



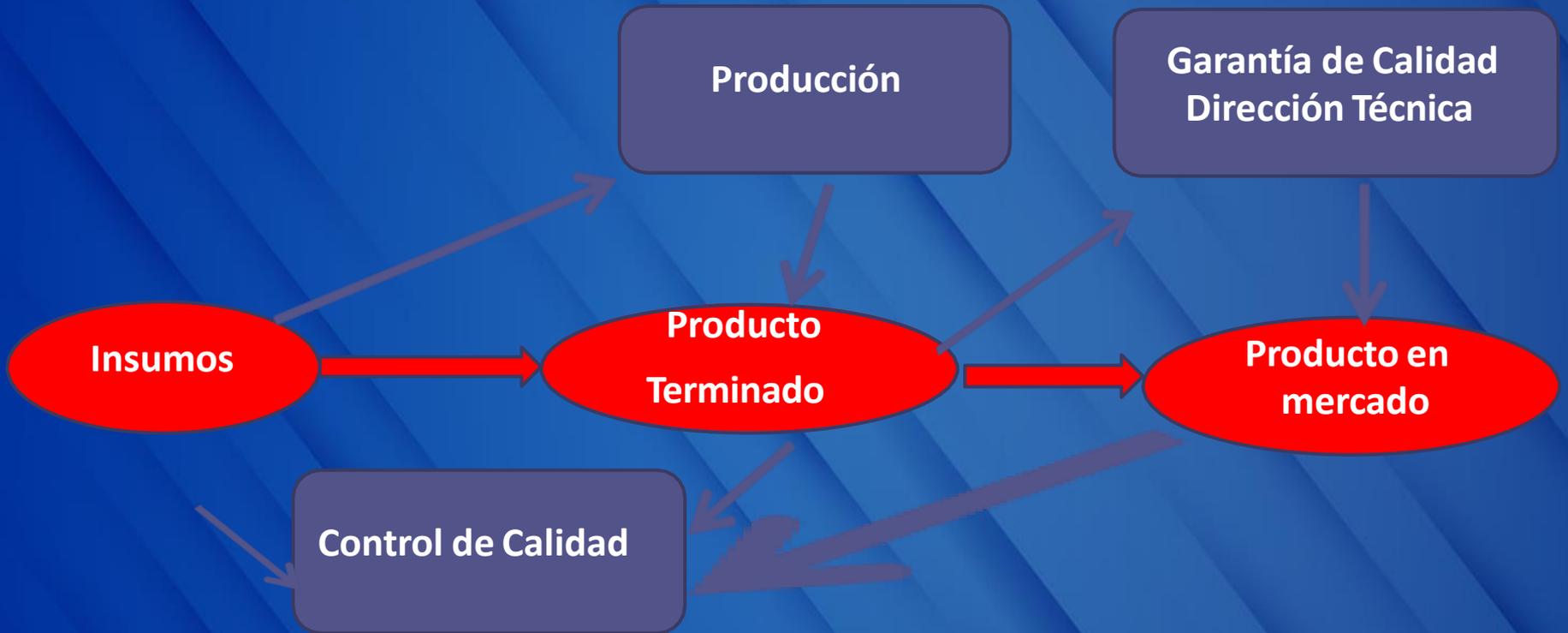
BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO (GLP)

Gerardo J. Cuenca-Nevárez



@Spartanacademy.ec

Estructura básica de una planta farmacéutica



Organigrama del Departamento de Calidad





Control de Calidad

Es la parte de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, y a los procedimientos de organización, documentación y aprobación que garanticen la ejecución real de los ensayos necesarios y pertinentes para garantizar la calidad de los productos.



Requisitos de Control de Calidad

- Disponer de instalaciones, personal calificado y procedimientos aprobados
- La actividad de muestreo debe ser realizado por personal calificado y según métodos aprobados por control de calidad.
- Los métodos de ensayo deben estar validados.
- Los registro de calidad deben demostrar que se aplican los procedimientos.



Requisitos de Control de Calidad

- Se debe evaluar los resultados de inspección y la documentación del lote.
- Conservar muestras de referencia de materias primas y productos.
- Realizar controles periódicos de los lotes comercializados (estabilidad).
- No autorizar ningún producto para la venta sin que la dirección técnica compruebe que se cumplen los requisitos de autorización de comercialización.



Responsabilidades compartidas

- **Controles en proceso.**
- **Control de las condiciones ambientales de las áreas de fabricación.**
- **Aprobación y control de proveedores y fabricantes homologados.**
- **Control de equipos de medición.**
- **Control y evaluación de fuera de especificaciones.**



Personal de Control de Calidad



El personal de Control de Calidad debe:

- **Estar calificado .**
- **Estar autorizado.**
- **Tener la formación adecuada.**
- **Estar entrenado.**
- **Conocer sus responsabilidades.**

Debe existir un perfil para cada tipo de analista que indique:

- **Formación inicial mínima.**
- **Conocimientos mínimos.**
- **Experiencia mínima.**
- **Formación complementaria deseable.**

Autorizaciones de análisis

El responsable de Control de Calidad debe redactar un documento de autorizaciones que indique qué actividades está autorizada a realizar cada una de las personas de su departamento.



Autorizaciones de análisis



Estas autorizaciones deben incluir:

- Tipos de análisis (química, micro, etc.).
- Clase de análisis (liberación, estabilidades, calibración, etc.).
- Técnicas que puede utilizar (HPLC, GC, etc.).
- Equipos que puede utilizar (lista de equipos).
- Tipo de materiales (materia prima, material de empaque, producto terminado).



Personal



Los puestos generalmente requeridos en CC son:

- Personal de limpieza de material.
- Personal de muestreo y control de procesos.
- Analista de material de empaque.
- Analista de Materias Primas.
- Analista de Productos Intermedios y Terminados.
- Analista de microbiología.
- Analista de estabilidades y validaciones.
- Técnico de control de equipos (tercero).



Material de laboratorio

1. Material metálico

Los materiales que se utilizan son principalmente de hierro y sus aleaciones; otros materiales utilizados, aunque en menor proporción, son el cobre, platino y níquel.



Material de laboratorio

2. Material de vidrio

Los instrumentos de vidrio son los más utilizados.

Las propiedades principales que debe poseer un vidrio utilizado en el laboratorio son: la resistencia a los agentes químicos, a los choques y la estabilidad térmica.

El vidrio esmerilado es una forma de presentación comercial de los vidrios anteriormente citados y cuya característica primordial es la de poder ajustar distintas piezas, gracias a la estandarización de las bocas de las mismas.



Material de laboratorio



3. Materiales cerámicos

Los materiales cerámicos comprenden varios grupos de los cuales, los más utilizados son las porcelanas.



4. Caucho y plásticos

El caucho es un producto natural, pero también hay sintéticos y como plásticos se conocen una serie de productos sintéticos, producto de la polimerización (polietileno, propileno, etc.).



Limpieza del material

- ✓ Enjuagar el objeto con agua desionizada si se está trabajando con un ácido débil o una solución soluble en agua, como sal o azúcar. Enjuagar el instrumento de vidrio tres o cuatro veces antes de guardarlo.
- ✓ Si se trabajó con una base débil, lavar el objeto con agua potable. Enjuagar tres o cuatro veces con agua potable y luego repetir el proceso con agua desionizada. Guardar el objeto de vidrio después de enjuagarlo.



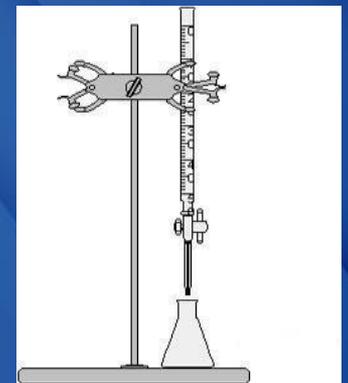
Limpieza del material

- ✓ Colocar debajo de una campana a los objetos de vidrio que contuvieron un ácido o base fuerte. Enjuagarlos primero con agua potable tres o cuatro veces y luego repetir el proceso con agua desionizada. Asegurarse de trabajar debajo de una campana extractora protectora.
- ✓ Utilizar etanol o acetona para enjuagar los instrumentos de vidrio cubiertos con una solución insoluble en agua. Enjuagar el objeto dos o tres veces con etanol o acetona. Desechar el enjuague en un residuo solvente. Luego enjuagar nuevamente con agua desionizada tres o cuatro veces antes de guardarlo.



Limpieza del material calibrado

- ✓ Agua jabonosa caliente para lavar las buretas. Enjuagar tres o cuatro veces con agua desionizada.
- ✓ Matraces aforados y pipetas, usar un enjuague según la solución:
Agua desionizada para ácidos débiles, luego enjuagar con agua jabonosa.



Limpieza del material

- ❖ Soluciones de jabón o detergentes.
- ❖ Carbonato sódico.
- ❖ Solvente adecuado.

Suciedad de naturaleza desconocida:

- ✓ Agua fría.
- ✓ Agua caliente
- ✓ Jabón y agua.
- ✓ Hipoclorito de sodio al 15%.
- ✓ Ácido clorhídrico comercial.
- ✓ Ácido nítrico comercial
- ✓ Agua regia (2 HCl y 1 HNO₃).
- ✓ Mezcla crómica.
- ✓ Mezcla nitrosulfúrica
- ✓ Ácido sulfúrico concentrado.
- ✓ Permanganato potásico recién preparado.



Material volumétrico

El vidrio volumétrico se clasifica en dos clases, atendiendo al grado de tolerancia o límite de error

máximo permitido:

Clase A: Las tolerancias del volumen están dentro de los límites fijados por las normas ISO (835:2007) y NTE-INEN.

Clase B: Las tolerancias del volumen están dentro del doble de los límites de error de la clase A fijados por las normas ISO (835:2007) y NTE-INEN.



Material volumétrico



Medidas de capacidad de vidrio de clase de exactitud A

Matraces	
Capacidad nominal mL	Valor del error máximo permisible ± mL
5	0,025
10	0,025
25	0,04
50	0,06
100	0,10
200	0,15
250	0,15
500	0,25
1000	0,40
2000	0,60

ISO 1042:1998 Laboratory glassware
- One-mark volumetric flasks

Pipetas de un trazo	
Capacidad nominal mL	Valor del error máximo permisible ± mL
0,5	0,005
1	0,008
2	0,010
5	0,015
10	0,020
20	0,030
25	0,030
50	0,050
100	0,080
200	0,100

ISO 648:1977 Laboratory glassware
- One-mark pipettes



Material volumétrico



Pipetas graduadas		
Capacidad nominal mL	Valor de división mL	Valor del error máximo permisible ± mL
0,5	0,01	0,005
1	0,01	0,006
2	0,02	0,01
5	0,05	0,03
10	0,1	0,05
25	0,1	0,1
25	0,2	0,1

ISO 835-1:1981 Laboratory glassware - Graduated pipettes
Part 1: General requirements



Material volumétrico



Medidas de capacidad de vidrio de clase de exactitud B

Matraces		Pipetas de un trazo	
Capacidad nominal mL	Valor del error máximo permisible \pm mL	Capacidad nominal mL	Valor del error máximo permisible \pm mL
5	0,05	0,5	0,01
10	0,05	1	0,015
25	0,08	2	0,02
50	0,12	5	0,03
100	0,20	10	0,04
200	0,30	20	0,06
250	0,30	25	0,06
500	0,50	50	0,1
1000	0,80	100	0,15
2000	1,20	200	0,2
ISO 1042:1998 Laboratory glassware - One-mark volumetric flasks		ISO 648:1977 Laboratory glassware - One-mark pipettes	



Material volumétrico



Pipetas graduadas		
Capacidad nominal mL	Valor de división mL	Valor del error máximo permisible ± mL
0,5	0,01	-
1	0,01	0,01
2	0,02	0,02
5	0,05	0,05
10	0,1	0,1
25	0,1	-
25	0,2	0,2

ISO 835-1:1981 Laboratory glassware - Graduated pipettes
Part 1: General requirements



Material volumétrico

Consideraciones generales en el manejo del material de vidrio volumétrico:

- **Debe estar perfectamente limpio. La suciedad impurifica el líquido, hace que no escurra bien y dificulta que la medida sea correcta.**
- **Antes de medir debemos de fijarnos en el volumen que lleva indicado y, si está graduado, en los volúmenes de cada una de las divisiones.**
- **Las pipetas, buretas y probetas deben de estar bien secas, y antes de usarlas es conveniente enjuagarlas dos o tres veces con el líquido a medir.**



Material volumétrico

Consideraciones generales en el manejo del material de vidrio volumétrico:

- La temperatura de los líquidos a medir no deben apartarse mucho de la temperatura a la cual se realizó el aforado.
- No debe calentarse, por lo que no debe secarse nunca en la estufa.
- Al llenar el recipiente debemos procurar que no queden burbujas dentro, pues se altera la medida.



Material volumétrico

SECADO DEL MATERIAL:

Una vez limpio dejar escurrir sobre un paño o sobre un papel absorbente.

Nunca dejar material en la pileta.

En caso de que necesitemos usar el material perfectamente seco, debemos de:

- ✓ Eliminar el exceso de agua del lavado sacudiendo ligeramente el material o dejando escurrir.
- ✓ Enjuagar con una pequeña cantidad de acetona deslizándola por toda la superficie a secar (Desechar la acetona al frasco de residuos).
- ✓ Dejar secar el material al aire o secarlo con el secador de mano o en la estufa.



Material volumétrico

SECADO DEL MATERIAL:

Material volumétrico: Enjuagarlo con un disolvente volátil, como la acetona, y dejarlo secar al Aire.



Nunca se debe de poner en la estufa el material volumétrico (pipetas, buretas, matraces aforados...), ni material de teflón como llaves, juntas, roscas, etc.



Limpieza de material de Microbiología

Se debe realizar en un ambiente separado para evitar la contaminación y la pérdida de material calibrado, ya que en general todo el material será esterilizado por algún método que involucre altas temperaturas.



La mayor parte del
material es
descartable!!!!



Muestreo

La muestra debe lograr una representación adecuada de la población.

CLASES:

MATERIALES
A GRANEL

Materias primas

sustancias activas e ingredientes farmacéuticos en estado sólido, líquido, o semisólido

Medicamentos botánicas

hojas, plantas, flores, semillas, frutas, raíces, rizomas y corteza, en estado entero o quebrado.



Muestreo

La muestra debe lograr una representación adecuada de la población.

CLASES

Productos intermedios o en proceso.

Productos terminados

Envases, materiales de empaque y etiquetas.

El procedimiento de muestreo debe tomar en cuenta las pruebas oficiales y no oficiales requeridas para la forma de dosificación individual (p. e. tabletas, cápsulas y preparaciones parenterales).



Se necesitan cuidados especiales para muestrear ciertos materiales a granel. Por ejemplo, los que sean muy potentes, tóxicos, higroscópicos o sensibles a la luz, o que requieren precauciones microbiológicas especiales.

Personal de muestreo



Operaciones de muestreo

Las operaciones de muestreo abarcan:

- ❖ Procedimiento o protocolo de muestreo.
- ❖ Método de muestreo.
- ❖ Plan de muestreo.
- ❖ Registros de muestreo.

Se pueden emplear las Normas ISO 2859-1



Tipos de muestra

Muestra representativa: Debe asegurar que las diversas características de un material No Uniforme están representadas PROPORCIONALMENTE.

Muestra de retención: muestra colectada y reservada para pruebas futuras.

Muestra seleccionada: muestra obtenida según un procedimiento diseñado para seleccionar una fracción del material que es probable que tenga características especiales.



Precauciones del muestreo



- **Cuidado técnico (planeación, entrenamiento, disposición).**
- **Equipos y herramientas apropiadas. Todas las herramientas usadas en el muestreo se deben mantener escrupulosamente limpias.**
- **Siempre que sea posible, el muestreo se debe realizar en un cubículo cerrado y separado dentro del almacén (Para materiales estériles, el muestreo se debe realizar bajo condiciones asépticas).**
- **Seguir el procedimiento o protocolo establecido y asegurarse que todas las unidades de muestreo provengan del mismo lote.**



Hojas de Seguridad

Es una Hoja de Datos de Seguridad de Materiales que permite comunicar en forma muy completa y clara los peligros que ofrecen los productos químicos tanto para el ser humano como para la infraestructura y los ecosistemas (salud, ambiente y seguridad).



Material

Data

Safety

Sheets



Empaque, etiquetado y transporte de muestras

Etiquetado Mínimo

- **Producto:**
- **Número de lote:**
- **Cantidad:**
- **Unidad x de y:**
- **Muestreado por:**
- **Fecha:**
- **Lugar:**
- **Observaciones:**

Los demás datos del muestreo se deben registrar en el acta o documento correspondiente



Muestreo de materias primas

- ✓ Examinar cada unidad de muestreo y comprobar uniformidad.
- ✓ Los bultos deben ser muestreados en su totalidad para realizar identificación individual de los mismos.
- ✓ Materiales en envases dañados o que se encuentra que no son uniformes, se deben rechazar o muestrear individualmente para un control de calidad completo.
- ✓ Una vez analizadas, las muestras se guardan como muestras de retención.



Tipos de muestras



Tipos de muestras

Muestreo de sólidos

- Particulados: • estáticos
• en movimiento/ dinámicos
- Compactos

Muestreo de líquidos

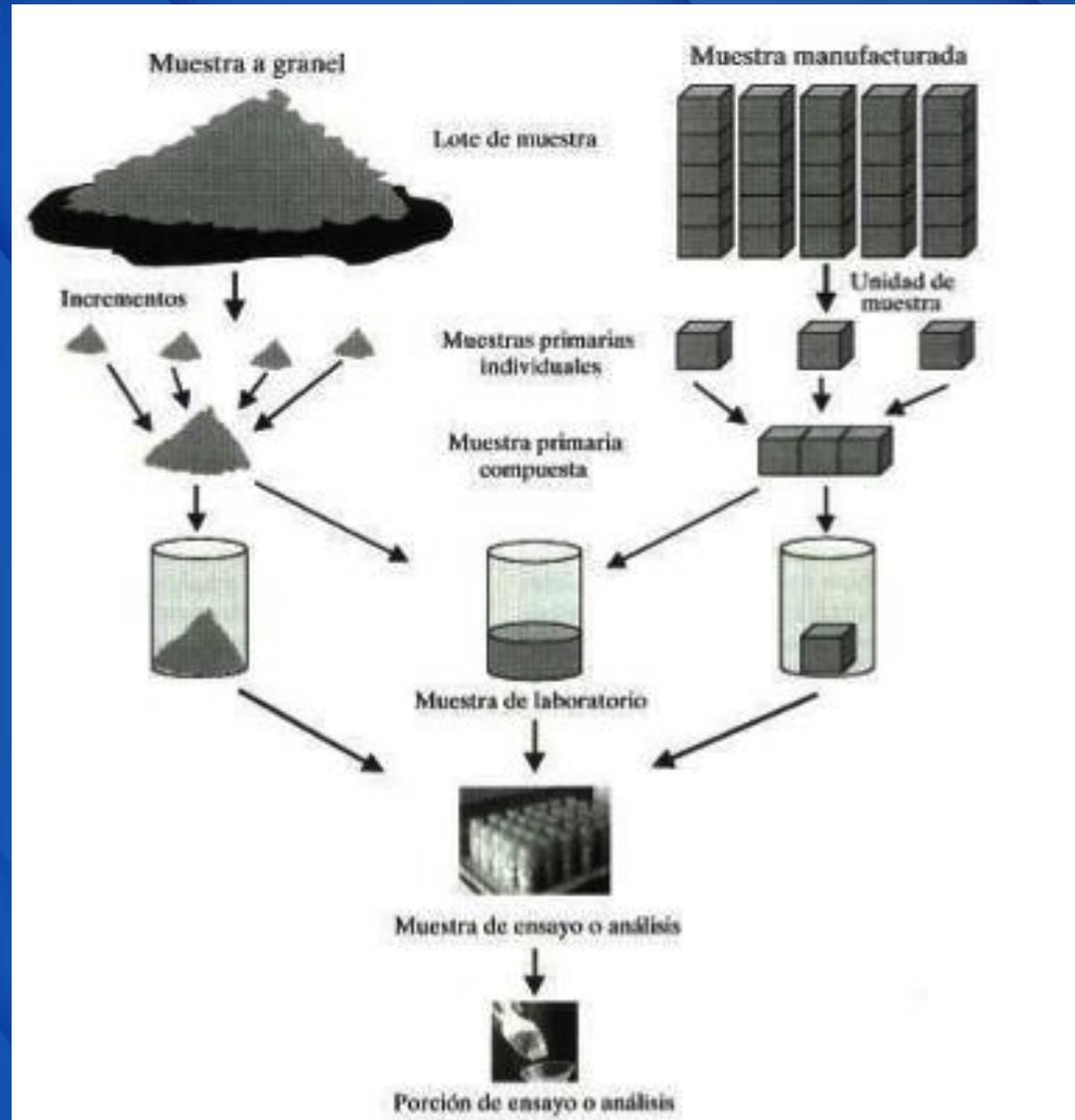
- Almacenados en contenedores
- En movimiento en sistemas cerrados (tuberías)
- En sistemas abiertos:

Muestreo de gases

- Licuados en cilindros
- En movimiento
- Almacenados en tanques
- En sistemas abiertos (atmósfera)



Obtención de muestras



Inspección

- ✓ Actividad de examinar el producto o sus componentes, para determinar si cumple, o no, con las especificaciones de diseño.
- ✓ Es el medio por el cual se detecta la mala calidad y se asegura la buena calidad.



Tipos de inspección

Distintos tipos de inspección:

- Inspección al 100%: muy costosa y no agrega valor.
- Muestreo de aceptación.
- Control estadístico de procesos.
- Auditorias.



Tipos de inspección

- ❖ **Por variables:** se mide una o mas características de calidad usando un instrumento de medición apropiado o sensor.
- ❖ **Por atributos:** la parte o producto se inspecciona para determinar si concuerda con el estándar de calidad aceptada (PASA o NO PASA).



Norma IRAM 15



AQL: Nivel de calidad aceptable (q0)

- ✓ Es el máximo porcentaje de unidades defectuosas que para propósitos de inspección, puede considerarse satisfactorio como una calidad promedio del proceso.
- ✓ Si la calidad promedio que esta siendo producida es tan buena o por lo menos como el AQL, el producto debe ser considerado como satisfactorio.
- ✓ Esta determinado también como cierto nivel de calidad, el cual tanto el consumidor como el proveedor consideran aceptable, aun cuando la calidad no es perfecta.



Niveles de inspección

Nivel I: se usa cuando se requiere menos desecho.

Nivel II: será utilizado a menos que se indique otro nivel.

Nivel III: cuando se pueda desechar una mayor cantidad.

En el caso de los niveles especiales su objetivo es que el tamaño de la muestra sea pequeño cuando sea necesario.



Niveles de inspección



Defectos

- ❖ Es cualquier discrepancia o inconformidad del producto con respecto a requisitos especificados.
- ❖ Unidad defectuosa: es una unidad con uno o mas defectos.



Defectos

Se clasifican en:

- ❖ Mayores: vuelven inútil el artículo.
- ❖ Menores: Hacen al artículo menos útil de lo que debería ser pero no necesariamente inútil.
- ❖ Críticos: vuelven al artículo no solamente inútil sino peligroso. En este caso el AQL es cero y se analizan todos los productos del lote, donde si se encuentra una falla puede provocar el rechazo del lote y hasta la detención de la producción.



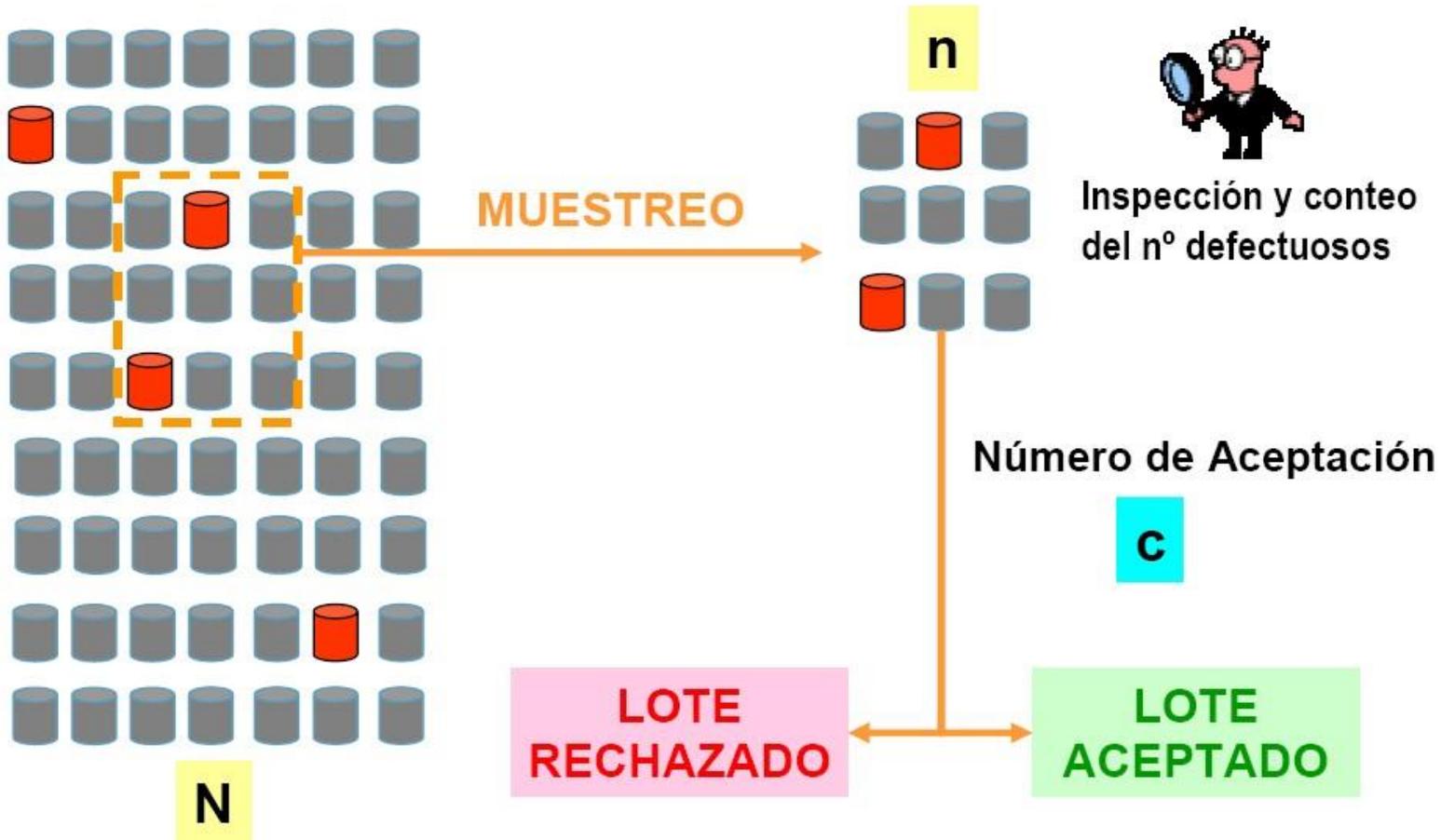
Muestreo de aceptación

- **Consiste en examinar una unidad de producto o característica y clasificarla como buena o defectuosa.**
- **La acción a tomar luego de esto se decide contando el número de unidades defectuosas encontradas.**



Muestreo de aceptación

CONCEPTO:



Errores de muestreo



Existen dos posibles errores que pueden ocurrir en el muestreo de aceptación:

Error de tipo I o riesgo del productor α :

Rechazar el lote de un producto que es igual o mejor que el AQL ($q \leq q_0$).

Error de tipo II o riesgo del consumidor β :

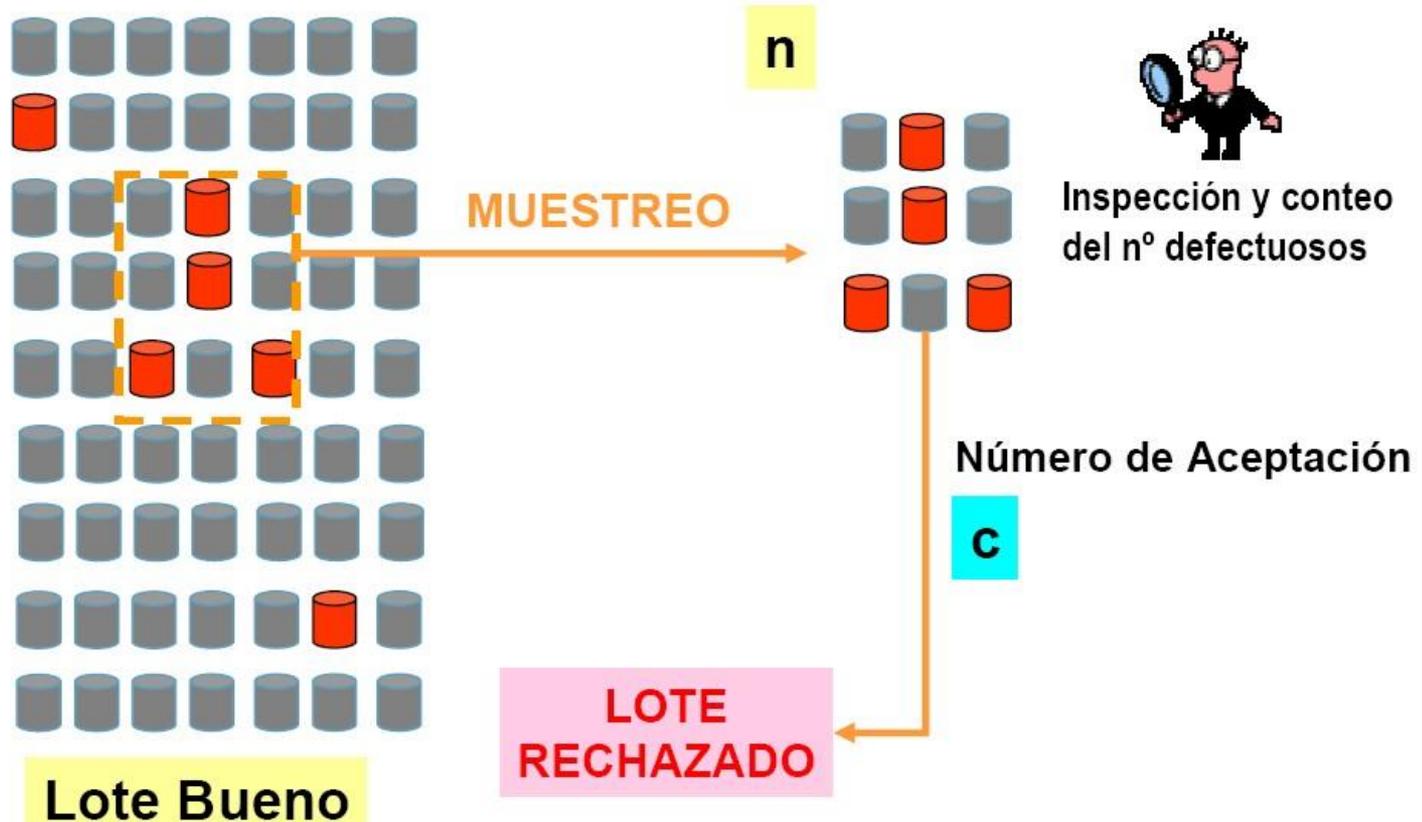
Aceptar un lote de producto de calidad peor a la del LTPD ($q \geq q_1$).



Errores de muestreo

Riesgo del Fabricante (Alfa)

CONCEPTO:



Tareas en Control de Calidad



- Muestreo
- Preparación de patrones de trabajo
- Inspección
- Ensayos
- Vigilancia
- Liberación/rechazo



Ensayos habituales en Control de Calidad

Propiedades físico-químicas:

Las propiedades a determinar varían en función de la naturaleza del producto. En preparados líquidos pH, acidez,...en sólidos tamaño de partícula, dureza, etc.





Ensayos habituales en Control de Calidad

Ensayo de disolución:

Es una medida como el producto es liberado del producto farmacéutico. Es una prueba muy importante en control de calidad de preparados sólidos ya que da una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo .

Ensayo de uniformidad de unidades de dosificación

Es una medida de homogeneidad del producto.





Ensayos habituales en Control de Calidad

Ensayos biológicos:

Este tipo de ensayos se realizan utilizando microorganismos para evaluar determinadas propiedades del fármaco. Se suelen realizar para muestras líquidas de las cuales debe evaluarse su esterilidad o su carga microbiológica, o bien para antibióticos y vacunas para determinar su efectividad.





Ensayos habituales en Control de Calidad

Métodos instrumentales

Cromatografía de líquidos de alta eficiencia

Aplicación en: ensayos de contenido, caracterización de impurezas (acoplada con espectroscopia de masas), determinación de impurezas y ensayos de estabilidad .





Ensayos habituales en Control de Calidad

Cromatografía de gases

Aplicación en: ensayos de contenido, caracterización de impurezas (acoplada con espectroscopia de masas), determinación de impurezas y determinación de impurezas orgánicas volátiles (solventes residuales).





Ensayos habituales en Control de Calidad

Métodos instrumentales

Espectrofotometría UV-Visible

Aplicación en: ensayos de contenido, ensayos de disolución y determinación de impurezas.





Ensayos habituales en Control de Calidad

Espectrofotometría en el infrarrojo

Aplicación en: ensayos de identificación

Espectroscopia en el infrarrojo cercano

Aplicación en: ensayos en proceso



Ensayos habituales en Control de Calidad

Métodos instrumentales

Espectrofotometría de absorción/ de emisión atómica

Aplicación en: ensayos de contenido de metales (Na, Li, K) y determinación de impurezas metálicas (Fe, Al, ...)

Polarimetría

Aplicación en: determinación de pureza óptica y determinación de excesos enantioméricos.



Cuadernos y bitácoras

- Cuaderno del analista.
- Cuadernos de soluciones reactivas.
- Cuaderno de soluciones valoradas.
- Registro de uso de estándares primarios.
- Bitácora de equipos.
- Bitácora de columnas cromatográficas.
- Cuaderno de muestras (museo).



**Todos deben ser cuadernos
foliados!!!!**





Las Farmacopeas

Las Farmacopeas constituyen las normas oficiales de calidad. Para el registro de Medicamentos ante los Organismos de Control, no solo es necesario aportar datos de seguridad y eficacia de las materias primas y los productos terminados sino que es imprescindible garantizar esas condiciones, estableciendo adecuados controles de calidad.



Las Farmacopeas

Las Farmacopeas son códigos oficiales que recogen los estándares de calidad de las materias primas farmacéuticas y de los medicamentos, que deben estar adaptados a la situación actual del conocimiento y a las posibilidades de la instrumentación analítica.



Las Farmacopeas

En las farmacopeas encontramos: Monografías de principios activos y monografías de medicamentos, sin la dosis utilizada. En una monografía de un principio activo se incluye:

- Definición.
- Sinonimia.
- Caracteres generales.
- Envasado y conservación.
- Sustancias de Referencia.



Las Farmacopeas

- **Identificación.**
- **Pérdida por secado o Determinación de agua.**
- **Residuo de ignición.**
- **Pureza cromatográfica o Sustancias relacionadas.**
- **Otros ensayos: ensayos límites, impurezas orgánicas volátiles, rotación óptica, pH.**
- **Valoración .**



Las Farmacopeas

En una monografía de un medicamento se incluye:

- Definición.
- Envasado y conservación.
- Sustancias de Referencia.
- Disolución (según la forma farmacéutica).
- Uniformidad de unidades de dosificación.
- Otros ensayos: pH (para formas farmacéuticas líquidas, polvos, cremas), endotoxinas bacterianas (para inyectables), esterilidad (para soluciones oftálmicas).
- Valoración.



Las Farmacopeas

