_2^2}{n_2}\right)^2} \quad (\text{Ecuación 37})$$

Si el valor  $t_{exp}$  es menor al valor crítico de tablas con  $\alpha=0,05$  y grados de libertad calculados, se acepta la hipótesis nula. Por lo tanto, se deduce que los promedios no son estadísticamente diferentes. Los resultados al realizar la disolución con filtro no afectan los resultados. En caso de obtener promedios estadísticamente diferentes, se debe evaluar el uso de otro tipo de filtro.

### 8.3.8. Documentación y ejecución de la validación.

**Figura 3.** Documentación y ejecución de la validación.



Fuente: Fabrifarma S.A.

#### **8.3.8.1. Programación y solicitud.**

El jefe de estabilidades, validaciones y asuntos regulatorios en conocimiento de la necesidad inmediata o programada en el cronograma de validación (anexo 12 del SOP NT-019) solicita a un analista de validaciones la ejecución de esta a través del formato F3 “Solicitudes para validación de métodos”.

#### **8.3.8.2. Nombre y código de validación.**

El nombre de validación se asigna de la siguiente forma: *validación, revalidación, verificación o transferencia* (según corresponda) *de la metodología de análisis de contenido, disolución, uniformidad, impurezas, etc.* (según corresponda) *de nombre de principio(s) activo(s)* (nombre del activo a analizar) en nombre genérico del producto (nombre(s) de principio(s) activo(s) seguido de su cantidad en la forma farmacéutica por cada 100 mL o 100 g y finalmente, la forma farmacéutica). Por ejemplo: Validación de la metodología de análisis de contenido de Acetaminofén en Acetaminofén 500 mg/100g y Cafeína 30mg/100g tabletas. Este nombre es asignado por el analista encargado y anotado en el formato F3 del presente SOP con el cual se inició el proceso de validación, finalmente, es verificado por el jefe de estabilidades, validaciones y asuntos regulatorios. Con el nombre de la validación, el analista encargado solicita el código al asistente de documentación, éste asigna el nuevo código de acuerdo al número consecutivo del listado de técnicas validadas y el nombre asignado por el analista encargado, registrando la información en el formato F1 del SOP NT-002 “Asignación de códigos y/o consecutivos de SOP’s, de validación y calificación”. También, debe registrar este código en el formato F3 del presente SOP con el cual se inició el proceso de validación. El analista de validaciones encargado en conjunto con el jefe de estabilidades, validaciones y asuntos regulatorios actualiza el anexo 12 del SOP NT-019 “cronograma de validación y revalidación de técnicas de análisis”. Con la información registrada en el formato F3 del presente SOP con el cual se inició el proceso de validación.

### 8.3.8.3. Elaboración del protocolo de validación.

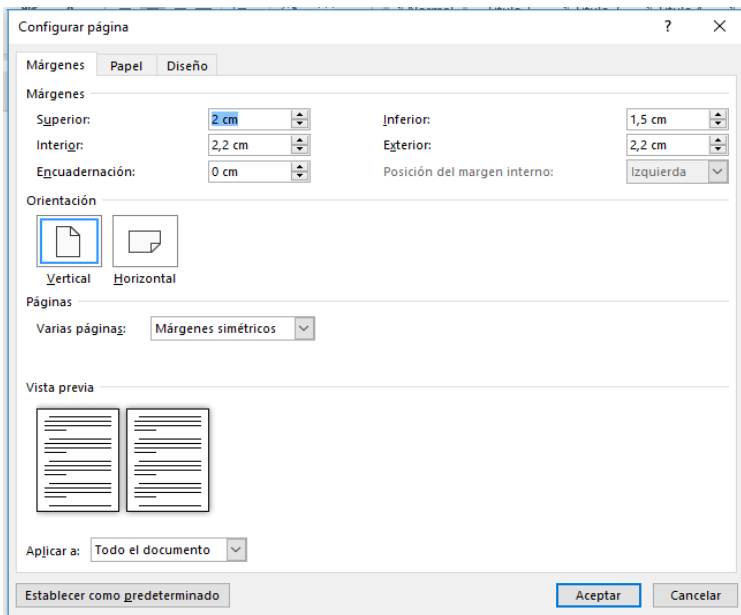
El analista de validaciones encargado, con el nombre de la validación y el código asignado, realiza el protocolo de validación, verificación, revalidación o transferencia (según corresponda).

### 8.3.8.4. Forma del protocolo e informe de validación.

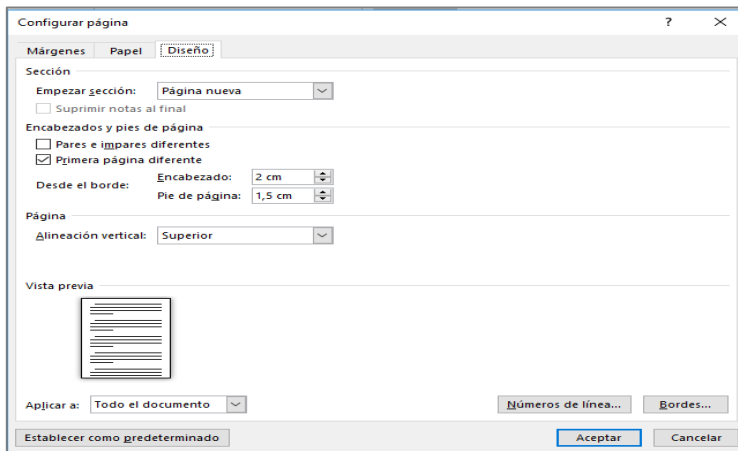
Todo el texto debe estar en tipo de letra Arial tamaño 11 y a color negro (excepto la portada), con alineación Justificada, con un espaciado entre líneas y párrafos de 1,15. Las tablas deben ocupar el ancho total del documento, cada una se debe nombrar como: tabla "x" (donde x indica el número consecutivo de tabla) y en la misma línea el nombre de la misma, además, el título de las columnas debe estar en negrita. Un ejemplo es el siguiente:

| <b>Materia Prima</b> | <b>Cantidad</b> |
|----------------------|-----------------|
| Alginato de sodio    | 2,5 g           |
| Bicarbonato de sodio | 0,5 g           |
| Agua                 | 1 L             |

Los márgenes que deben contener el protocolo y el informe (configurados en el documento de Word) son:



Con diseño de la siguiente manera:



### 8.3.8.5. Contenido del protocolo de validación.

- **Portada.**

En la parte superior debe contener:

- El logo de FABRIFARMA S.A. centrado con un tamaño de 2,8 cm de alto y 5,4 cm de ancho.
- El código de validación alineado a la derecha.

- El título del protocolo escrito como: *Protocolo de “nombre de validación asignado”*, centrado.

El final de la hoja debe contener:

- Fecha (la fecha creación del protocolo de validación).
- Nombre de la organización (FABRIFARMA S.A.), dirección y ciudad.

Toda la página debe estar en cursiva, negrita con letra Arial tamaño 11 color azul (preferido color RGB con Rojo= 31, Verde= 78 y azul= 121). Todo el contenido de la página debe estar distribuido de manera uniforme para ocupar la totalidad de esta.

- **Página de aprobación.**

Esta página debe contener dos partes: la primera, para la firma del analista quien elabora el protocolo con su respectiva fecha y la segunda, con la revisión y aprobación de cada uno de los integrantes del comité técnico de validaciones (de estas casillas se pueden eliminar o adicionar participantes). Esto, de acuerdo a la asistencia en la reunión de comité técnico de validaciones. Los espacios para firma y fecha llevarán por defecto el siguiente diseño.

| CARGO  | FIRMA | FECHA |
|--|-------|-------|
| Jefe de estabilidades, validaciones y asuntos regulatorios |       |       |

- **Tabla de contenido.**


Creada desde el ayudante de Word; en ella, se enumera la página en la que se encuentra cada uno de los aspectos importantes considerados en las validaciones. Además, en el ítem de parámetros a evaluar, debe estar registrada cada una de las pruebas que se realizan en la validación, verificación, revalidación o transferencia como título 2, por ejemplo:

## CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| 1. ASUNTO.....  | 5  |
| 2. OBJETIVO GENERAL.....                                  | 5  |
| 3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                            | 5  |
| 4. RESPONSABLES.....                                      | 7  |
| 5. ANTECEDENTES.....                                      | 7  |
| 6. INFORMACIÓN DE LA MUESTRA .....                        | 8  |
| 7. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DEL ANALITO.....            | 9  |
| 8. REQUERIMIENTOS .....                                   | 10 |
| 9. SEGURIDAD .....  | 12 |
| 10. ACTIVIDADES PREVIAS .....                             | 13 |
| 11. METODOLOGÍA A VALIDAR .....                           | 15 |
| 12. PARAMETROS A EVALUAR .....                            | 17 |
| 12.1. APTITUD DEL SISTEMA.....                            | 17 |
| 12.2. ESTABILIDAD DE SOLUCIONES ANALÍTICAS.....           | 17 |
| 12.3. SELECTIVIDAD (Influencia de la matriz).....         | 19 |
| 12.4. SELECTIVIDAD (Degradaciones forzadas).....          | 20 |
| 12.5. LINEALIDAD Y RANGO .....                            | 22 |
| 12.6. PRECISIÓN .....                                     | 23 |
| 12.7. EXACTITUD.....                                      | 24 |
| 12.8. LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN..... | 25 |
| 12.9. ROBUSTEZ.....                                       | 26 |
| 13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CRITERIOS DE ACEPTACIÓN .....  | 30 |

- **Encabezado.**

Todas las páginas a excepción de la página de portada, llevará el siguiente modelo de encabezado.

|   |   |  |
|---|---|--|
|  | rotocolo de xxx (validación, revalidación, verificación, anferencia, etc.) De la metodología de análisis de xxx contenido, uniformidad, disolución, trazas, impurezas, etc.) e xxx (principio(s) activo(s)) en xxx (nombre genérico del roducto). | Anexo 3 SOP C-017<br>Página xxx de xxx |
|---|---|--|

Nota: los anexos 2 y 3 de este SOP no llevará los datos de: edición, entrada en vigencia y próxima revisión para evitar confusiones de los datos propios del protocolo e informe (lado superior derecho), al igual que la firma y fecha de autorización de entrada en vigencia, esto hace parte del sistema documental.

- **Asunto.**

Es aquello que describe de manera breve lo que va a tratar el protocolo, es importante mencionar la técnica utilizada. Por ejemplo, Protocolo de validación de

la metodología de análisis de impurezas de Acetaminofén en Acetaminofén 500 mg tabletas por cromatografía líquida.

- **Objetivo general.**

Describe de manera general el propósito del protocolo e intención que se tiene con éste.

- **Objetivos específicos.**

Son aquellas metas específicas que se deben alcanzar para poder responder a una pregunta de investigación y que orientan la ejecución de la investigación, por lo tanto, es necesario plantearlos con respecto a la necesidad que se desea suplir.

- **Responsables.**

Se debe indicar la responsabilidad de cada parte que esté directamente relacionada con la ejecución de la validación.

- **Antecedentes.**

Presenta el método de referencia sobre el cual se hará la actividad de validación. En caso de ser un método basado en uno de referencia, se deben señalar las modificaciones realizadas sobre éste. En caso de ser un método suministrado por un tercero, se debe especificar: quien suministra el método y en que laboratorio ha sido validado.

- **Información de la muestra.**

Se describen todos los aspectos relacionados con la muestra como: forma farmacéutica, activos, propiedad terapéutica, fórmula cuali-cuantitativa, etc.

- **Propiedades fisicoquímicas del analito.**

Se describe el analito y sus propiedades fisicoquímicas (en una tabla), como

estructura, punto de fusión, solubilidad, pKa, etc. Estos datos podrían ser proporcionados por la página <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> o <https://www.drugbank.ca/>; 12 de abril del 2021.

- **Requerimientos.**

Registrar en tablas la información de equipos, materia prima, muestras, material volumétrico, estándares de referencia, etc., para llevar a cabo la ejecución de la validación.

- **Seguridad.**

Se muestra en una tabla con imágenes ilustrativas los elementos de protección personal que deben ser usados en el desarrollo de la validación. Además, se deben describir actividades las cuales representen un alto riesgo y la forma de proceder en estos casos.

- **Actividades previas.**

Se describen todas las preparaciones que se deben realizar antes de proceder con la ejecución de la validación (con el fin de no obtener interrupciones en este proceso). Además, indica la frecuencia de preparación de estándar para valoración y soluciones (cantidad de fase móvil que se debe preparar para la evaluación de cada parámetro).

- **Metodología a validar.**

Se describe el método que se desea validar; esto incluye las condiciones de análisis, la preparación de soluciones o fases móviles, la preparación de estándar (su estandarización de ser necesario), la preparación de muestras, la manera de proceder a realizar el análisis y los parámetros a tener en cuenta durante estos. También debe incluir el cálculo para la concentración de principio activo.

- **Parámetros a evaluar.**

Se describe la forma en que se va a evaluar cada parámetro. Según indicaciones del presente SOP, aquí se debe especificar CLARAMENTE la forma de preparación de cada muestra. Cada parámetro debe ser establecido de acuerdo con el tipo de validación.

Para validaciones de contenido, uniformidad y disolución; se evalúan los siguientes parámetros en el siguiente orden: selectividad, linealidad y rango, precisión, exactitud, robustez, prueba de filtro (para disoluciones) y estabilidad de soluciones. Aun así, el orden de validación puede variar conforme a lo requerido en las validaciones. En métodos de análisis de trazas, compuestos relacionados e impurezas adicionalmente se deben realizar los límites de detección y cuantificación.

Para verificación, se evalúa selectividad, precisión y estabilidad de soluciones; si el método sometido a verificación es oficial en la farmacopea estadounidense se debe revisar qué requiere cada técnica para la su verificación, por ejemplo, según el capítulo <851> de espectroscopia ultravioleta visible, se describe que la verificación de los métodos por esta técnica, como mínimo, deben evaluar selectividad, exactitud, precisión y límite de cuantificación.

En la revalidación y transferencia entre laboratorios se evalúan los parámetros de selectividad (cuando sea necesario), precisión, exactitud y estabilidad de soluciones (cuando sea necesario).

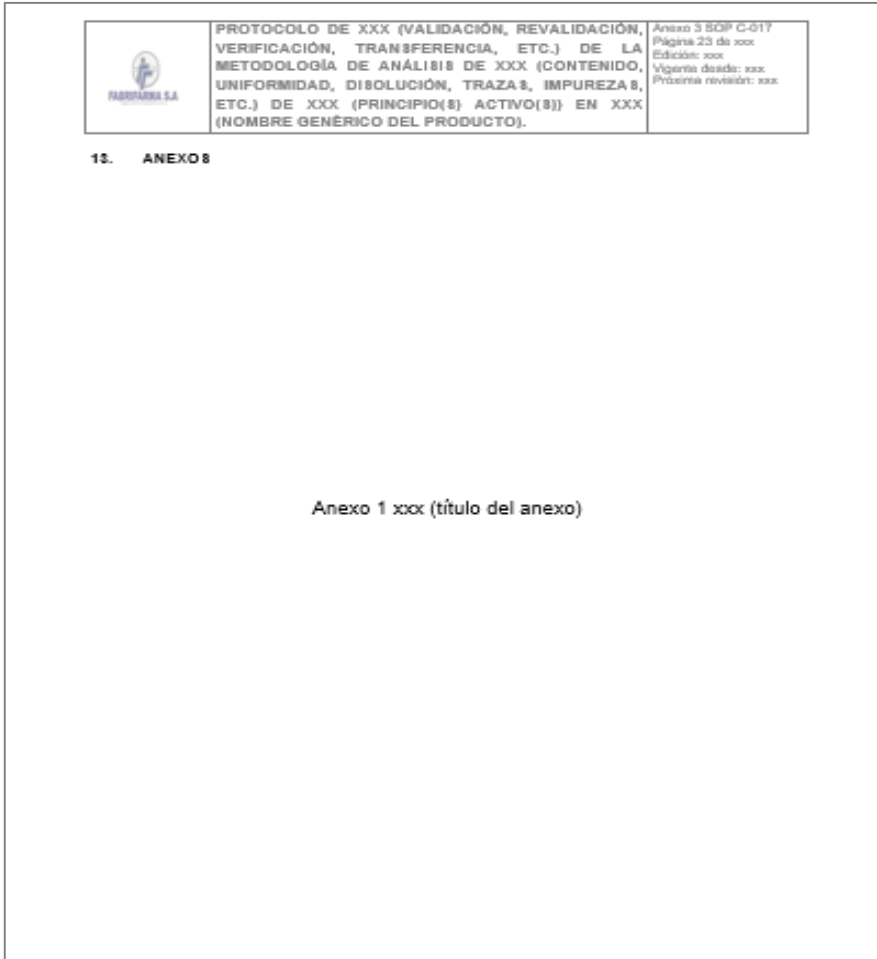
- **Análisis estadístico y criterios de aceptación.**

En el protocolo de validación se debe especificar el procedimiento estadístico para evaluar cada parámetro de validación. En tablas se detalla el parámetro evaluado, su análisis estadístico (si corresponde) y el criterio de aceptación.

Se describe de acuerdo con este procedimiento los análisis estadísticos para la evaluación de cada parámetro de validación. En tablas se detalla el parámetro evaluado, su análisis estadístico y el criterio de aceptación.

- **Anexos.**

La información adicional, no contemplada en los numerales del protocolo de validación. Se adjunta como anexo, para esto, se adiciona el numeral 13 “Anexos”. Cada anexo se adiciona con una página de separación, la cual, en el centro de esta posee solo el número de anexo seguido del título del mismo, por ejemplo:



El anexo B del presente SOP es un archivo digital para su copia como protocolo base “*protocolo de xxx (validación, revalidación, verificación, transferencia, etc.) de la metodología de análisis de xxx (contenido, uniformidad, disolución, trazas, impurezas, etc.) de xxx (principio(s) activo(s)) en xxx (nombre genérico del producto)*”.

#### **8.3.8.6. Solicitud de insumos, materias primas y muestras.**

Con el protocolo de validación el analista de validaciones encargado realiza las solicitudes de insumos (de ser necesario) por medio de un formato de requerimiento de compra (anexo 2 del SOP A-024). Solicita muestras y materias primas al jefe de control de calidad por medio del formato F3 del presente SOP con el cual se inició el proceso de validación. Cada materia prima entregada debe tener análisis completos según monografía o certificado de análisis. Se realiza la solicitud de materias prima al cliente de la validación a través de un correo electrónico junto con el protocolo de validación

#### **8.3.8.7. Aprobación del protocolo de validación.**

Cuando el analista de validaciones encargado tenga listo el protocolo de validación, debe solicitar una reunión con el comité técnico de validaciones por medio de un plan de comité técnico de validaciones (Ver manual de aseguramiento de calidad) el comité discutirá el protocolo de validación desde la parte técnica (requerimientos técnicos y de insumos) hasta la redacción y organización del mismo. En caso de no aceptarse el protocolo, el analista encargado deberá volver a realizarlo teniendo en cuenta las observaciones planteadas. Después de que el comité de validaciones apruebe el protocolo, el asistente de servicio al cliente debe enviarlo al cliente para su revisión y aprobación vía e-mail; el cliente puede dar su aprobación con una carta de autorización física o por medio de un correo electrónico.

#### **8.3.8.8. Ejecución de validación.**

Una vez suministrados los insumos, materiales, materias primas y muestras, el analista de validaciones encargado debe realizar la validación siguiendo las indicaciones del protocolo aprobado. Debe registrar todos los datos primarios en el formato F2 "Datos primarios de validación" del presente SOP.

### **8.3.9. Análisis de resultados.**

Cada vez que se ejecute un parámetro de validación, se debe hacer inmediatamente su evaluación estadística, con el objetivo de verificar si dicho este cumple con lo establecido en el protocolo de validación. Se dispone de una hoja de cálculo para realizar evaluaciones estadísticas de cada parámetro como Formato F1 “Hoja de cálculo de validaciones.

En caso de no cumplirse alguna prueba estadística o parámetro de aptitud, se realiza el informe de validación hasta donde se ejecutó y se hace entrega al cliente de la validación. En caso de necesitar de un desarrollo u optimización de método (requerida por el cliente de la validación), ejecute lo descrito en el SOP C-113 “desarrollo y optimización de metodologías de análisis”.

En caso de no cumplirse alguna prueba estadística o parámetro de aptitud, se pueden realizar ensayos con el fin de mejorar la respuesta del método con respecto al parámetro que no cumplió. Los cambios que se realicen deben ser uno a la vez y se deben anexar al protocolo de validación. Si estos cambios incluyen modificaciones en las preparaciones de muestra y estándares debe volverse a realizar el protocolo de validación. El método optimizado se socializa nuevamente al comité de validaciones en una reunión programada, evaluando el impacto que pueda tener la modificación dentro del desarrollo de la validación y sus parámetros estipulados previamente.

La información o modificación debe ser anexada al protocolo de validación como modificación en protocolo de validación. También, se adjunta el acta de comité técnico de validaciones (formato F2 “acta de comité técnico de validaciones”), en la cual se debe evidenciar que decisión toma el comité frente al tema

### **8.3.10. Informe de validación.**

El analista de validaciones encargado con las pruebas finalizadas, los datos primarios y la evaluación estadística de cada una de ellas, realiza el informe de validación, verificación, revalidación o transferencia (según corresponda).

A continuación, se enuncia el contenido del informe de validación:

#### **8.3.10.1. Portada.**

En la parte superior contiene:

- El logo de FABRIFARMA S.A. S.A. centrado con un tamaño de 2,8 cm de alto y 5,4 cm de ancho.
- El código de validación alineado a la derecha.
- El título del informe, escrito como: *Informe de “nombre de validación asignado”* centrado.

Al final de la hoja debe contener:

- Fecha (la fecha creación del informe de validación)
- Nombre de la organización (FABRIFARMA S.A. S.A.), dirección y ciudad.

Toda la página debe estar en cursiva con letra Arial tamaño 11 color azul (preferido color RGB con Rojo= 31, Verde= 78 y azul= 121). Todo el contenido de la página debe estar distribuido de manera uniforme para ocupar la totalidad de esta.

#### **8.3.10.2. Página de aprobación.**

Esta página debe contener dos partes, la primera para la firma del analista quien elabora el informe con su respectiva fecha y la segunda con la revisión y aprobación de cada uno de los integrantes del comité técnico de validaciones. De esta se pueden eliminar o adicionar participantes, esto, de acuerdo con la asistencia en la reunión de comité técnico de validaciones. Los espacios para firma y fecha llevarán por defecto el siguiente diseño.


### 8.3.10.3. Tabla de contenido.

Creada desde el ayudante de Word; en ella, se enumera la página en la que se encuentra cada uno de los aspectos importantes considerados en el informe de validaciones. Además, el ítem de parámetros a evaluar, deben estar registradas cada una de las pruebas que se realizan en la validación, verificación, revalidación o transferencia como título 2. Por ejemplo:

| CONTENIDO   |    |
|---|----|
| 1. ASUNTO.....  | 4  |
| 2. RESPONSABILIDADES.....                                     | 4  |
| 3. ALCANCE.....   | 4  |
| 4. RESUMEN DE RESULTADOS Y DESVIACIONES.....                  | 5  |
| 5. EQUIPOS E INSUMOS UTILIZADOS.....                          | 6  |
| 6. RESULTADOS.....  | 7  |
| 6.1. APTITUD DEL SISTEMA.....                                 | 7  |
| 6.2. ESPECIFICIDAD.....                                       | 8  |
| 6.3. LINEALIDAD Y RANGO.....                                  | 11 |
| 6.4. PRECISIÓN.....   | 12 |
| 6.5. EXACTITUD.....   | 15 |
| 6.6. LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.....      | 17 |
| 6.7. ROBUSTEZ.....  | 18 |
| 6.8. ESTABILIDAD DE SOLUCIÓN ESTÁNDAR Y SOLUCIÓN MUESTRA..... | 20 |
| 7. MÉTODO ANALÍTICO VALIDADO.....                             | 21 |
| 8. CONCLUSIONES.....  | 22 |
| 8.1. Selectividad.....  | 22 |
| 8.2. Linealidad y Rango.....                                  | 22 |
| 8.3. Precisión.....   | 23 |
| 8.4. Exactitud.....   | 23 |
| 8.5. Robustez.....  | 23 |
| 8.6. Estabilidad de soluciones analíticas.....                | 23 |
| 9. ANEXOS.....  | 24 |

### 8.3.10.4. Encabezado.

Todas las páginas, a excepción de la página de portada, llevarán el siguiente modelo de encabezado.

|   |   |  |
|---|---|--|
|  | Informe de xxx (validación, revalidación, verificación, transferencia, etc.) De la metodología de análisis de xxx (contenido, uniformidad, disolución, trazas, impurezas, etc.) De xxx (principio(s) activo(s)) en xxx (nombre genérico del producto) | Anexo 3 SOP<br>C-017<br>Página xxx de<br>xxx |
|---|---|--|

#### **8.3.10.5. Asunto.**

Es aquello que describe de manera breve lo que va a tratar el informe, es importante mencionar la técnica utilizada. Por ejemplo, informe de la validación de la metodología de análisis de impurezas de Acetaminofén en Acetaminofén 500 mg tabletas por cromatografía líquida.

#### **8.3.10.6. Responsables.**

Se debe indicar la responsabilidad de cada parte que este directamente relacionada con el informe de validación.

#### **8.3.10.7. Alcance.**

Se describe la cobertura de la validación del método de análisis de manera clara y detallada. Aquí, se implica el o las áreas que usaran el método validado, el objetivo del análisis en esas áreas. Además, el lugar donde se usará.

#### **8.3.10.8. Resumen de resultados.**

En una tabla se resumen los resultados de las pruebas estadísticas realizadas a cada parámetro de validación.

#### **8.3.10.9. Equipos e insumos utilizados.**

Se detalla en tablas, la información de equipos utilizados, materias primas, muestras, estándares y reactivos.

La información de los equipos debe contener nombre del equipo, marca, modelo, número de serial, código interno y vigencia de calibración o calificación. Para los reactivos y estándares se debe suministrar información de nombre, marca, lote y vigencia. Finalmente, para la muestra y materia prima se debe proporcionar información de nombre, lote, fabricante y fecha de fabricación (muestra).

#### **8.3.10.10. Resultados.**

Se presentan de manera clara los resultados de aplicar las pruebas estadísticas a los parámetros de validación. En caso de utilizar la hoja de cálculo de validaciones formato F1 del presente SOP se debe referenciar el anexo al cual fue adjuntada la copia de la hoja de cálculo.

#### **8.3.10.11. Método analítico validado.**

Se presenta el método validado y como debe ser aplicado. en este ítem, se pueden especificar detalles a tener en cuenta para la aplicación del mismo, ya sea, por ejemplo, proteger de la luz, evitar el uso de soluciones un día después de preparadas, etc.

#### **8.3.10.12. Conclusiones.**

Deben estar orientadas a cumplir los objetivos planteados en el protocolo de validación, basado en los resultados obtenidos de las pruebas estadísticas realizadas a cada parámetro de validación.

#### **8.3.10.13. Anexos.**

La información adicional como resultados estadísticos de la hoja de cálculo de validaciones (Formato F1 del presente SOP) y datos primarios, se adjuntan como anexos, para esto, se adiciona el numeral "9. Anexo". Cada anexo, se adiciona con una página de separación, la cual, en el centro de la misma posee sólo el número de anexo seguido del título del mismo. Ejemplo.

|   |   |  |
|---|---|--|
|  | <b>INFORME DE XXX (VALIDACIÓN, REVALIDACIÓN, VERIFICACIÓN, TRANSFERENCIA, ETC.) DE LA METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE XXX (CONTENIDO, UNIFORMIDAD, DISOLUCIÓN, TRAZAS, IMPUREZAS, ETC.) DE XXX (PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)) EN XXXX (NOMBRE GENÉRICO DEL PRODUCTO)</b> | Anexo 3 SOP C-017<br>Página: 16 de 200<br>Edición: 001<br>Sistema creado: xxx<br>Próxima revisión: xxx |
|---|---|--|

**9. ANEXOS**

Anexo 1 xxx (título del anexo)

Una vez obtenidos los datos de la validación, el analista encargado, procede a documentar en un informe (*anexo 3 “informe de xxx (validación, revalidación, verificación, transferencia, etc.) de la metodología de análisis de xxx (contenido, uniformidad, disolución, trazas, impurezas, etc.) de xxx (principio(s) activo(s)) en xxx (nombre genérico del producto)”*) los resultados obtenidos de la evaluación estadística de los datos (adjuntar copia física de los resultados arrojados por la hoja de Excel formato F1 del presente SOP).

En este informe, también se adjuntará: el formato F3 de solicitudes para validación de métodos con el que se inició el proceso de validación, el formato F2 de datos primarios de validación, los certificados de estándares, la factura de compra de estándar, los certificados de materia prima, los certificados de reactivos, copia de los registros de uso de los equipos, cromatogramas obtenidos, hojas de vida de los equipos utilizados y copia de los registros de preparación de soluciones.

#### **8.3.10.14. Aprobación del informe de validación.**

Una vez finalizada la validación de la metodología analítica y realizado el informe de validación, el analista de validaciones encargado deberá solicitar por medio de

un plan de comité técnico de validaciones (Ver manual de aseguramiento de calidad), una reunión al comité técnico de validaciones. El comité discutirá el informe de validación desde la parte técnica (resultados de los parámetros de validación), hasta la redacción y organización del mismo (esta actividad se hace conforme a lo establecido en el “comité técnico de validaciones”). Aquí se aprobará o rechazará el informe de validación, en caso de rechazarse el analista encargado deberá volver a realizarlo teniendo en cuenta las observaciones planteadas en la reunión. Después de que el comité de validaciones apruebe el informe, el asistente de servicio al cliente debe enviarlo al cliente para su revisión y aprobación vía e-mail; el cliente puede dar su aprobación con una carta de autorización física o por medio de un correo.

#### **8.3.11. Generación de procedimiento analítico.**

La etapa de validación de una metodología analítica se cierra realizando el procedimiento de análisis, la cual será empleada por los analistas de control de calidad y estabildades para su uso en análisis de producto terminado y estudios de estabilidad. En este se debe incluir:

Consideraciones de seguridad, material y equipos necesarios para realizar un análisis. Además, para procedimientos de análisis por HPLC se debe anexar un cronograma ejemplo proveniente de la validación. Ver SOP C-0xx “Elaboración de procedimientos de análisis”.

#### **8.3.12. Seguimiento al estado validado de las metodologías de análisis.**

Una vez que el método de análisis ha sido validado y entregado para su aplicación, se debe hacer seguimiento al mismo durante su uso continuamente, con el fin de asegurar que sigue siendo apto para el fin previsto. En este seguimiento, se debe evaluar si es necesario optimizar, validar el procedimiento analítico o buscar otro método de análisis alternativo. (realizar sobre un análisis de rutina).

Se establece que cada dos años y medio, cada procedimiento analítico se revisa teniendo en cuenta los numerales establecidos en el Formato F4 del presente SOP

“Seguimiento al estado validado de las metodologías de análisis” sobre un análisis en curso. Al no cumplirse los aspectos clave de la metodología de análisis (aptitud del sistema) debe considerarse validar o verificar (según corresponda) en un comité técnico de validaciones. Informar al cliente y hacer una investigación para conocer la causa raíz ya que puede ser que se haya modificado una materia prima

### **8.3.13. Archivos.**

Cada que se finalice una validación, toda esta se escanea (protocolo aprobado, formatos, informe aprobado, datos primarios, certificados, etc.) y la copia generada se guarda en la red de FABRIFARMA S.A. S.A., en la siguiente ruta: T:\Comun\3. Validaciones\1. Validación técnica\xxx (año de validación) \xxx (nombre genérico del producto). Ejemplo: T:\Comun\3. Validaciones\1. Validación técnica\2017\Acetaminofén 3g Jarabe. Los archivos físicos se almacenan en carpetas individuales, estas carpetas son archivadas archivadores bajo llave en el área de control de calidad de FABRIFARMA S.A. S.A. En caso de ser necesaria la consulta de la misma, esta, se debe solicitar al Jefe de Estabilidades, Validaciones y Asuntos Regulatorios. Los formatos del presente SOP se archivarán junto a la validación.

### **8.3.14. Revalidación de métodos de análisis.**

Se refiere a la repetición de la Validación del método o de una porción específica del mismo. Aplica para todos los métodos analíticos farmacopéicos y no farmacopéicos, en el plan maestro de validaciones de FABRIFARMA S.A. se encuentra la periodicidad de la revalidación y en el presente SOP se establecen los parámetros a evaluar. En la revalidación o validación parcial de una técnica analítica en FABRIFARMA S.A. Los parámetros establecidos en la siguiente tabla generando protocolo e informe.

| <b>Método Analítico</b>         | <b>Parámetro de Revalidación</b> |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Cromatografía líquida y gaseosa | Exactitud, precisión             |
| Espectroscopia UV               | Exactitud, precisión             |
| Espectroscopia IR               | Exactitud, precisión             |
| Volumetría                      | Exactitud, precisión             |

Fuente: Fabrifarma S.A.

Se recomienda realizar una nueva validación si se tienen las siguientes circunstancias: cambios en la síntesis del fármaco, cambios en la composición del producto farmacéutico y cambios en el procedimiento analítico.

### **8.3.15. Verificación de métodos de análisis**

#### **8.3.15.1. Verificación de métodos de análisis farmacopólicos**

Al producto el cual este bajo evaluación (no posee validación) se le evalúa la selectividad y precisión con el método validado (ambos parámetros deben cumplir con lo establecido en este SOP). En caso de no cumplir las pruebas realizadas, se debe hacer la validación de la metodología de análisis específica para el producto. Aplica para técnicas Farmacopéicos.

En el capítulo <1226> de la USP vigente indica que los usuarios de procedimientos analíticos farmacopéicos no necesitan validarlos cuando los usan por primera vez en sus laboratorios, pero si deben, establecer evidencias documentadas de aptitud de las condiciones de uso reales<sup>21</sup>.

En este procedimiento la verificación se lleva a cabo realizando los parámetros de selectividad, precisión y exactitud. Además, debe verificarse en la USP que parámetros adicionales requieren ciertas técnicas analíticas (<851> de espectroscopia ultravioleta visible, requiere límite de cuantificación en la verificación). Si la verificación del procedimiento farmacopeico no es exitoso, se debe desarrollar y validar un procedimiento alternativo.

Para los casos de materias primas a las cuales se les realiza el análisis de valoración por método diferente al indicado en la farmacopea oficial, esta debe ser avalada en el alcance de la validación aprobada del producto manufacturado en el cual está presente esta materia prima.

Los procedimientos básicos que se llevan a cabo de forma rutinaria como pH, pérdida por secado, residuo de incineración entre otros no requieren verificación.

#### **8.3.15.2. Verificación de métodos analíticos validados**

La homologación de validación es realizar unos ensayos sobre una muestra que requiera validación, tomando como referencia un método ya validado sobre otra muestra. Esta actividad requiere que:

- El método de referencia posea una validación vigente.
- Los productos poseen igual cantidad de activo en las muestras
- Los productos tengan la misma forma farmacéutica.

Por ejemplo, no se podría realizar la homologación de una validación de método de análisis de ibuprofeno en ibuprofeno 30g/100g Tabletas a análisis de ibuprofeno en ibuprofeno 3,0g/100 mL Suspensión Oral.

#### 8.4. Aspectos generales, fórmula cuali-cuantitativa y propiedades fisicoquímicas.

**Tabla 14.** Aspectos generales de la muestra.

| Forma farmacéutica  | Suspensión oral  |
|---------------------|--|
| Activos             | Alginato de Sodio  |
| Grupo farmacológico | Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos. |

Fuente: Fabrifarma S.A.

**Tabla 15.** Fórmula cuali-cuantitativa para 100 mL.

| Materia prima                     | Cantidad g |
|-----------------------------------|------------|
| Agua purificada                   | 92,2       |
| Alcohol etílico al 96 %           | 0,63       |
| Alginato de Sodio PHU-152 al 85 % | 2,94       |
| Carbonato de Calcio Omycarb 1     | 1,00       |
| Citrato de Sodio dihidrato        | 1,00       |
| Color rojo frambuesa              | 0,00133    |
| Esencia de Cereza 42 C            | 0,182      |
| Metilparabeno 100 %               | 0,15       |
| Propilparabeno 100 %              | 0,05       |
| Sacarina Sódica                   | 0,036      |
| Sorbitol 70 %                     | 6,00       |

Fuente: Fabrifarma S.A.

**Tabla 16.** Especificación.

| Principio activo  | Concentración | Intervalo de aceptación |
|-------------------|---------------|-------------------------|
| Alginato de Sodio | 2,5 g/100m L  | 90,0% - 110,0 %         |

Fuente: propia

**Tabla 17.** Propiedades fisicoquímicas Alginato de Sodio.

|                            |                       |
|----------------------------|-----------------------|
| <b>Estructura</b>          |                       |
| <b>Nombre</b>              | Alginato de sodio     |
| <b>Peso Molecular</b>      | 216,12                |
| <b>Solubilidad</b>         | En agua (1%)          |
| <b>pH (sol 1%)</b>         | 6,0 – 8,0             |
| <b>Apariencia</b>          | Polvo blanco, inodoro |
| <b>Punto de Ebullición</b> | Sin información       |
| <b>Punto de Fusión</b>     | > 300 °C              |

Fuente: Fabrifarma S.A.

**Tabla 18.** Equipos Material volumétrico.

| Equipo/Material               | Medida del material           | Cantidad      |
|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Balón volumétrico             | 50 mL                         | 30            |
| Balón volumétrico             | 100 mL                        | 5             |
| Balón volumétrico             | 10 mL                         | 6             |
| Pipeta volumétrica            | 2 mL, 3 mL ,4 mL, 5 mL y 6 mL | 3 de cada una |
| Vaso de precipitado           | 100 mL                        | 2             |
| Vaso de precipitado           | 250 mL                        | 2             |
| Tubos de ensayo               | 20 mL                         | 16            |
| Frasco                        | 1000 mL                       | 5             |
| Filtros de muestra y estándar | ≤ 0,22µm                      | 80            |
| Filtros para fase móvil       | ≤ 0,45µm                      | 10            |
| Jeringas                      | 5,0 mL                        | 80            |
| espátula                      | N/A                           | 1             |
| Micro-espátula                | N/A                           | 1             |
| Cromatógrafo líquido          | N/A                           | 1             |
| Baño maría                    | N/A                           | 1             |
| Lámpara UV                    | N/A                           | 1             |
| Balanza analítica             | N/A                           | 1             |
| Columna Waters                | 4,6 x 250 mm 10µm             | 1             |

Fuente: Fabrifarma S.A.

**Tabla 19.** Reactivos y estándar(es).

| Reactivo / Estándar                           | Cantidad |
|---|----------|
| Ácido clorhídrico GR                          | 10 mL    |
| Hidróxido de sodio GR                         | 3 g      |
| Peróxido de hidrogeno GR                      | 10 mL    |
| Estándar de Referencia (ER) Alginato de sodio | 400 mg   |
| Agua Purificada                               | 3000 mL  |
| Fosfato dibásico de sodio anhidro GR          | 100 g    |
| Ácido fosfórico GR                            | 20 mL    |

Fuente: Fabrifarma S.A.

### 8.5. Cálculos, resultados y desviaciones.

**Tabla 20.** Resumen de desviaciones al protocolo de validación.

| Parámetro                                      | Desviación # | Razón de desviación |
|--|--------------|---------------------|
| Selectividad                                   | N/A          | N/A                 |
| Linealidad y Rango                             | N/A          | N/A                 |
| Precisión                                      | N/A          | N/A                 |
| Exactitud                                      | N/A          | N/A                 |
| Límite de detección y límite de cuantificación | N/A          | N/A                 |
| Robustez                                       | N/A          | N/A                 |

Fuente: Propia

### 8.6. Datos y resultados obtenidos.

En los anexos del presente informe, se encuentran registrados los datos obtenidos correspondientes a los análisis realizados para la evaluación de cada parámetro de la validación.

### 8.7. Aptitud del sistema.

En cada aspecto de la validación se determinó la aptitud del sistema por lo tanto se debe tener en cuenta que al momento de realizar un análisis de rutina se deben cumplir los siguientes parámetros:

**Tabla 21.** Aptitud del sistema cromatográfico.

| Parámetro cromatográfico            | Valor               |
|-------------------------------------|---------------------|
| Platos teóricos                     | > 500               |
| Asimetría                           | < 2                 |
| Tiempo de retención                 | ±20% entre corridas |
| Resolución                          | >2                  |
| %RSD de determinaciones simultáneas | ≤2                  |
| Correlación de estándares           | 0,98 – 1,02         |

Fuente: Propia

### 8.8. Estabilidad de solución estándar y solución muestra.

Se estudió el tiempo en el cual las soluciones estándar y muestra permanecen con calidad suficiente para ser utilizadas en estudios analíticos. Se presenta el resultado arrojado por el formato F1 del SOP C-017.

### 8.9. Especificidad.

#### 8.9.1. Degradaciones forzadas

Se evaluó la selectividad del método realizando análisis a componentes que hacen parte de la preparación de la muestra para su análisis y de degradaciones forzadas a muestra. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 22.

**Tabla 22.** Evaluación del parámetro selectividad.

| Muestra                    | Respuesta promedio | Concentración Promedio g/100 mL | Porcentaje de degradación (%) |
|----------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Sin degradar               | 0,4617             | 2,4942                          | 0,00                          |
| Degradación ácida          | 0,1174             | 0,6632                          | 73,41                         |
| Degradación básica         | 0,4206             | 2,4058                          | 3,55                          |
| Degradación oxidativa      | 0,4401             | 2,5053                          | 0,44                          |
| Degradación por fotólisis  | 0,4348             | 2,3575                          | 5,48                          |
| Degradación por termólisis | 0,4009             | 2,3785                          | 4,64                          |

Fuente: Propia

Los cálculos de porcentaje de degradación se realizaron con respecto a la muestra sin degradar, teniendo en cuenta la siguiente ecuación.

$$\% \text{ Degradación} = \frac{CMS - CMD}{CMS} \times 100 \quad (\text{Ecuación 38})$$

CMD: Concentración de muestra a condición de degradación.

CMS: Concentración de muestra a condiciones normales (sin degradar).

En la tabla 23 se presenta el resultado arrojado por el formato F1 del SOP C-017 del análisis estadístico de los datos.

**Tabla 23.** Cálculo porcentaje de degradación.

| Ensayo                      | Concent. muestra 1 | Concent. muestra 2 | Concent. muestra 3 | Concent. promedio | % de degradación   |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--|
| Blanco                      | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Fase móvil                  | 0,0000             | 0,0000             | 0,0000             | 0,0000            | 0,0000   |
| Medio de disolución         | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Fase diluyente              | 0,0000             | 0,0000             | 0,0000             | 0,0000            | 0,0000   |
| Matriz sin degradar         | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Hidrólisis ácida a matriz   | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Hidrólisis básica a matriz  | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Oxidación a matriz          | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Termólisis a matriz         | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Fotólisis a matriz          | N/A                | N/A                | N/A                | N/A               | N/A  |
| Muestra sin desagregar      | 2,3623             | 2,541              | 2,6257             | 2,5981            | $\{(2,5981 - 0,6632) / 2,5980666666667\} * 100 = 74,5\%$ |
| Hidrólisis ácida a muestra  | 0,774              | 0,5642             | 0,651              | 0,6632            | $\{(2,5981 - 2,4058) / 2,5980666666667\} * 100 = 74,4\%$ |
| Hidrólisis básica a muestra | 2,3623             | 2,4129             | 2,4421             | 2,4058            | $\{(2,5981 - 2,5053) / 2,5980666666667\} * 100 = 3,6\%$  |
| Oxidación a muestra         | 2,5777             | 2,4503             | 2,4878             | 2,5053            | $\{(2,5981 - 2,3785) / 2,5980666666667\} * 100 = 8,5\%$  |
| Termólisis a muestra        | 2,4957             | 2,1948             | 2,4451             | 2,3785            | $\{(2,5981 - 2,3785) / 2,5980666666667\} * 100 = 8,5\%$  |
| Fotólisis a muestra         | 2,4758             | 2,4599             | 2,449              | 2,4619            | $\{(2,5981 - 2,4619) / 2,5980666666667\} * 100 = 5,4\%$  |

Fuente: Propia

### 8.10. Linealidad y Rango.

Se determinó la linealidad del método en un rango de concentraciones (80%-120%) distribuido proporcionalmente en cinco niveles. Para cada nivel se realizaron 3 preparaciones con muestra. Cada muestra se analizó obteniendo un total de 15 datos. En la tabla 24 se presentan los resultados obtenidos.

**Tabla 24.** Determinación de la linealidad en un rango de concentraciones.

| Concentración % | Respuesta ( $\mu\text{RIU} \cdot \text{min}$ ) |
|-----------------|--|
| 80              | 0,3989   |
| 80              | 0,3920   |
| 80              | 0,3947   |
| 90              | 0,4552   |
| 90              | 0,4450   |
| 90              | 0,4458   |
| 100             | 0,4959   |
| 100             | 0,5012   |
| 100             | 0,4947   |
| 110             | 0,5450   |
| 110             | 0,5493   |
| 110             | 0,5243   |
| 120             | 0,5857   |
| 120             | 0,6000   |
| 120             | 0,6006   |

Fuente: Propia

En la tabla 25 se presenta el resultado arrojado por el formato F1 del SOP C-017 del análisis estadístico de los datos.

**Tabla 25.** Cálculos de linealidad y rango.

| Determinación                          | Cálculo   | Resultado   |
|--|---|---|
| coeficiente de correlación             | $(r) = \frac{Cov_{(xy)}}{S_x \times S_y}$                           | $r = (1,053)/(14,639 \times 0,072) = 0,99496$       |
| Coficiente de determinación            | $(r^2) = \left( \frac{Cov_{(xy)}}{S_x \times S_y} \right)^2$        | $r^2 = [(1,053)/(14,639 \times 0,072)]^2 = 0,98995$ |
| Test de linealidad                     | $t_{cal} = \frac{m}{S_m}$   | $t_{cal} = (0,00491/0,00014) = 35,913$              |
| Test de proporcionalidad               | $t_{cal} = \frac{ b }{S_b}$   | $t_{cal} = (0,0039/0,0138) = 0,2813$                |
| Intervalo de confianza de la pendiente | Intervalo = $m \pm [t_{(p=0,05 \text{ y } n-2 \text{ g.L})} * S_m]$ | Intervalo = $[0,0049 \pm (2,16 * 0,000137)]$        |
|  |   | Intervalo = $[0,0049 \pm 0,000296]$                 |
| Intervalo de confianza del intercepto  | Intervalo = $b \pm [t_{(p=0,05 \text{ y } n-2 \text{ g.L})} * S_b]$ | Intervalo = $[0,0039 \pm (2,16 * 0,0138)]$          |
|  |   | Intervalo = $(0,0039 \pm 0,029808)$                 |

Fuente: Fabrifarma S.A.

## 8.11. Precisión

### 8.11.1. Resultados respabilidad del sistema.

**Tabla 26.** Repetibilidad del sistema. Analista 1.

| Repetición               | Concentración g/100 mL |
|--------------------------|------------------------|
| 1                        | 2,7333                 |
| 2                        | 2,6735                 |
| 3                        | 2,7016                 |
| 4                        | 2,6892                 |
| 5                        | 2,7066                 |
| 6                        | 2,7070                 |
| Promedio                 | 2,7019                 |
| Desviación estándar      | 0,0200                 |
| Coeficiente de variación | 0,74%                  |

Fuente: propia

**Tabla 27.** Repetibilidad del sistema. Analista 2.

| Repetición              | Concentración g/100 mL |
|-------------------------|------------------------|
| 1                       | 2,6702                 |
| 2                       | 2,6620                 |
| 3                       | 2,6746                 |
| 4                       | 2,6863                 |
| 5                       | 2,6662                 |
| 6                       | 2,7901                 |
| Promedio                | 2,6916                 |
| Desviación estándar     | 0,0490                 |
| Coficiente de variación | 1,82%                  |

Fuente: propia

### 8.11.2. Resultados repetibilidad del método.

Se realizó la repetibilidad del método preparando y analizando 6 muestras de alginato de sodio 2,5 g/100 mL suspensión oral. En la tabla 28 se presentan los resultados obtenidos.

**Tabla 28.** Repetibilidad del método. Analista 1.

| Preparación             | Concentración g/100 mL |
|-------------------------|------------------------|
| 1                       | 2,7333                 |
| 2                       | 2,6735                 |
| 3                       | 2,7016                 |
| 4                       | 2,6892                 |
| 5                       | 2,7066                 |
| 6                       | 2,7070                 |
| Promedio                | 2,7019                 |
| Desviación estándar     | 0,0200                 |
| Coficiente de variación | 0,74%                  |

Fuente: propia

**Tabla 29.** Repetibilidad del método. Analista 2.

| Preparación             | Concentración g/100 mL |
|-------------------------|------------------------|
| 1                       | 2,6702                 |
| 2                       | 2,6620                 |
| 3                       | 2,6746                 |
| 4                       | 2,6863                 |
| 5                       | 2,6662                 |
| 6                       | 2,7901                 |
| Promedio                | 2,6916                 |
| Desviación estándar     | 0,0490                 |
| Coficiente de variación | 1,82%                  |

Fuente: propia

Se calculó el intervalo de confianza del promedio de concentraciones por medio de la siguiente ecuación, para cada uno de los analistas.

**Tabla 30.** Resultados del análisis estadístico para repetibilidad del método. Analista 1.

|   |         |
|---|---------|
| Coficiente de variación máximo esperado (%RSD)    | 2,00%   |
| Desviación estándar de concentraciones (1-10;6)   | 0,0137  |
| Promedio de concentraciones (1-10;6)              | 2,691   |
| Coficiente de variación de concentraciones (%RSD) | 0,51%   |
| Varianza de las concentraciones (S <sup>2</sup> ) | 0,00002 |
| IC=2,700 ±[2,5706*(0,0137/√6)]=2,6910± 0,0863     |         |

Fuente: propia

**Tabla 31.** Resultados del análisis estadístico para repetibilidad del método. Analista 2.

|   |        |
|---|--------|
| Coficiente de variación máximo esperado (%RSD)    | 2,00%  |
| Desviación estándar de concentraciones (1-10;6)   | 0,0194 |
| Promedio de concentraciones (1-10;6)              | 2,7000 |
| Coficiente de variación de concentraciones (%RSD) | 0,72%  |
| Varianza de las concentraciones (S <sup>2</sup> ) | 0,000  |
| IC=2,700 ±[2,5706*(0,0194/√6)]=2,7000± 0,1220     |        |

Fuente: propia

### 8.11.3. Precisión intermedia.

Se prepararon y analizaron muestras de alginato de sodio 2,5 g/100 mL suspensión oral en condiciones distintas (analista y día). Posteriormente, se calculó la concentración de cada muestra. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 32.

**Tabla 32.** Evaluación de la precisión intermedia.

| Analista 1 g/100 mL                  | Analista 2 g/100 mL                  |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 2,6830                               | 2,6916                               |
| 2,6816                               | 2,6936                               |
| 2,7136                               | 2,6704                               |
| 2,6769                               | 2,7067                               |
| 2,6909                               | 2,7107                               |
| 2,6998                               | 2,7270                               |
| Promedio =2,6909                     | Promedio =2,7000                     |
| Desviación estándar (S) =0,0137      | Desviación estándar (S) =0,0194      |
| Varianza (S <sup>2</sup> ) =0,0002   | Varianza (S <sup>2</sup> ) =0,000    |
| Coficiente de variación (CV) =0,5094 | Coficiente de variación (CV) =0,7174 |

Fuente: propia

En la tabla 33 se presenta el resultado arrojado por el formato F1 del SOP C-017 del análisis estadístico de los datos.

**Tabla 33.** Cálculos estadísticos para grupos con varianzas iguales.

| Para grupos con varianzas iguales  |   |
|--|---|
| Ho: $\mu_1 - \mu_2 = 0$<br>Ho: $\mu_1 - \mu_2 \neq 0$  | $t_{exp} = \frac{ \bar{X} - \bar{Y} }{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$ |
| $t_{exp}$  | $\frac{( 2,6910 - 2,700 )}{\{[(5 * 0,0002) + (5 * 0,0004) / 10] * (1/6) + (1/6)\}^{1/2}}$ $= 0,9325$  |
|  | t.teórico ( $\alpha: 0,05$ ; g.l.d: n-1; g.l.n: n-1 = 2,2281  |
| Como el valor $t_{exp}$ (0,9325) es menor que el valor t.teórico (2,2281) se concluye que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, las medidas no son significativamente diferentes entre sí. |   |

Fuente: propia

Como el valor  $t_{exp}$ . (0,9325) es menor que el valor teórico (2,2281), se concluye que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, las medidas no son significativamente diferentes entre sí.

## 8.12. Exactitud.

Se evaluó la exactitud del método calculando el porcentaje de recuperación obtenido de la valoración de preparaciones de matriz con una cantidad conocida de alginato de sodio. Estas preparaciones, están distribuidas en los niveles extremos y medio del rango de concentraciones; con 3 preparaciones de cada uno. En la siguiente tabla se muestra la cantidad teórica (cantidad adicionada) y la cantidad experimental (cantidad encontrada).

**Tabla 34.** Valores de concentración para evaluación de la exactitud.

| Concentración % | Concentración teórica mg/mL | Concentración experimental mg/mL |
|-----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 80              | 0,2                         | 0,2005                           |
| 80              | 0,2                         | 0,2038                           |
| 80              | 0,2                         | 0,2009                           |
| 100             | 0,25                        | 0,2423                           |
| 100             | 0,25                        | 0,2512                           |
| 100             | 0,25                        | 0,2447                           |
| 120             | 0,3                         | 0,3021                           |
| 120             | 0,3                         | 0,3034                           |
| 120             | 0,3                         | 0,3023                           |

Fuente: propia

En la tabla 35, se presenta el resultado arrojado por el formato F1 del SOP C-017 del análisis estadístico de los datos.

**Tabla 35.** Cálculo porcentajes de recuperación.

| Ensayo                       | Concentración (%) | Concentración experimental | Concentración teórica | % de recuperación        |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1                            | 80                | 0,2005                     | 0,2                   | (0,2005/0,2) *100=100 %  |
| 2                            | 80                | 0,2038                     | 0,2                   | (0,2038/0,2) *100=101 %  |
| 3                            | 80                | 0,2009                     | 0,2                   | (0,2009/0,2) *100=100 %  |
| 4                            | 100               | 0,2423                     | 0,25                  | (0,2458/0,25) *100=98 %  |
| 5                            | 100               | 0,2512                     | 0,25                  | (0,2512/0,25) *100=100 % |
| 6                            | 100               | 0,2447                     | 0,25                  | (0,2447/0,25) *100=98 %  |
| 7                            | 120               | 0,3021                     | 0,3                   | (0,3021/0,3) *100=101 %  |
| 8                            | 120               | 0,3043                     | 0,3                   | (0,3043/0,3) *100=101%   |
| 9                            | 120               | 0,3023                     | 0,3                   | (0,3023/0,3) *100=101 %  |
| Suma promedio                | 900,0             | 2,3                        | 2,3                   | 900,8                    |
| desviación (S)               | 100,0             | 0,3                        | 0,3                   | 100,1                    |
| Varianza (S2)                | 17,3              | 0,04                       | 0,04                  | 1,6                      |
|                              | 300,0             | 0,002                      | 0,002                 | 2,6                      |
|                              | 0,2               | 0,2                        | 0,2                   | 1,6                      |
| <b>% de recuperación</b>     |                   |                            |                       |                          |
| Recuperación mínima esperada |                   |                            | 98                    | -                        |
| Recuperación máxima esperada |                   |                            | 102                   | -                        |

Fuente: propia

Se cumple con la recuperación, puesto que: (100,0867%) se encuentra entre 98% y 102%.

En la tabla 36 se muestra el test de recuperación.

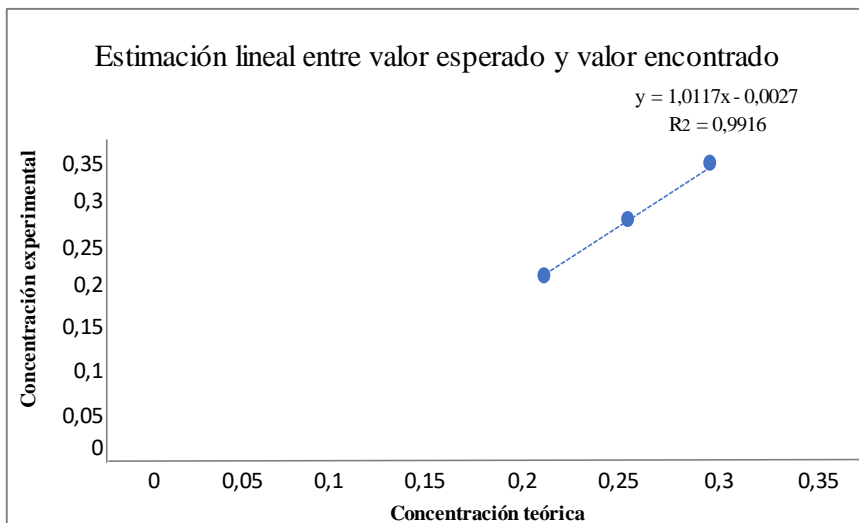
**Tabla 36.** Test de recuperación.

| Test de Recuperación   |
|--|
| <p>Ho: la recuperación media no es significativamente diferente del 100%</p> <p>H1: la recuperación media es significativamente diferente del 100%</p> $t_{exp} = \frac{ 100 - \%R  * \sqrt{n}}{CV}$ <p>t exp = [(100-100,0867)* √9] / 1,6246 = 0,1600</p> <p>teórico (α:0,05/2; g.l: 8) = 2,3060</p> <p>Como el valor texp (0,1600) es menor que el valor teórico se concluye que no existe suficiente evidencia para rechazar la hipótesis nula. Por lo tanto, la recuperación no es significativamente diferente del 100%</p> |

Fuente: propia.

En la figura 4 se muestra la estimación lineal entre el valor esperado y el teórico de la concentración

**Figura 4.** Estimación lineal concentración experimental y concentración teórica.



### 8.13. Límite de detección y límite de cuantificación.

Se determinaron los límites de cuantificación y detección teóricos preparando una curva de calibración a bajas concentraciones (anexo 5). para los niveles de concentración, se obtuvieron las siguientes respuestas.

**Tabla 37.** Curva de calibración a bajas concentraciones.

| Concentración mg/mL | Respuesta ( $\mu\text{RIU} \cdot \text{min}$ ) |
|---------------------|--|
| 0,0500              | 0,0949   |
| 0,0750              | 0,1413   |
| 0,1000              | 0,1911   |
| 0,1250              | 0,2406   |
| 0,1500              | 0,2791   |
| 0,1750              | 0,3431   |

Fuente: propia

A partir de estos datos y la estimación lineal sobre los mismos, se calcularon valores necesarios para determinar los límites. En la siguiente tabla 38, se presentan los resultados. Finalmente, se comprobaron estos límites preparando y cuantificando

estándares a esta concentración.

**Tabla 38.** Comprobación de los límites de detección y cuantificación.

| Límite de detección mg/mL   | Límite de cuantificación mg/mL |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 0,0160                      | 0,0449                         |
| 0,0165                      | 0,0440                         |
| 0,0162                      | 0,0438                         |
| 0,0165                      | 0,0429                         |
| 0,0166                      | 0,0427                         |
| 0,0169                      | 0,0441                         |
| Promedio=0,02               | Promedio=0,04                  |
| Desviación estándar= 0,0003 | Desviación estándar=0,0008     |
| CV= 1,9%                    | CV= 1,9%                       |

Fuente: propia

La concentración esperada para el límite de cuantificación es de 0,0433, al comparar esta concentración con el promedio obtenido de la valoración 0,0437, se obtiene un porcentaje de recuperación de 99,1%.

#### 8.14. Robustez.

Se desafió el comportamiento del método frente a variaciones deliberadas. Tomando como referencia un diseño de Youden-Steiner que permite estudiar la influencia o efecto resultante de la modificación de 7 factores descritos en el método mediante 8 experimentos. En la siguiente tabla se muestran los resultados en concentración de cada uno de los ensayos.

**Tabla 39.** Valoración para cada ensayo planteado en la robustez.

| Ensayo        | Respuesta ( $\mu$ RIU*min) | Concentración g/100 mL |
|---------------|----------------------------|------------------------|
| 1 normal      | 0,4386                     | 3,2161 s               |
| 2 flujo       | 0,000                      | 0,0000 t               |
| 3 columna     | 0,4747                     | 3,4716 u               |
| 4 fase móvil  | 0,000                      | 0,0000 v               |
| 5 pH          | 0,4659                     | 3,3965 w               |
| 6 temperatura | 0,4333                     | 3,1693 x               |
| 7 volumen iny | 0,3242                     | 2,3714 y               |
| 8 loop        | 0,4327                     | 3,1647 z               |

Fuente: propia.

A partir de estos datos, se calcularon los resultados:

$$\text{variación en A} = V_A - V_a = \frac{s + t + u + v}{4} - \frac{w + x + y + z}{4}$$

$$\text{variación en B} = V_B - V_b = \frac{s + t + w + x}{4} - \frac{u + v + y + z}{4}$$

$$\text{variación en D} = V_D - V_d = \frac{s + t + y + z}{4} - \frac{u + v + w + x}{4}$$

$$\text{variación en E} = V_E - V_e = \frac{s + u + x + z}{4} - \frac{t + v + w + y}{4}$$

$$\text{variación en F} = V_F - V_f = \frac{s + v + w + z}{4} - \frac{t + u + x + y}{4}$$

$$\text{variación en G} = V_G - V_g = \frac{s + v + x + y}{4} - \frac{t + u + w + z}{4}$$

Estadísticamente, la forma de decidir si la influencia de un factor es relevante consiste en comparar el valor del efecto con la expresión  $s\sqrt{2}$ , donde  $s$  es la desviación estándar obtenida del ensayo de repetibilidad del método. Las expresiones superiores en valor absoluto al resultado de esta expresión se consideran significativas.