



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA CONTROL DE CALIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA



Q.F. Magna Chiroque

Q.F. Betty Llana

REUNIÓN TÉCNICA “INSPECCIONES DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y AUTORIZACIONES SANITARIAS DE
LABORATORIOS NACIONALES”

Noviembre 2017

HISTORIA

- En los años 70, la FDA asumía que los estudios analíticos presentados para su aprobación, cumplían con los requisitos recomendados:

FIABILIDAD

EXACTITUD

- En algunos estudios analíticos presentados para demostrar la seguridad de los medicamentos encontraron datos incongruentes.
- Se programan inspecciones a los laboratorios de las compañías farmacéuticas donde pudieron evidenciar datos contradictorios y evidencias de prácticas inaceptables.



Buenas Prácticas de Laboratorio

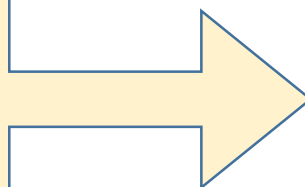
HISTORIA

¿Cuál fue el Resultado?

- *Deficiencias en el registro de resultados.*
- *El personal técnico no aplicaba adecuadamente los procedimientos analíticos.*
- *Datos inexactos y no trazables (Deficiencia en archivar datos primarios / falta de supervisión)*
- *Imposibilidad de verificar la calificación de la competencia y experiencia del personal implicado en el ensayo analítico.*
- *Los estudios contratados por terceros no eran supervisados por los contratistas.*



Se inspeccionó uno de los laboratorios de ensayo más grandes en los EEUU, miles de sus estudios servían para sustentar la seguridad de medicamentos, pesticidas y aditivos alimentarios.



594 de 801 estudios clave fueron considerados no validos : 74%



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

Buenas Prácticas de Laboratorio

HISTORIA

- **1976** se propuso un proyecto de norma que la FDA publicó en el *Federal Register (FR)*, denominándolo “*Good Laboratory Practice*”
- **1978** la FDA publica la versión final de las BPL y se hace ley en **1979**, the Code of Federal regulations (CFR) : “*Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies*.”
- **1981**: La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), elabora una guía sobre los Principios de las BPL muy parecida a la de la FDA, editándose en con el título de “*OECD Principles of Good Laboratory Practice*”.
- **1984**: Algunos cambios fueron realizados a la versión de 1978, por la FDA.
- **1987**: FDA publica el documento: “*Final Rule*”- Compliance Program Biosearch Monitoring: Good Laboratory Practices



Buenas Prácticas de Laboratorio

- **OCDE:** Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos agrupa a 35 países miembros fundada en 1961, y su misión es promover políticas que mejoren el bienestar económico y social de las personas alrededor del mundo.
- **FDA:** Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Drogas es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.
- **OMS:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization o WHO) es el organismo de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención en salud a nivel mundial.



Buenas Prácticas de Laboratorio

DEFINICIÓN

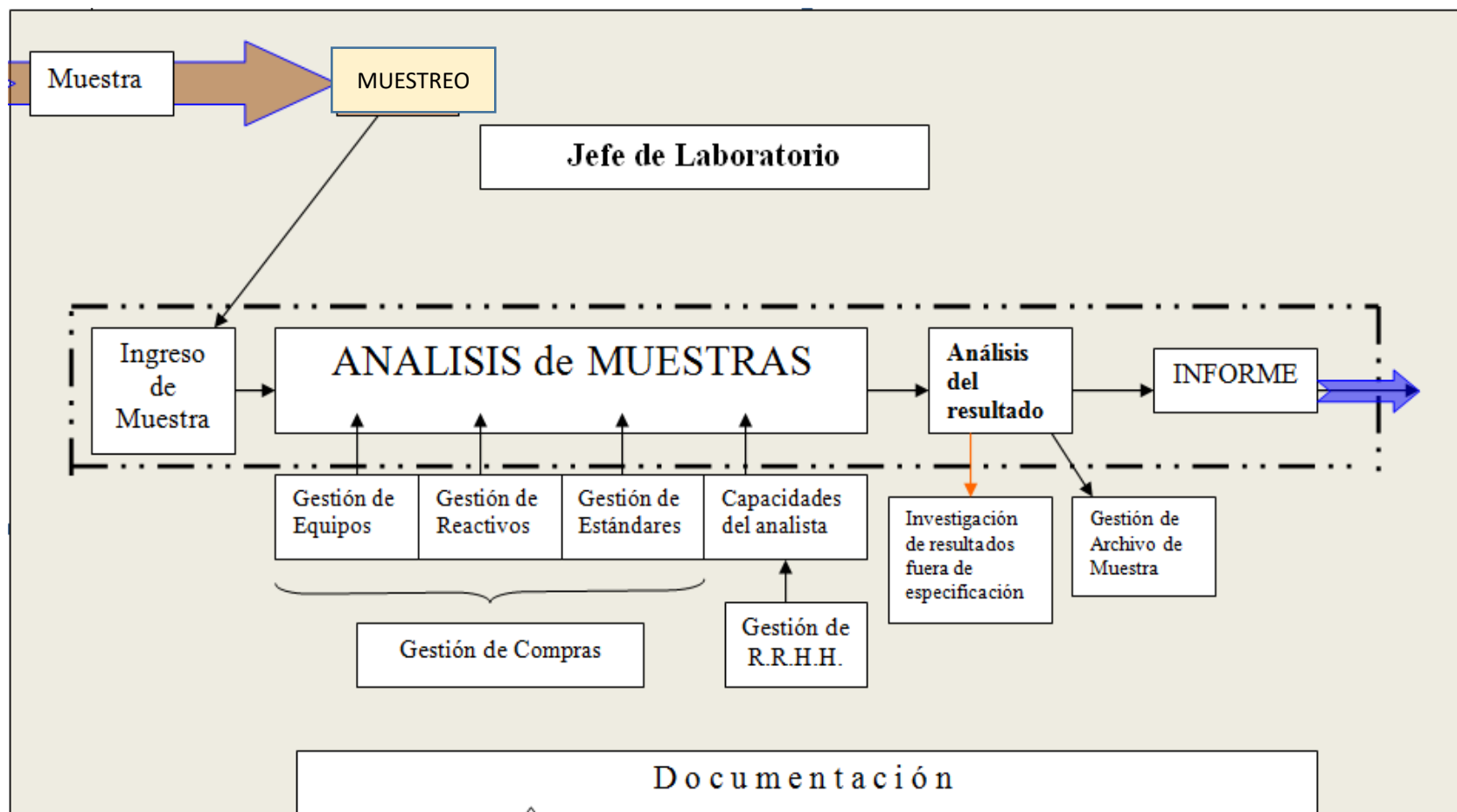
- Conjunto de reglas, procedimientos operaciones y prácticas establecidas y promulgadas por organismo como: **OCDE, FDA y la OMS** que se condiseran de cumplimiento obligatorio para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos en diversos procesos de laboratorio.

OBJETIVOS

- Asegurar la calidad e integridad de los datos de los ensayos analíticos.
- Permitir reconstruir los ensayos analíticos.
- Resultados confiables dan lugar a productos farmacéuticos de la calidad establecida.
- Permiten que los datos fueran comparables sin importar donde fueran generados.



Buenas Prácticas de Laboratorio





PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

Aspectos cubiertos por las BPL



Estructura BPL

Gestión e infraestructura

- Organización y Gestión
- Sistema Gestión de Calidad
- Control de Documentos
- Registros
- Personal
- Instalaciones
- Equipos instrumentos y otros dispositivos

Materiales, equipos, instrumentos y otros

- Reactivos
- Sustancias y materiales de Referencia
- Calibración, Calificación y verificación de equipos, instrumentos y otros dispositivos
- Trazabilidad



designed by freepik.com

Estructura BPL

Procedimientos de trabajo

- Muestreo e Ingreso de muestras
- Solicitud de Análisis y Registro.
- Inspección
- Almacenamiento
- Hoja de trabajo analítico



Validación de Procedimientos Analíticos Ensayos

Evaluación de Resultados de Ensayos

Informe de Análisis

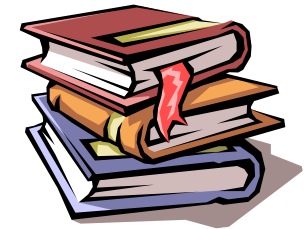
Certificado de Análisis

Contramuestras

Seguridad

ORGANIZACIÓN y GESTIÓN

- El laboratorio debe ser una entidad legalmente autorizada.
- El laboratorio debe operar de manera que cumpla los requisitos establecidos.
- Tener personal gerencial y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para cumplir sus obligaciones.
- Definición de roles, responsabilidad y autoridad de los cargos.
- Tener una política y un procedimiento previsto para asegurar la confidencialidad de la información.
- Definición de la estructura de la documentación.



Gestión de los Documentos

COLUMNA VERTEBRAL DEL SISTEMA DE CALIDAD

La documentación es parte esencial del sistema de gestión de la calidad.

- **Externos**

Leyes, Reglamentos, Normas, Libros y revistas científicas, Catálogos, Manuales de equipos, Contratos con terceros, Protocolos de análisis de proveedores, Programas informáticos

- **Internos**

El Manual de calidad, Procedimientos, Instructivos, Especificaciones, Formularios, técnicas analíticas, Formatos.



Gestión de los Documentos

- *Manual de calidad:*
 - *Declaración de la Política de Calidad*
 - *Compromiso de la Gerencia del Laboratorio*
 - *Estructura (Organigrama)*
 - *Las actividades operacionales y funcionales.*
 - *Diseño de la estructura de la documentación*
 - *Política de calificación de personal*
 - *Política para la selección de los procedimientos analíticos*
- *Procedimientos:*
 - *Personal*
 - *Control de cambios*
 - *Auditoria interna*
 - *Acciones correctiva y preventivas*
 - *Calificación, Calibración, Mantenimiento y Verificación de equipos e instrumentos.*
 - *Análisis de las muestras*
 - *Resultados atípicos*
- *Registros*



Control de Documentos

Procedimientos operativos estándar

- Debe tener una identificación única.
- Deben ser apropiados, autorizados, actualizados y revisados por el personal responsable.
- Deben encontrarse disponible en el lugar de uso.
- Los documentos antiguos y los obsoletos deben ser retirados y reemplazados por los vigentes , pero se debe conservar para asegurar la trazabilidad del procedimiento.
- El personal debe ser capacitado en los procedimientos autorizados.



Gestión de Documentos

Procedimientos operativos estándar

- ¿Existen los procedimientos establecidos para la aprobación y rechazo de materiales?
- ¿Se cuentan con especificaciones y procedimientos analíticos para todos y cada uno los materiales de empaque, materia prima, producto en proceso y producto terminado?
- ¿Los métodos analíticos utilizados se encuentran validados, se siguen exactamente?
- ¿Están los analistas autorizados para la utilización de los equipos especializados?



Gestión de Documentos

Procedimientos operativos estándar

- **NO CONFORMIDAD**

- *El procedimiento CC-LAV-028 "Lavado de materiales para análisis en control de calidad" consigna: "El Auxiliar de lavado debe revisar que el material no contenga residuos de solventes orgánicos. En caso que se generen residuos de solventes orgánicos, verterlos en depósito apropiado y enjuagar con agua potable para eliminar cualquier residuo del trabajo realizado en él; una vez enjuagado el material se deberá lavar con detergente neutro (EXTRAN (R)) para sacar los restos de grasa y de la tinta que puedan quedar en el recipiente y dejar el material a un pH cercano a 7, según lo manifestados por el auxiliar de lavado, si encuentra algún residuo lo elimina en el depósito de residuos líquidos en uso, no puede reconocer si corresponde a un solvente orgánico, luego procede directamente al enjuague, el detergente usado no es el Extran, pues éste se agotó hace tres meses, usa un detergente comercial y no realiza medición del pH después de enjuague."*



Control de Documentos

CONTROL DE REGISTROS

- El laboratorio debe establecer u mantener procedimientos para la identificación, compilación, numeración, recuperación, almacenamiento, mantenimiento y eliminación de todos los registros de calidad.
- Se deben conservar todos los registros de las observaciones originales (Cálculos, datos de pesos, cromatogramas, validaciones, verificaciones)
- Legibilidad
- Recuperables.
- Almacenados en ambientes adecuados:
Seguridad y confidencialidad
- Tiempo de retención: Requerimientos legales
- Disposición: destrucción, entrega a cliente, entre otros.



Gestión de Documentos

CONTROL DE REGISTROS

- **NO CONFORMIDAD:**

- *En el registro de uso de estándares secundarios para el caso del Patrón de Cloruro de Sodio Lote: XXYY fecha de uso: 23/08/16, se evidencia ausencia del dato en el campo correspondiente al peso, además no se evidencia la firma de la persona que realizó la operación.*



INSTALACIONES

¿Las instalaciones son aptas para las operaciones que se efectúan?

- Las instalaciones deben ser de tamaño, construcción y ubicación y diseño adecuados a las operaciones a realizar.
- Instalaciones de seguridad: ducha, lavaojos.
- Equipados con instrumentos y equipos adecuados para todos los ensayos a realizar.
- Precauciones especiales para manipulación de sustancias tóxicas.
- Condiciones ambientales apropiados en función a las operaciones.
- Condiciones eléctricas seguras (Equipos a prueba de explosión)



INSTALACIONES

INSTALACIONES PARA ENSAYOS FISICOQUÍMICOS

El Laboratorio deberá disponer de áreas separadas para:

- *Recepción de muestras*
- *Preparación de muestras*
- *Ensayos, instrumentación*
- *Ensayos que exigen condiciones especiales de medio ambiente.*
- *Calibración, medición o comparación*

Almacenamiento de:

- *Muestras de retención*
- *Muestras analizadas*
- *Materiales de referencia*
- *Reactivos y materiales de laboratorio*
- *Sustancias tóxicas e inflamables*
- *Área de archivos de documentos.*

El acceso será restringido a personal autorizado y asegurado con llave, con monitoreo y control del medio ambiente

INSTALACIONES

INSTALACIONES PARA ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS

- *Recepción de muestras*
- *Preparación de medios*
- *Áreas especiales para el trabajo con microorganismos (potencia antibiótica, repique de cepas, cabinas de bioseguridad y otros)*
- *Cabinas de flujo laminar.*
- *Ensayos de esterilidad*
- *Esclusas adecuadas*
- *Áreas de lavado*
- *Área para almacenamiento de medios de cultivo*
- *Área para incubación de muestras de los diferentes ensayos microbiológicos*



INSTALACIONES

INSTALACIONES

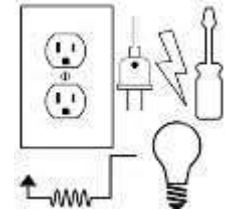
- **NO CONFORMIDAD:**

- *La campana extractora utilizada para la preparación de reactivos y muestras de análisis fisicoquímico se encuentra en mal estado, evidenciándose cables eléctricos sueltos y en mal estado, mangueras conectadas al punto de agua, superficies con presencia de óxido y el sistema de cierre y apertura de la campana se encuentra averiado. Asimismo, se observó en la superficie de la mesa de la campana, una capa de una sustancia en polvo color amarillo, sin embargo la sustancia que se encontraba en proceso de análisis era de color blanco.*



SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL

- Debe existir programa de primero auxilios y equipo correspondiente
- Carteles visibles de medidas de higiene y seguridad
- Buen estado del sistema eléctrico, servicios sanitarios y agua.
- Duchas de seguridad, lavaojos en zonas visibles.
- Salidas de emergencia y plan de evacuación



ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PERSONAL

- Bata cerrada de mangas largas
- Guantes de latex, nitrilo o para manipular sangre
- Uso de gafas de seguridad



TECNICAS DE LABORATORIO

- No pipetear con la boca
- Mantener limpias las superficies de trabajo
- Acceso al laboratorio debe ser de uso restringido
- Luego de concluir, el personal se debe lavar las manos
- No tocar productos químicos con manos ni boca



SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL

- **NO CONFORMIDAD:**

- *En la bitácora de uso y Verificación y Mantenimiento de Duchas y Duchas de ojos, en el ítem de observaciones indica: "Presencia de Partículas extrañas de color marrón, similar al óxido", desde diciembre del 2016 a la fecha (julio 2017), sin evidencia de la desviación y/o acción correctiva correspondiente.*
- *El lavado de ojos código: OJO - 0012 ubicado en Laboratorio Fisicoquímico se pudo observar falta de mantenimiento, debido a que se encontró ambos conectores oxidados.*



MATERIALES DE REFERENCIA

Estándares primarios y secundarios

- Deberían emplearse sustancias de referencia Farmacopeicas cuando estén disponibles y sean apropiadas para el análisis.
- Se debe asignar un número de identificación a las sustancia de referencia.
- Debe existir una persona responsable de las sustancias de referencia y materiales de referencia.
- Para sustancias de referencia secundaria, el archivo debe incluir todos los resultados de los ensayos y las verificaciones usadas para establecer dicha sustancia.

N° de identificación: _____									
Primario <input type="checkbox"/>					Secundario <input type="checkbox"/>				
Nombre: _____									
Lote: _____					Fecha de vencimiento: _____				
Proveedor/Fabricante: _____					Fecha de recepción: _____				
Ubicación: _____					Temperatura: _____				
Fecha de recepción	Visual Vigencia o no controlado	Non	Causas	Valido	Código del producto	Recibo	Cantidad Usada	Balance	Observaciones



MATERIALES DE REFERENCIA

ESTANDARES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

- **NO CONFORMIDAD:**

- *Las condiciones de almacenamiento de los patrones de referencia, ubicados en la zona de congelación de la refrigeradora del laboratorio, no son registradas, encontrándose en el momento de la inspección con una temperatura de 0°C.*
- *Las condiciones de almacenamiento para los estándares de referencia requeridas en los documentos oficiales tales como las farmacopeas o certificados del proveedor no son tomadas en cuenta para el almacenamiento, como es el caso de Materia Prima AAABBB que requiere "Almacenar en ambiente frío y seco, protegido de la luz", y la etiqueta consigna almacenar de 2°C a 8°C, sin embargo se encuentra en el desecador a temperatura de 23°C.*



REACTIVOS



Fraccionamiento:
correctamente etiquetados



NO CONFORMIDAD:

En el informe de análisis N°09-MAP/2015, realizado el 17 de enero del 2015 se registro el uso de tetrahidrofurano lote 128069, sin embargo, según el certificado del reactivo, este venció el 20 de diciembre del 2013.

EQUIPO, INSTRUMENTOS Y OTROS

- Equipos, instrumentos y otros deben ser diseñados, contruídos, adaptados, ubicados, calibrados, calificados, verificados y mantenidos según su requerimiento
- Equipo necesario requerido para la ejecución correcta de los ensayos, calibrado y correctamente identificado.
- Deben existir controles y registros del ingreso de materiales al laboratorio.
- Se debe establecer procedimientos específicos para cada tipo de equipos de medición tomando en cuenta recomendaciones del proveedor:



Ejemplo:

- Los medidores de pH son verificados antes de usar con soluciones amortiguadoras estándar certificadas.
- Las balanzas tienen que ser verificadas diariamente, usando pesas de ensayo adecuadas, y debe realizarse una recalificación anual usando pesas de referencia certificadas.

- **El laboratorio debe tener los equipos necesarios para los análisis que realiza.**



EQUIPO, INSTRUMENTOS Y OTROS

• **NO CONFORMIDAD**

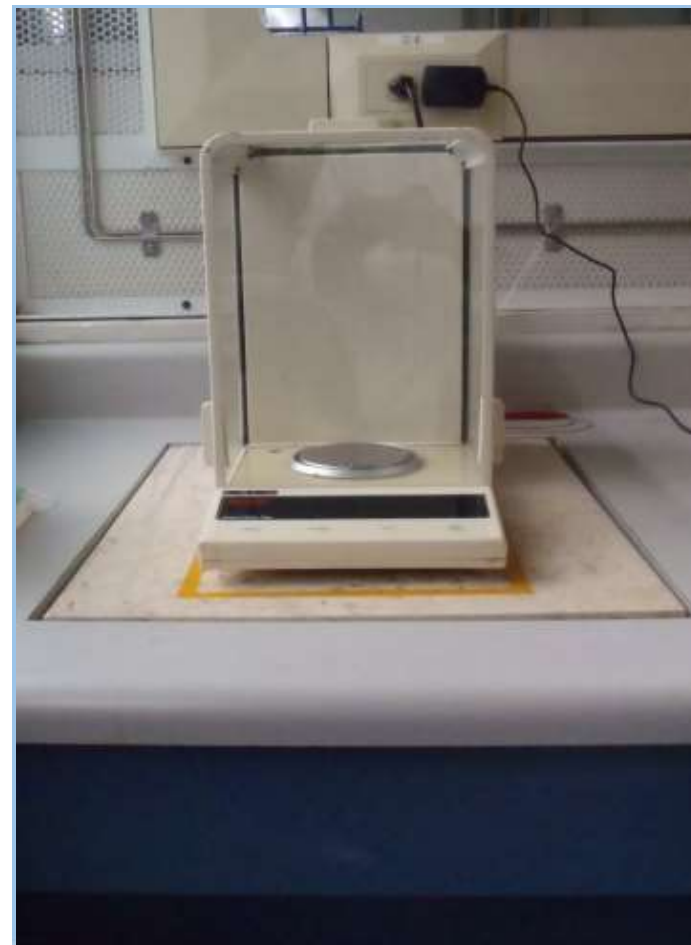
- *El Autoclave AU-CLA-VE-08-01, se encuentra calificado con un tiempo de esterilización de 30 minutos a 121 °C, sin embargo el equipo es utilizado 15 minutos según farmacopea USP, asimismo no se evidencia el tamaño y tipo de la carga para la evaluación del desempeño.*
- *La refrigeradora código REFRI-2017, utilizada para el almacenamiento de cepas microbiológicas indica como especificación de trabajo de 2°C a 8 °C en la parte inferior, sin embargo en los registros de temperatura del equipo se evidencian las siguientes temperaturas: -0.6 °C para el día 10 y 11 de 11-2016 y 0.4 °C para el día 3-11-2016.*



EQUIPO, INSTRUMENTOS Y OTROS

- ***Buenas Prácticas de Balanzas***

- *Verificar que la balanza se encuentra limpia y en buen estado.*
- *Verificar que la burbuja de nivel de la balanza se encuentra centrada.*
- *Verificar que se encuentre con su calibración y mantenimiento preventivo correspondiente vigente.*
- *Permitir que el material a utilizar permanezca en el área unos minutos antes*



EQUIPO, INSTRUMENTOS Y OTROS

Se puede hacer calibraciones internas, siempre y cuando se cuente con los patrones certificados.

EJEMPLO :



USP

VOLÚMEN NOMINAL	25
LÍMITE DE ERROR, mL	0,03

EQUIPO, INSTRUMENTOS Y OTROS

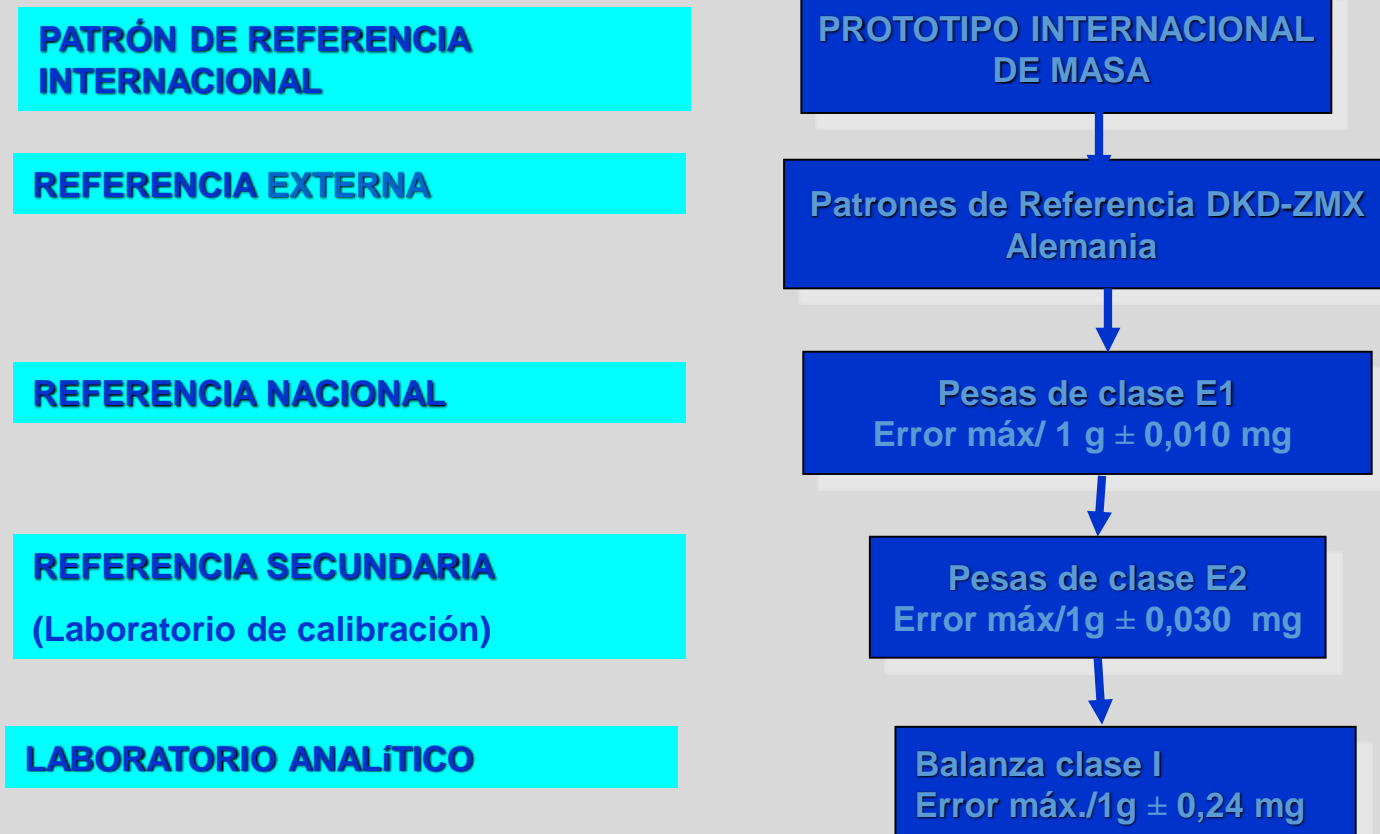
NO CONFORMIDAD:

- *Con respecto a los materiales de vidrio utilizado para los ensayos de control de calidad como por ejemplo: Matraces Volumétricos (200mL, 50mL y 25mL), Pipetas Volumétricas (5mL, 10mL y 1mL), no se evidenció los reportes de calibración y/o verificación volumétrica, además no se cuenta con un procedimiento para realizar dicha verificación.*
- *No cuentan con un procedimiento para la verificación del material de vidrio del laboratorio de Control de Calidad. Asimismo, no disponen de los certificados de proveedor de dichos materiales.*



TRAZABILIDAD

- El resultado de un análisis debe ser trazable a una sustancia de referencia primaria cuando corresponda.
- Todas las calibraciones o calificaciones de instrumentos deben ser trazables a materiales de referencia certificados y a unidades SI (trazabilidad metrológica)



HOJA DE TRABAJO ANALÍTICO

- Evidencia documentada del ensayo
- Sirve para confirmar la realización del ensayo.
- Para verificar la conformidad con los requisitos establecidos.
- Justificar los resultados fuera de especificación.

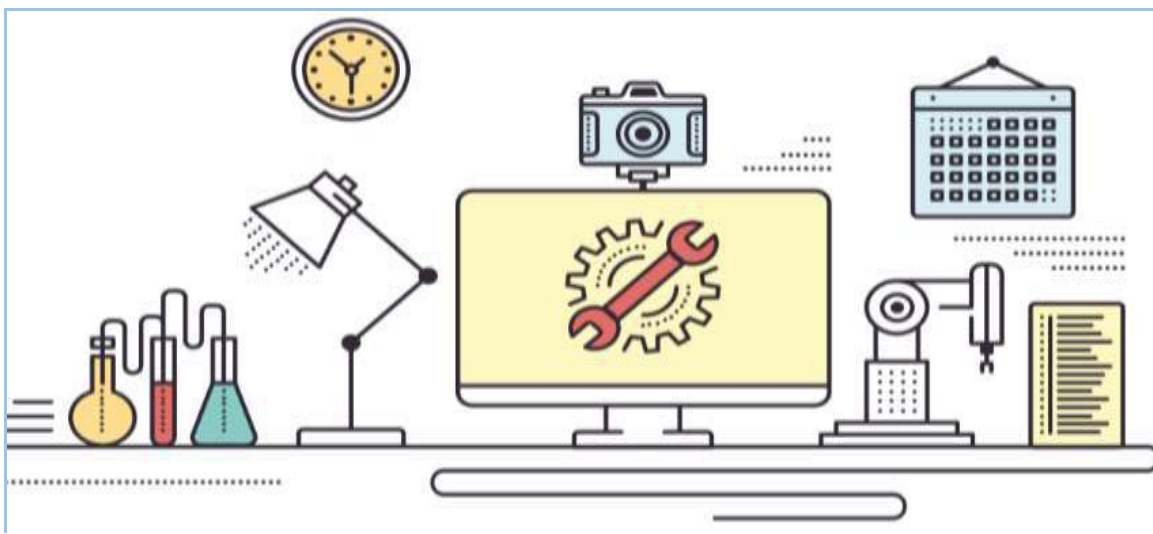


- Es un documento interno donde el analista registra toda la información : datos crudos, información de la muestra, procedimiento de ensayo, cálculos y resultados.
- Todos los resultados obtenidos, incluidos los resultados del blanco deben anotarse
- Cualquier error cometido en la hoja de trabajo, no debe borrarse ni hacerse ilegible o eliminarse. La información original debe ser tachada con una sola línea, firmada y fechada. La razón del cambio debería ser registrada en la hoja de trabajo.

HOJA DE TRABAJO ANALÍTICO

NO CONFORMIDAD

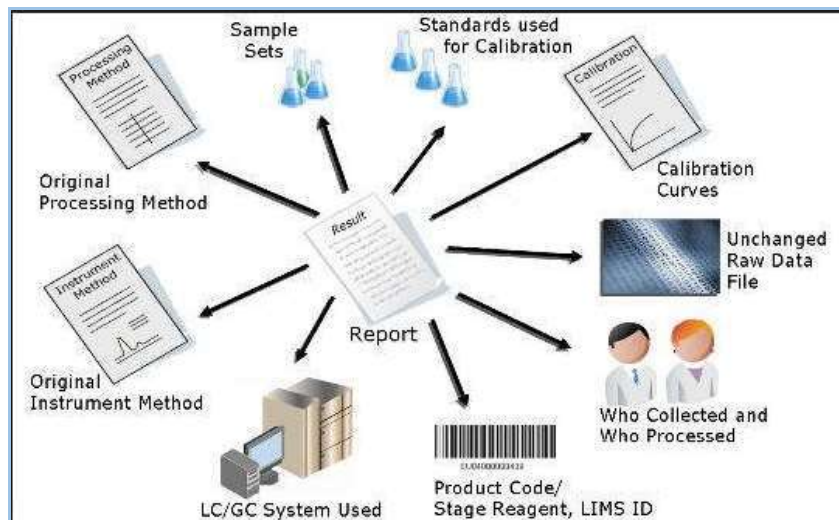
“No se evidencia la trazabilidad de los reactivos, soluciones valoradas y los equipos utilizados en el Reporte de Análisis de la Materia Prima Sulfametoxazol Lote: AABGCC, según lo establecido en el instructivo INS.MP.YY "Instructivo para registros de resultados de análisis fisicoquímicos y/o microbiológicos de producto terminado, materia prima y material de empaque”.



HOJA DE TRABAJO ANALÍTICO

NO CONFORMIDAD:

“Con respecto al estudio de Estabilidad Acelerada realizado al Producto XXXXX 20mg/ml Solución inyectable Lotes: A, B y C consigna en su informe final de estabilidad que cumple con los resultados para el ensayo de Valoración de principio activo y para el ensayo Sustancias Relacionadas :1)Impurezas No identificadas, 2)Impurezas Totales para los tiempos siguientes: 30, 60, 90 y 180 días, sin embargo no se evidencia los reportes, datos crudos, cálculos y resultados de los ensayos realizados que den soporte a dicho cumplimiento, además no se evidencia de la revisión de los resultados emitidos”.



OTRAS GUIAS COMPLEMENTARIAS DE LAS BPL

- Guía sobre derrames, accidentes y exposiciones



- Guías para manipular y eliminar desechos contaminados



MANEJO DE DATOS

Para los sistemas computarizados, equipos automatizados y para la recolección, proceso, registro, informe, almacenamiento o recuperación de datos de ensayos el laboratorio debe asegurar:

- *Cálculos y transferencia de cálculos y datos, sujetos a verificaciones periódicas*
- *Desarrollo de software validados*
- *Procedimientos que protejan la integridad de los datos: confidencialidad, almacenamiento y transmisión*
- *Condiciones ambientales adecuadas*
- *Mantenimiento de equipos*
- *Control de cambios a la información*
- *Copias de respaldo de datos*



Mejora en la integridad de datos:

La integridad de la base de datos se refiere a la validez y la consistencia de los datos almacenados.



PROCESO POST -ANALITICO

Notificación de
resultados
CRÍTICOS

VALIDACION Y
LIBERACION DE
LOS
RESULTADOS

¿ES EL RESULTADO
CORRECTO?
¿EL EQUIPO ESTABA
CALIBRADO?
¿LOS REACTIVOS
ESTABAN VIGENTES?



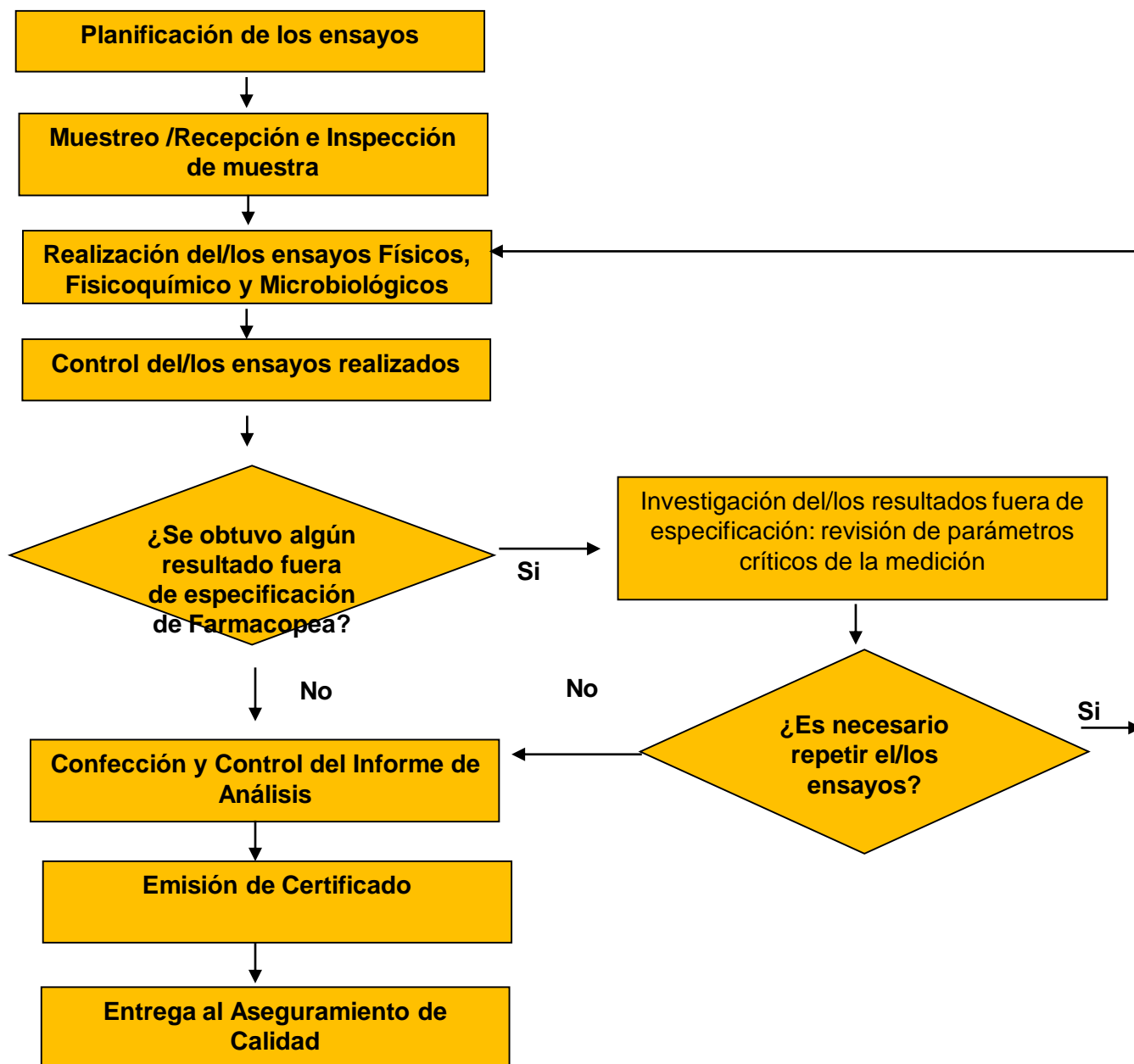


PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

FLUJOGRAMA



• VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

- Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados, lo que se demuestra por medio de la validación
- En la validación se establece criterios de aceptación para los ensayos de aptitud del sistema.
- Las validaciones deben realizarse de acuerdo al protocolo de validación, que incluye los parámetros de desempeño analítico de acuerdo a las categorías específicas.

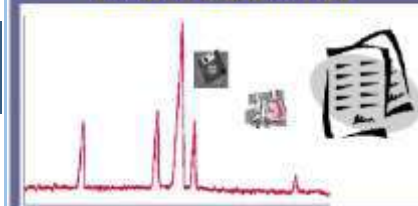
Verificación del CC (calibración, materiales de referencia)



Calificación de los instrumentos analíticos



Validación de los métodos analíticos



VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS, QUÉ SE DEBE CUMPLIR?

Los puntos más importantes para verificar son:

- **Proporcionalidad Linealidad**
- **Precisión** Repetibilidad
Reproducibilidad
o precisión intermedia
- **Exactitud** Factor de recuperación
- **Sensibilidad** Límite de detección
Límite de cuantificación
- **Selectividad o especificidad**



Aspectos a considerar en el desarrollo de un análisis.

Los puntos críticos en el desarrollo del análisis, son reactivos, equipos, y recursos humanos, dentro de los que se involucra:

La gestión de **equipos**, se cuenta instructivos de uso y registros de seguimientos del estado de los mismos correspondientes a calibración, mantenimiento y verificación según corresponda, lo cual asegura que se utilizan bajo condiciones óptimas.

La gestión de **stock de reactivos y patrones de referencia** cuenta con un registro de seguimiento, que garantiza su uso en las condiciones requeridas para el análisis. Para lo cual se dispone de una herramienta informática que alerta con anticipación sobre su fecha de vencimiento lo que permite programar la compra del mismo.

La gestión de **Recursos Humanos** que asegura que todo el personal conoce las BPM, BPL y tiene establecidas sus habilidades y capacidades en forma semestral con los objetivos de formación particulares que se definen anualmente. El personal es evaluado semestralmente en función de sus responsabilidades y perfil de función. Su capacitación es programada semestralmente y evaluada en su eficacia.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

Literatura Citada

- FDA. 2007. Guidance for Industry. Enlace: <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/UCM133748.pdf> Acceso: 01 de feb de 2015. Actualizado en Julio de 2007.
- WHO. 2008. Training Manual – Good Laboratory Practice (GLP) Second Edition. Enlace: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/glp-trainer.pdf> Acceso: 01 de febrero de 2015. Pag. 2-5
- Forty-fourth Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series 957, 2010
- <http://www.who.int/entity/medicines/publications/44threport/en/index.html>
- Forty-fifth Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series 961, 2010
- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44079/1/WHO_TRS_961_eng.pdf



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General de
Medicamentos, Insumos
y Drogas.

