



CR EA17

R01

2021-03-09

Criterios Específicos

ACREDITACIÓN PARA LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD EN MEDICAMENTOS CON APLICACIÓN DE ALCANCES FLEXIBLES

El presente documento se distribuye como copia no controlada.

Su revisión vigente debe ser consultada en la página web:

www.acreditacion.gob.ec

| | | |
|-------------------------------|--|------------------------------------|
| Elaborado por: DAL | Revisado por: DGC CGT | Aprobado por: DE |
| W. Pérez Fecha: 2021-03-09 | B. Aguilera M. Romo Fecha: 2021-03-09 | C. Echeverría Fecha: 2021-03-09 |

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|-----|
| 1. | OBJETO | 3 |
| 2. | ALCANCE | 3 |
| 3. | DOCUMENTOS DE REFERENCIA..... | 3 |
| 4. | DEFINICIONES | 4 |
| 5. | RESPONSABILIDADES | 4 |
| 6. | DESCRIPCIÓN | 4 |
| 6.1. | FLEXIBILIDAD EN CUANTO AL OBJETO / MATRIZ / MUESTRA..... | 6 |
| 6.2. | FLEXIBILIDAD EN CUANTO A LOS PARÁMETROS / COMPONENTES / ANALITOS..... | 6 |
| 6.3. | FLEXIBILIDAD EN CUANTO AL DESEMPEÑO DEL MÉTODO | 7 |
| 6.4 | Flexibilidad relativa al método..... | 7 |
| 6.5 | Estructura de las directrices a la NTE INEN ISO/IEC 17025..... | 7 |
| 6.6 | Desarrollo de las directrices y criterios aplicables a la NTE INEN ISO/IEC 17025..... | 7 |
| 1. | Objeto y Campo de aplicación..... | 8 |
| 2. | Referencias normativas | 8 |
| 3 | Terminos y definiciones | 8 |
| 4 | Requisitos generales | 8 |
| 5 | Requisitos relativos a la estructura | 8 |
| 6 | Requisitos relativos a los recursos | 8 |
| 6.2 | Personal | 8 |
| 6.4 | Equipamiento | 8 |
| 7. | Requisitos del proceso..... | 9 |
| 7.1 | Revisión de solicitudes, ofertas y contratos..... | 9 |
| 7.2 | Selección, verificación y validación de métodos..... | 9 |
| 7.2.1 | Selección y verificación..... | 9 |
| 7.2.2 | Validación de metodos..... | 10 |
| 7.6 | Evaluación de la incertidumbre..... | 11 |
| 7.7 | Aseguramiento de la validez de los resultados | 11 |
| 7.8 | Informe de resultados | 11 |
| 7. | REGISTROS | 111 |

1. OBJETO

Este documento tiene por objeto definir los criterios específicos que el Servicio de Acreditación Ecuatoriano (SAE) aplica para la evaluación y acreditación de los laboratorios de control de calidad de medicamentos mediante alcances flexibles, con el fin de permitir su aplicación eficaz y armonizada a partir de las normas internacionales.

2. ALCANCE

Este documento se aplica para la evaluación y acreditación de laboratorios de control de calidad de medicamentos y para definir los alcances, sobre la base de su competencia técnica y la capacidad de gestión que garantice que los ensayos se realizan cumpliendo los requisitos de acreditación, en donde se disponga de métodos normalizados de farmacopeas reconocidas, en lineamiento a la norma NTE INEN ISO/IEC 17025 y los criterios generales del SAE para la acreditación de laboratorios de ensayo y calibración CR GA 01. En caso de divergencia, entre el criterio general CR GA 01 y el criterio específico CR EA 17, se deberá considerar las aclaraciones del criterio específico.

3. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Los documentos que se aplican con este documento son:

| | |
|-----------------------------|--|
| ISO/IEC 17011:2017 | Evaluación de la conformidad – Requisitos para los organismos de acreditación que realizan la acreditación de organismos de evaluación de la conformidad |
| NTE INEN ISO/IEC 17000:2006 | Evaluación de la conformidad – Vocabulario y principios generales |
| NTE INEN ISO/IEC 17025:2018 | Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y de calibración |
| ILAC G18:2010 | Guía para formular alcances de acreditación de laboratorios. |
| PA06 | Procedimiento de acreditación de OECs. |
| GUIA G06 | Aplicación de alcances flexibles para laboratorios |
| NT-18 | Laboratorios de ensayo: Acreditación para categorías de ensayo |

4. DEFINICIONES

Para la correcta interpretación de este documento se deben observar las definiciones establecidas en las normas INEN ISO 9000:2015, INEN ISO/IEC 17000:2006, ISO/IEC 17011:2017. Se aplican las siguientes definiciones:

Ensayo: Operación técnica que consiste en la determinación de una o varias características de un diseño de producto, producto, proceso o servicio dado, basándose en un procedimiento específico.

Alcance flexible en laboratorios: Servicios de calibración o ensayo de un laboratorio donde éste posee la flexibilidad reconocida por el SAE de modificar métodos, validar los cambios y aplicarlos sin tener que solicitar al SAE extensiones del alcance. Tales modificaciones en la metodología no pueden incorporar nuevos principios de medición que no estén previamente incluidos en el alcance de la acreditación.

Alcance de Acreditación: *Actividades específicas de evaluación de la conformidad para las que se pretende o se ha otorgado la acreditación.*

Testificación: *Observación por parte del SAE de un Organismo Evaluador de la Conformidad (OEC) que está llevando a cabo actividades de evaluación de la conformidad dentro de su alcance de acreditación.*

5. RESPONSABILIDADES

Comité Técnico:

- ✓ Revisar el contenido técnico del documento.

Director de Acreditación en Laboratorios:

- ✓ Aplicar, implementar, controlar y cumplir con este documento y la revisión y/o modificaciones que se puedan generar por observaciones del personal técnico del SAE o por actualización de documentos normativos de referencia.

Personal técnico del SAE, evaluadores y laboratorios acreditados:

- ✓ Conocer y cumplir con lo establecido en este documento en el proceso de acreditación de laboratorios de ensayo y calibración.

6. DESCRIPCIÓN

La acreditación es una demostración formal de la competencia de un OEC, por lo tanto, los límites de esta acreditación deben ser claramente expresados a los clientes potenciales, otras partes interesadas y al mercado en general. Esto se hace a través del alcance de la acreditación. Es importante definir los alcances de tal manera que sea posible establecer con precisión y sin ambigüedades la gama de actividades cubiertas por la acreditación de un organismo y que esté acorde a su naturaleza.

La formulación y evaluación del alcance de la acreditación representa el núcleo del proceso de acreditación. La función del SAE es asegurar (con un grado adecuado de confianza) que el laboratorio tiene la competencia para prestar el servicio definido en el alcance.

Según la Cláusulas 7.2.1.5 de la ISO/IEC 17025, un laboratorio podría modificar sus métodos, en este contexto para los laboratorios acreditados estas modificaciones requieren que se disponga de un alcance de acreditación flexible, pero esto no implica que el laboratorio pueda emitir resultados con símbolo de acreditación si se emplean nuevos principios de medición que no estén previamente incluidos en el alcance de la acreditación

Un alcance fijo (no flexible) no permite que se añadan actividades adicionales o modificar el alcance de un laboratorio sin evaluación previa, aun cuando la competencia en este ámbito ya se haya demostrado por el organismo.

El SAE conservará el derecho de decidir la forma de definir el alcance y si es o no oportuno otorgar un alcance flexible. El Laboratorio de control de calidad de medicamentos deberá solicitar expresamente un Alcance Flexible, para que esta condición sea evaluada por el equipo evaluador del SAE y considerada por la Comisión de Acreditación.

Cuando el laboratorio disponga de un alcance flexible acreditado, los cambios que implemente no deberán incorporar nuevos principios de medición que no estén previamente incluidos en el alcance de la acreditación, definiendo esto claramente en los límites de la flexibilidad.

Al otorgarse al laboratorio un alcance flexible se le da la posibilidad de describir las actividades de forma más general. De todos modos, el laboratorio deberá conservar una lista actualizada de los métodos cubiertos por la acreditación, incluyendo los métodos recientemente modificados, introducidos o desarrollados.

Cuando se le otorga al laboratorio un alcance flexible, puede incluir actividades adicionales en el alcance de su acreditación a partir de sus propias validaciones o confirmaciones sin tener que ser evaluado por el SAE antes de llevar a cabo dichas actividades.

La obtención de este tipo de alcance va a requerir del laboratorio:

- Un nivel de competencia técnica añadida al necesario para disponer de un alcance por ensayos, ya que debe demostrar, a priori, que es competente no solo para realizar determinados ensayos sino para desarrollar y validar procedimientos de ensayo concretos en el momento, con las condiciones establecidas por un cliente y con las restricciones establecidas en este procedimiento.
- Haber estado acreditado al menos un ciclo de acreditación y/o cumplir con 2 años de experiencia en técnicas dentro alcance solicitado para la flexibilidad en área medicamentos.

El alcance flexible se puede establecer sobre la base de grados de libertad para la flexibilidad, tales como:

6.1 Flexibilidad en cuanto al objeto / matriz / muestra

Permite cambios con respecto a diversos productos y formas farmacéuticas (p.e., cambios en las matrices) dentro de un área de productos. Por ejemplo:

- de la determinación de un principio activo en tabletas, jarabes, y otras formas farmacéuticas afines a la determinación de un principio activo.

- Por ejemplo acetaminofén en jarabes, tabletas
- Variantes en la extracción de un analito (métodos de extracción, diferentes solventes, tiempos, etc.)

6.2 Flexibilidad en cuanto a los parámetros / componentes / analitos

Permite cambios con respecto a los parámetros. Por ejemplo:

- La extensión de la determinación de un principio activo mediante HPLC acetaminofén y los demás analitos establecidos en el listado de métodos

6.3 Flexibilidad en cuanto al desempeño del método

Permite cambios a la realización del método para un tipo dado de muestra y parámetro. Incluye, por ejemplo:

- La modificación de la incertidumbre de medición.

6.4 Flexibilidad relativa al método

Permite adoptar métodos equivalentes a los ya cubiertos por la acreditación, por ejemplo:

- HPLC de gradiente o isocrático
- Fase normal
- Fase reversa

En algunos casos, la utilización de las técnicas aplicadas y el campo (técnico) que abarca puede ser la mejor manera de definir el alcance. Ejemplo a continuación:

| PRODUCTO O MATERIAL A ENSAYAR | ENSAYO | TECNICA | METODO DE ENSAYO (Procedimiento interno y/o método de referencia) |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---|
| Formulados farmacéuticos | Determinación de ingredientes activos | HPLC Fluorescencia | |
| Tabletas Cápsulas | Disolución | HPLC UV-Vis | |

La presencia de las diferentes necesidades de los laboratorios significa que no hay una sola manera de aplicar alcances flexibles. Es responsabilidad de cada laboratorio determinar exactamente los requisitos de cómo demostrar al Organismo de Acreditación que el alcance es apto para el uso deseado y capaz de ser mantenido bajo control, en el marco de la acreditación.

6.5 ESTRUCTURA DE LAS DIRECTRICES A LA NTE INEN ISO/IEC 17025

A efectos de clarificar la estructura del presente documento debe entenderse que la palabra “debe” se utiliza para indicar las disposiciones que, al reflejar los requisitos de la Norma NTE INEN ISO/IEC 17025, son obligatorios. La palabra “debería” se utiliza para indicar disposiciones que, no siendo obligatorias, son consideradas por el SAE como un medio reconocido de cumplir con los requisitos. Los laboratorios cuyos sistemas no sigan las recomendaciones del SAE de alguna manera solo podrán optar por la acreditación si pueden demostrar que cumplen la cláusula aplicable de la Norma NTE INEN ISO/IEC 17025 y la intención de las directrices de un modo equivalente.

Los números y títulos colocados en letra **negrita** corresponden a los requisitos de la Norma NTE INEN ISO/IEC 17025. No se incluyen los textos, dado que éstos deben cumplirse en su totalidad.

Para facilitar la lectura del presente documento, se mantiene la numeración de la Norma NTE INEN ISO/IEC 17025, únicamente con la inclusión de la letra C antes del numeral respectivo.

Ejemplo: C.6.4.4 sería la directriz desarrollada por el SAE, relativa al requisito de la cláusula 6.4.4 de la Norma.

El presente documento, ha sido revisado por el Comité Técnico de Laboratorios de Control de Calidad de Medicamentos, los mismos que se encuentran conformados por los representantes de las partes interesadas del proceso de acreditación de laboratorios.

6.6 DESARROLLO DE LAS DIRECTRICES Y CRITERIOS APLICABLES A LA NTE INEN ISO/IEC 17025

1. Objeto y campo de aplicación

No hay criterios generales

2. Referencias Normativas

No hay criterios generales

3. Términos y Definiciones

No hay criterios generales

4. Requisitos Generales.

4.1 Imparcialidad

4.2 Confidencialidad

5. Requisitos relativos a la estructura

6. Requisitos relativos a los recursos

6.2 Personal

C 6.2.5: El laboratorio debe definir los requisitos de competencia para las personas que asuman las responsabilidades que aseguren su competencia técnica en toda la categoría de ensayos.

C 6.2.6: La dirección del laboratorio debe autorizar a las personas técnicamente competentes y asignarles las responsabilidades claves para la gestión del sistema, incluyendo el desarrollo, modificación; verificación y validación de métodos de ensayo, y autorización para incluir o modificar métodos en la Lista de métodos. Cualquier cambio en estas personas claves debe ser comunicado al SAE de acuerdo con lo establecido en el "Procedimiento de Acreditación".

6.4 Equipamiento

C 6.4.1: El laboratorio debe disponer de los equipos de ensayo requeridos para realizar cualquier ensayo dentro de cada método.

C 6.4.1 Nota 1: Se consideran también materiales de referencia competentes los materiales de referencia secundarios que demuestren la trazabilidad y dispongan de información o certificado de producto, considerar también:

Si el MR secundario es preparado por un ente externo el laboratorio debe asegurarse que mantiene los registros que demuestren trazabilidad.

La sistemática de preparación interna del MR secundario debe considerar que el valor del analito sea determinado con precisión intermedia y veracidad (analistas autorizados para realizar estandarizaciones)

El laboratorio debe asegurar que los MR secundario y todos los reactivos preparados (por ejemplo: fase móvil, diluyentes) estén debidamente etiquetados, indicando, según sea apropiado, identidad, concentración, uso, condiciones de almacenamiento, fecha de preparación/estandarización, fecha de caducidad y mantener registros que permitan la identificación de la persona responsable de la preparación.

Independiente de la temperatura de almacenamiento del MR, se deben adoptar precauciones para prevenir la absorción de humedad (a menos que sea ampollas) y mantener los registros correspondientes.

Debe eliminarse los MR que presente cambios en su aspecto físico característico, independientemente que los resultados de análisis posteriores indiquen una degradación significativa o no.

Para el caso de preparación interna de MR se debe seguir la Guía ISO 80, Guía 34 y la Guía 35.

7. Requisitos del proceso

7.1 Revisión de solicitudes, ofertas y contratos

C 7.1.1: El procedimiento para la revisión de solicitudes, ofertas y contratos debe contemplar las peculiaridades que se desprenden de este tipo de alcance de acreditación. En especial debe asegurar que, en los casos en los que el laboratorio no tiene establecido en rutina el ensayo solicitado y por tanto no se encuentra en Listado de métodos, informa a su cliente de:

- Que no podrá emitir un certificado acreditado en tanto en cuanto no realice de forma satisfactoria las actividades establecidas en su sistema;
- Las implicaciones (p.e. en plazos, precios, etc) de su solicitud de ensayo;
- La posibilidad de no poder emitir resultados de ensayo válidos, en función del resultado de las validaciones.

Por otra parte, durante la revisión de las solicitudes debe tenerse en cuenta que la cláusula C 7.1.1 del **CR GA01** "Criterios generales para la acreditación de Laboratorios de ensayo y calibración" es aplicable a cualquier ensayo solicitado, esté o no dicho ensayo incluido en el Listado de Métodos". Esto implica que el laboratorio deberá disponer de la aceptación previa de su cliente si *a priori* no va a emitir un informe de ensayo acreditado.

7.2 Selección, verificación y validación de métodos

7.2.1 Selección y verificación

C 7.2.1.5:

El laboratorio establecerá una estrategia para las verificaciones que sea adecuada a la extensión y naturaleza técnica de la categoría de ensayos para la que solicite la acreditación.

El laboratorio debe establecer los objetivos de la verificación. Los resultados de las verificaciones deberán comprobar que el método es adecuado para la

finalidad que se pretende y deberá documentar como va a informar al cliente en función de los resultados de la verificación.

El laboratorio establecerá un procedimiento de actuación que describa las actividades planificadas, que va a llevar a cabo al recibir solicitudes de ensayo pero que hasta la fecha el laboratorio no ha realizado. Este procedimiento garantizará como mínimo que el laboratorio, antes de incluir el ensayo en el Listado de Métodos:

- Se asegura de disponer de los materiales de referencia, útiles u otros medios necesarios para la realización del ensayo concreto solicitado.
- Se asegura de disponer de personal adecuadamente cualificado para la realización del ensayo concreto.
- Asigna responsabilidades para cada actividad planificada.
- Realiza las actividades de verificación necesarias de acuerdo a los procedimientos establecidos por el laboratorio:
Definir los parámetros a verificar:
- Aprueba el procedimiento de ensayo correspondiente.
- Autoriza la inclusión del nuevo ensayo en el Listado de Métodos.

NOTA:

Dicha estrategia puede consistir en un procedimiento de verificación de carácter general complementado con procedimientos de verificación más específicos para determinadas familias de productos o parámetro.

El laboratorio podría definir, por ejemplo, grupos de productos para una categoría de ensayos determinada y establecer diferentes grados de extensión de la verificación. La verificación podría, en algunos casos, ser más extensa al inicio, para determinar las características del método y podría necesitar diferentes grados de verificación parcial al incluir un nuevo producto en un grupo de productos ya verificado. Igualmente se puede plantear diferentes grados de extensión de la verificación al inicio o posteriormente, en lo que se refiere a los parámetros / analitos a determinar.

7.2.2 Validación de métodos

C 7.2.2.1:

El laboratorio establecerá una estrategia para las validaciones que sea adecuada a la extensión y naturaleza técnica de la categoría de ensayos para la que solicite la acreditación.

El laboratorio debe establecer los objetivos de la validación. Los resultados de las validaciones deberá comprobar que el método es adecuado para la finalidad que se pretende y deberá documentar como va a informar al cliente en función de los resultados de la validación.

El laboratorio establecerá un procedimiento de actuación que describa las actividades planificadas, que va a llevar a cabo al recibir solicitudes de ensayo pero que hasta la fecha el laboratorio no ha realizado. Este procedimiento garantizará como mínimo que el laboratorio, antes de incluir el ensayo en el Listado de Métodos:

- Se asegura de disponer de los materiales de referencia, útiles u otros medios necesarios para la realización del ensayo concreto solicitado.
- Se asegura de disponer de personal adecuadamente cualificado para la realización del ensayo concreto.
- Asigna responsabilidades para cada actividad planificada.
- Realiza las actividades de validación necesarias de acuerdo a los procedimientos establecidos por el laboratorio:

Definir los parámetros a validación: *El laboratorio puede acoger como guía lo establecido en las farmacopeas vigentes para definir los parámetros de validación*

- Aprueba el la técnica de ensayo correspondiente.
- Autoriza la inclusión de los nuevos ensayos que han sido validados en el Listado de Métodos.

NOTA:

Dicha estrategia puede consistir en un procedimiento de validación de carácter general complementado con procedimientos de validación más específicos para determinadas familias de productos o parámetro.

El laboratorio podría definir, por ejemplo, grupos de productos para una categoría de ensayos determinada y establecer diferentes grados de extensión de la validación. La validación podría, en algunos casos, ser más extensa al inicio, para determinar las características del método y podría necesitar diferentes grados de validación parcial al incluir un nuevo producto en un grupo de productos ya validado. Igualmente se puede plantear diferentes grados de extensión de la validación al inicio o posteriormente, en lo que se refiere a los parámetros / analitos a determinar.

C 7.2.2.3: En el caso de que el proceso de validación de un ensayo dé como resultado que el laboratorio no es capaz de emitir informes de ensayos válidos, el laboratorio debe garantizar que se realiza un análisis de causas y que se toman las acciones correctivas adecuadas. Dichas acciones incluirán:

- Informar a su cliente de que mientras realiza el análisis y las acciones consecuentes, no podrá emitir informe acreditado y de las razones para ello.
- Modificar los procedimientos o métodos necesarios, en el caso de que la causa tenga su origen en problemas técnicos específicos para ese ensayo, para resolver el problema detectado y que no vuelva a ocurrir en el futuro.
- Redefinir la categoría de ensayos, modificar consecuentemente el listado de métodos y solicitar al SAE la modificación del Alcance si el problema detectado es consecuencia de una incorrecta definición de la categoría de ensayo

C 7.2.2.4: El laboratorio debe mantener registros que evidencien las actividades realizadas para la modificación, adaptación y ampliación de los métodos de ensayo incluidos en el Listado de Métodos, incluyendo los resultados de la validación y/o verificaciones de las técnicas y las verificaciones, su evaluación y autorización a ejecutar el ensayo.

Los registros deben ser completos de manera que permitan que durante las auditorías (tanto internas como externas) se pueda evaluar el proceso seguido y la decisión tomada, incluyendo los casos en los que el ensayo no ha podido ser añadido al Listado de Métodos y las razones para ello.

Asimismo, los registros deben ser capaces de poner en evidencia que todas las acciones establecidas por el laboratorio como previas a la inclusión del ensayo en el Listado de Métodos han sido efectivamente realizadas **antes** de la emisión del informe de ensayo acreditado correspondiente (y el Listado de Métodos consecuentemente actualizado).

7.6 Evaluación de la incertidumbre de medición

C 7.6.3: El registro de la incertidumbre puede presentarse en forma general para equipos de medición similares, agregando las contribuciones correspondientes para los procesos de medición específicos.

7.7 Aseguramiento de la validez de los resultados

C 7.7.1: El programa de aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayo incluirá actividades tanto internas como externas que sean representativas de todos los ensayos incluidos en el Listado de Métodos. Esto podría llevar al laboratorio a participar en intercomparaciones y a realizar actividades de control interno en matrices o para parámetros que no ensaya habitualmente. El laboratorio deberá establecer y documentar los criterios predefinidos para la aceptación y rechazo de los controles de calidad aplicados a los métodos de ensayo. El nivel y frecuencia de los controles dependerá del uso y aplicabilidad del método.

Incluir en los procedimientos parámetros de aptitud del sistema (System Suitability), el laboratorio puede acoger como guía lo establecido en las farmacopeas vigentes para definir los criterios de aceptación y rechazo de la aptitud del sistema

Nota: Si se analiza en secuencia un número grande de muestras, los criterios de aptitud del sistema (System Suitability) deben ser determinados a lo largo de la secuencia

C 7.7.2: La participación en intercomparaciones y/o ensayos de aptitud en los laboratorios de control de calidad de medicamentos deberá ser por cada TÉCNICA que solicite en su alcance de acreditación, siempre y cuando estén disponibles, igualmente el programa de intercomparación se realizará para el período de acreditación considerando todas las técnicas, mínimo una vez. Todos los demás puntos serán conforme a lo establecido en el criterio general del SAE, **CRGA08 Criterios Generales Participación en ensayos de aptitud**

7.8 Informe de resultados

C.7.8.1: El laboratorio para emisión de los informes debe considerar lo establecido en el CR GA04 **Utilización** del símbolo de acreditación **SAE y referencia a la condición de acreditado**. Se pueden emitir informes simplificados.

7 REGISTROS

No aplica