



Resolución Ministerial

Lima, 14 de Diciembre del 2020



Visto, el Expediente N° 20-078230-001, que contiene la Nota Informativa N° 596-2020-DIGEMID-DG/MINSA de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; y, el Informe N° 1278-2020-OGAJ/MINSA, de la Oficina General de Asesoría Jurídica;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público, siendo responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, el numeral XV del Título Preliminar de la referida Ley, señala que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, el artículo 3 del Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, establece que el Ministerio de Salud es competente, entre otros, en salud de las personas; en productos farmacéuticos y sanitarios, dispositivos médicos y establecimientos farmacéuticos; y, en investigación y tecnologías en salud;



Que, el artículo 4 del citado Decreto Legislativo dispone que el Sector Salud está conformado por el Ministerio de Salud, como organismo rector, las entidades adscritas a él y aquellas instituciones públicas y privadas de nivel nacional, regional y local, y personas naturales que realizan actividades vinculadas a las competencias establecidas en la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y que tienen impacto directo o indirecto en la salud, individual o colectiva;



Que, los literales b) y h) del artículo 5 del acotado Decreto Legislativo, modificado por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades, señalan que son funciones rectoras del Ministerio de Salud formular, planear, dirigir, coordinar, ejecutar, supervisar y evaluar la política nacional y sectorial de promoción de la salud, vigilancia, prevención y control de las enfermedades, recuperación, rehabilitación en salud, tecnologías en salud y buenas prácticas en salud, bajo su competencia, aplicable a todos los niveles de gobierno; así como, dictar normas y lineamientos técnicos para la adecuada ejecución y supervisión de la política nacional y políticas sectoriales de salud;

Que, el artículo 3 de la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, dispone que los procesos y actividades relacionados con los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios de uso en seres humanos, en

cuanto sea aplicable a cada caso, se sustentan, entre otros, en los principios de seguridad, eficacia y calidad;

Que, la NTS N° 165-MINSA/2020/INS: Norma Técnica de Salud para la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas, aprobada por Resolución Ministerial N° 686-2020/MINSA, en el subnumeral 5.1 del numeral 5 dispone que los estudios preclínicos en animales son herramientas valiosas para identificar posibles riesgos de las vacunas y ayudar a planificar protocolos para estudios clínicos posteriores en seres humanos, los estudios de seguridad preclínicos deben realizarse de conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC), según normativa propuesta por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM);



Que, el subnumeral 6.2 del numeral 6 de la precitada NTS N° 165-MINSA/2020/INS señala que lo establecido en las disposiciones de dicha Norma Técnica de Salud se complementan con la norma referida al cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio en estudios preclínicos (BPL-PC) para la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos;

Que, con el documento del visto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas ha propuesto la Norma Técnica de Salud que regula las Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC) en la Investigación y Desarrollo de Productos Farmacéuticos, cuya finalidad es contribuir a la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos en investigación y desarrollo en la fase preclínica en el Perú;



Estando a lo propuesto por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas;

Con el visado de la Directora General de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, de la Directora General de la Oficina General de Asesoría Jurídica, de la Secretaría General y del Viceministro de Salud Pública, y;

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Legislativo N° 1161, Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, modificado por la Ley N° 30895, Ley que fortalece la función rectora del Ministerio de Salud, y por el Decreto Legislativo N° 1504, Decreto Legislativo que fortalece al Instituto Nacional de Salud para la prevención y control de las enfermedades; y, el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, aprobado por Decreto Supremo N° 008-2017-SA, modificado mediante los Decretos Supremos N° 011-2017-SA y N° 032-2017-SA;

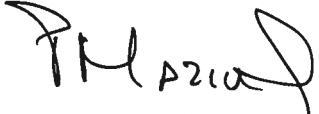
SE RESUELVE:



Artículo 1.- Aprobar la NTS N° 170 -MINSA/2020/DIGEMID: Norma Técnica de Salud que regula las Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios Preclínicos (BPL-PC) en la Investigación y Desarrollo de Productos Farmacéuticos, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial.

Artículo 2.- Encargar a la Oficina de Transparencia y Anticorrupción de la Secretaría General la publicación de la presente Resolución Ministerial y su Anexo en el portal institucional del Ministerio de Salud.

Regístrese, comuníquese y publíquese.


PILAR ELENA MAZZETTI SOLER
Ministra de Salud



NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) EN LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

I. FINALIDAD Y JUSTIFICACIÓN

La finalidad de la presente Norma Técnica de Salud es contribuir a la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos en investigación y desarrollo en la fase preclínica en el Perú.

La presente Norma Técnica de Salud se justifica técnicamente en la necesidad de alcanzar el siguiente objetivo:

- Establecer las disposiciones relativas a los estudios preclínicos para la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos (perfil de toxicidad, nivel de dosis donde no se observa efecto adverso, riesgos asociados en estudios clínicos, potencial teratogénico, carcinogénico u otros efectos adversos, entre otros) se lleven a cabo cumpliendo las Buenas Prácticas de Laboratorio para estudios preclínicos (BPL-PC).

II. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente Norma Técnica de Salud es de cumplimiento obligatorio por los laboratorios de estudios preclínicos públicos y privados, nacionales y extranjeros que realicen o estén vinculados a la investigación preclínica en el Perú.

III. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud, y modificatorias.
- Decreto Legislativo N° 1161, Decreto Legislativo que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y modificatorias.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, y modificatoria.
- Decreto Supremo N° 008-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Ministerio de Salud, y modificatorias.
- Decreto Supremo N° 021-2017-SA, que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos.
- Resolución Ministerial N° 233-2020-MINSA, que aprueba el Documento Técnico Consideraciones Éticas para la investigación en salud con seres humanos.
- Resolución Ministerial N° 686-2020/MINSA, que aprueba la NTS N° 165-MINSA/2020/INS, Norma Técnica de Salud para la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas



IV. DISPOSICIONES GENERALES

4.1. Definiciones operativas: Para efectos de la presente Norma Técnica de Salud, se adoptan las siguientes definiciones:

1. **Aseguramiento de la calidad:** Sistema conformado por un equipo de personas del laboratorio de investigación, encargadas de asegurar el cumplimiento de las

NTS N° 170 -MINSA/2020/DIGEMID

NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

BPL-PCs, durante todo el proceso de investigación y con independencia de la conducción del estudio¹.

2. **Buenas Prácticas de Laboratorio para estudios preclínicos (BPL-PC):** Sistema de calidad relacionado con el proceso organizativo y las condiciones bajo las cuales se planifican, realizan, monitorean, registran, archivan y se notifican los estudios preclínicos (no clínicos) de salud y seguridad ambiental. Los principios de BPL-PC establecen los procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los laboratorios sean confiables.
3. **Cambio al protocolo del estudio preclínico:** Cambio intencionado después de la fecha del inicio del mismo. Dicho cambio debe justificarse, aprobarse y firmarse por el director del estudio y mantenerse con el protocolo del estudio.
4. **Corrección inmediata:** Medidas correctivas aplicadas a no conformidades mayores y/o menores a las BPL-PC que deben implementarse, durante el transcurso de la inspección.
5. **Corrección mediata:** Medidas correctivas aplicadas a no conformidades mayores a las BPL-PC, que deben implementarse en un lapso no superior a los 30 días calendario contados a partir del cierre del acta de inspección.
6. **Corrección programada:** Medidas correctivas aplicadas a no conformidades mayores a las BPL-PC, cuya implementación requiere la presentación de un programa que debe ser evaluado, aceptado y monitoreado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, como Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - ANM.
7. **Datos primarios:** Registros y documentación original del laboratorio o copias trazables a un archivo de registro electrónico o a un documento en que los datos estén disponibles, que son resultado de las observaciones y actividades originales en un estudio. Los datos primarios también pueden incluir, por ejemplo, datos gráficos, obtenidos ya sea por registro del instrumento o trazados a mano o cualquier otro medio de almacenamiento de datos reconocido como apto para almacenar con seguridad la información durante el período especificado.
8. **Desviación del protocolo del estudio preclínico:** Cambio no intencionado del protocolo después de la fecha de iniciación del mismo. Dicha desviación debe reconocerse, describirse, explicarse en forma oportuna y estar firmadas y fechadas por el director del estudio y/o investigador principal. Además, mantenerla en el protocolo en una nota de archivo como "desviación" y deben hacer referencia a los datos primarios.
9. **Director del laboratorio de estudio preclínico:** Persona con la autoridad y la responsabilidad formal de que el laboratorio esté organizado y funcione de acuerdo con las BPL-PC.
10. **Director del estudio preclínico:** Persona responsable de la realización global del estudio preclínico sobre seguridad sanitaria y de asegurar que se cumplan las BPL-PC.
11. **Espécimen:** Todo material derivado del sistema de ensayo para su examen, análisis o archivo.



¹ Adaptada de la Resolución Ministerial N° 686-2020/MINSA, que aprueba la NTS N° 165-MINSA/2020/INS: Norma Técnica de Salud para la investigación y desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas.

NTS N° **170** -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

12. **Finalización de la fase experimental:** Última fecha en que se recogen datos de un estudio preclínico.
13. **Finalización del estudio preclínico:** Fecha en que el director del estudio preclínico firma el informe final.
14. **Inicio de la fase experimental:** Fecha en que se recogen los primeros datos específicos de un estudio preclínico.
15. **Inicio del estudio preclínico:** Fecha en que el director del estudio firma el protocolo del estudio preclínico.
16. **Inspecciones de BPL-PC:** Examen "in situ" de los procedimientos y prácticas de los laboratorios, a fin de evaluar su grado de cumplimiento de los principios de las BPL-PC. En las inspecciones se examinan las estructuras administrativas y los procedimientos normalizados de trabajo de cada laboratorio, se mantienen entrevistas con el personal técnico y se evalúa la calidad e integridad de los datos generados por el laboratorio y se presenta un informe de la evaluación. Las inspecciones consideran:
 - i. **Inspecciones a los estudios:** Inspecciones realizadas de acuerdo a la cronología de un estudio dado, usualmente basado en la identificación de las fases críticas del estudio.
 - ii. **Inspecciones a las instalaciones:** Inspecciones que no están dirigidas a un estudio específico, pero abarcan la instalación en general y las actividades del laboratorio (Instalaciones, servicios de apoyo, sistemas computarizados, entrenamiento, monitoreo ambiental, calibración, entre otros.)
 - iii. **Inspecciones a los procesos:** Estas inspecciones se realizan independiente de estudios específicos. El objetivo es monitorear procedimientos o procesos de naturaleza repetitiva y se realizan de forma inopinada. Estas inspecciones son de elección cuando un proceso es realizado muy frecuentemente dentro de una instalación de un laboratorio de investigación preclínica, y las inspecciones de otro tipo son consideradas ineficientes o poco prácticas. Debe tomarse la precaución, no obstante, de planificar inspecciones a estudios en estos casos.
17. **Investigador principal:** Persona que tiene responsabilidades definidas en cuanto a las fases del estudio preclínico que le han sido delegadas. El investigador principal asegura que dichas fases se lleven a cabo de conformidad con los BPL-PC que sean aplicables. En el caso de estudios multicéntricos, actúa en nombre del director del estudio.
18. **Laboratorio de estudio preclínico:** Organización conformada por personas, inmuebles y unidades operacionales que son necesarias para la conducción de un estudio preclínico de calidad y seguridad sanitaria. Para aquellos estudios que son conducidos en más de un sitio de ensayo, la instalación de ensayo comprende el lugar donde está ubicado el director del estudio y todos los lugares de ensayo, que individual o colectivamente han contribuido a la conducción de los planes de estudios y puedan ser consideradas instalaciones de ensayo.¹
19. **Lote:** Cantidad definida de un material o sustancia de ensayo o de referencia (elaboradas en un solo proceso o una serie de procesos), de tal manera que pueda esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto.



20. **Material o sustancia de ensayo:** Producto que es objeto de un estudio, puede ser el ingrediente farmacéutico activo (IFA), material de partida, el producto intermedio en otras etapas (dependiendo de la etapa de investigación).²
21. **Material o sustancia de referencia (material de control):** Producto que puede ser el IFA, material de partida, el producto intermedio en otras etapas (depende de la etapa de investigación) y que es utilizado para aportar una base de comparación con el material o sustancia de ensayo.²
22. **No conformidad:** Deficiencia o incumplimiento de un requisito establecido oficialmente. Puede clasificarse en crítica, mayor o menor.
23. **No conformidad crítica:** Conduce o puede conducir a la producción de un estudio inaceptable. Puede influir negativamente en la calidad, seguridad de los productos en investigación pre clínica y/o en la integridad de datos y/o en la afectación de la integridad de los recursos del proceso de investigación y desarrollo.
24. **No conformidad mayor:** Puede conducir a un estudio no conforme o inaceptable. Puede influir negativamente en la calidad del estudio y/o en la integridad de datos y/o en la afectación de la integridad de los recursos del proceso, personal, equipos, sistemas e instalaciones o áreas.
25. **No conformidad menor:** No afecta la calidad del estudio y/o la integridad de datos y/o la integridad de los recursos del proceso, personal, equipos, sistemas, instalaciones o áreas.
26. **Patrocinador:** Entidad que encarga, financia y/o presenta un estudio preclínico de seguridad sanitaria.
27. **Pre-inspección:** Inspección previa al laboratorio de estudio preclínico que puede realizar la ANM cuando lo considere necesario con la finalidad de tomar conocimiento de la disposición física de las instalaciones, la estructura administrativa y la naturaleza de los estudios que son inspeccionados (carácter informativo). Esta pre-inspección no tiene un carácter determinante en relación al cumplimiento de la presente norma.
28. **Procedimiento Operacional Estándar (POE):** Procedimiento documentado que describe cómo se realizan los ensayos o las actividades normalmente no detalladas en el protocolo de estudio o guías de ensayo.¹
29. **Protocolo del estudio preclínico:** Documento que define el objetivo y diseño experimental para la conducción del estudio y que incluye las enmiendas.¹
30. **Registro de los laboratorios de estudios preclínicos:** La ANM incorporará al registro correspondiente los datos de los laboratorios públicos y privados, nacionales y extranjeros que realicen o estén vinculados a la investigación preclínica en el Perú.
31. **Seguridad:** La relativa ausencia de efectos perjudiciales directos o indirectos para los animales o personas del producto cuando se administra adecuadamente, teniendo en cuenta el carácter del producto en relación con la condición del receptor en el momento.¹
32. **Sistema de ensayo:** Sistema biológico, físico, químico o la combinación de estos utilizados en el estudio preclínico. En el caso de los estudios de campo, los sistemas de ensayo pueden incluir plantas, semillas, muestras de suelos, entre otros, incluso pueden ser ecosistemas complejos.¹
33. **Sistema de ensayo biológico:** Comprende los animales de laboratorios, vertebrados e invertebrados acuáticos y terrestres, organismos unicelulares y plantas superiores, órganos aislados, tejidos aislados o sus fragmentos, cultivos

NTS N° 170 -MINSA/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

celulares, organelos intracelulares y homogenizados provenientes de fuentes biológicas.²

34. **Vehículo:** Cualquier agente que sirve como un portador utilizado para mezclar, dispersar o solubilizar la sustancia o material de ensayo o referencia para facilitar la administración / aplicación al sistema de ensayo.
- 4.2. La presente Norma Técnica de Salud regula las condiciones mínimas para la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos en la fase preclínica a ser aplicadas por los laboratorios que realizan estudios preclínicos. Asimismo, deben cumplir las recomendaciones para estudios de seguridad preclínica de los Informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y/o la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), y/o el Consejo Internacional de Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de uso humano (ICH), y/o la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), según corresponda.
- 4.3. Los estudios preclínicos de seguridad deben cumplir obligatoriamente con las BPL-PC contenidas en la presente NTS. En caso de estudios preclínicos diferentes a los de seguridad, el cumplimiento de las BPL-PC es facultativo.
- 4.4. La ANM implementa un registro de los laboratorios de estudios preclínicos a nivel nacional, el cual es de carácter informativo.
- 4.5. Los laboratorios de estudios preclínicos pueden solicitar su incorporación al registro de los laboratorios de estudios preclínicos, a través del formato establecido por la ANM.

V. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

Para evaluar la aceptabilidad de los datos de seguridad presentados en apoyo a las autorizaciones de ensayos clínicos y acciones posteriores según corresponda, la ANM verifica el cumplimiento de las BPL-PC por parte de los laboratorios de estudios preclínicos.

Como evidencia de cumplimiento, los laboratorios deben presentar los registros de los datos de los estudios y de los procedimientos que se hayan establecido o que pudieran corresponder, ya sean realizados en forma manual y/o electrónica.

Todo laboratorio de estudio preclínico que realice investigación preclínica debe tener implementado un sistema de aseguramiento de la calidad y debe considerar al menos los siguientes aspectos:

5.1 Organización y personal

La estructura organizativa del laboratorio de estudios preclínicos debe asegurar que los estudios se realicen en cumplimiento de las BPL-PC y determinar si la dirección, los directores de los estudios y el personal del laboratorio cumplen sus responsabilidades con arreglo a la presente norma.

5.1.1 Organización del laboratorio

Se debe contar con diversas unidades organizativas (organigrama) y describir sus funciones (descripciones de puestos de trabajo) y responsabilidades en la realización de las actividades en el estudio preclínico. Esto incluye la identificación del personal que desempeña funciones en lugares distintos del centro de ensayo y la identificación de su línea de autoridad.

Asimismo, se debe contar con procedimientos para asegurar que las responsabilidades de todo el personal se puedan llevar a cabo y asegurar la



disponibilidad de suficiente personal cualificado, instalaciones apropiadas, equipos y materiales para la oportuna y adecuada realización del estudio preclínico.

El director del laboratorio de estudio preclínico asigna al director de estudio y su reemplazo, además establece y apoya a la unidad de aseguramiento de la calidad.

5.1.2 Personal

Todo el personal involucrado (profesional y técnico) en la realización del estudio preclínico debe tener conocimiento de las BPL-PC aplicables a su participación en el estudio, tener acceso al protocolo y a los correspondientes procedimientos normalizados de trabajo y debe cumplir con las instrucciones que figuran en dichos documentos. Toda desviación de estas instrucciones debe documentarse y comunicarse directamente al director del estudio, ya que el personal del estudio es el responsable de la calidad de los datos.

Se debe contar con las descripciones de puestos de trabajo de todo el personal y un registro de la capacitación, calificaciones y experiencia que respalden su capacidad para llevar a cabo las tareas que se les asignan.

El personal del estudio preclínico debe tomar las debidas precauciones sanitarias para minimizar los riesgos para su salud y asegurar la integridad del estudio, además debe comunicar al director del estudio toda enfermedad o alteración médica relevante, a fin de que pueda ser excluido de las operaciones que pudieran afectar al estudio preclínico.

5.1.3 Director del estudio

Cada estudio preclínico cuenta con un director de estudio, quien centraliza el control del estudio y es responsable global de la realización e informe final del estudio. Sus responsabilidades no pueden delegarse en el investigador principal, tampoco la aprobación del protocolo y sus modificaciones. Además, debe asegurar el cumplimiento de las BPL-PC.

Las responsabilidades del director del estudio son, pero no se limitan a las siguientes:

- a) Asegurar que todos los datos se registren, verifiquen y se recojan de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar;
- b) Asegurar que los protocolos (incluidos los cambios) y los procedimientos normalizados de trabajo estén disponibles para el personal del estudio, los cuales deben ser de su conocimiento y cumplimiento;
- c) Asegurar que los datos del estudio preclínico se archiven al final del mismo (protocolo, informe final, datos primarios y otros documentos/materiales que se consideren necesarios);
- d) Aprobar el protocolo del estudio preclínico y toda modificación que se haga al mismo, firmándola y fechándola;
- e) Asegurar que el personal de aseguramiento de la calidad tenga una copia del protocolo y cualquier cambio de manera oportuna; y, comunicarse de manera efectiva con el personal de aseguramiento de calidad, según sea necesario, durante la realización del estudio preclínico.
- f) El director del estudio firma y fecha el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y el cumplimiento de las BPL-PC;
- g) El director del estudio debe contar con personal sustituto o de reemplazo debidamente entrenado, en caso de ausencia inesperada del mismo durante la realización del estudio preclínico.

5.2 Aseguramiento de la calidad

El laboratorio debe contar con una unidad de aseguramiento de la calidad independiente (la persona o personas responsables no pueden estar involucradas en la realización del estudio preclínico). El laboratorio debe tener un programa de aseguramiento de la calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplan con las BPL-PC en los siguientes aspectos:

- a) Mantiene una lista de todos los estudios programados (que están en marcha o que hayan finalizado);
- b) Mantiene copias de todos los protocolos aprobados y sus modificaciones;
- c) Inspecciona cada estudio de laboratorio a intervalos adecuados para asegurar la integridad del estudio;
- d) Mantiene registros de las inspecciones y de las acciones tomadas, los cuales deben conservarse;
- e) Notifica al director del estudio cualquier observación y/o desviación que pueda afectar a la integridad del estudio;
- f) Presenta informes periódicos sobre el estado de cada estudio al director del estudio;
- g) Revisa el informe final del estudio para asegurar que reflejan con exactitud los datos primarios;
- h) Elaboración y firma por parte del responsable de aseguramiento de la calidad de una declaración de calidad para ser incluida en el informe final (especificar la identificación del estudio, tipos y fechas de inspecciones realizadas, fase del estudio y fechas en que se comunicaron los resultados al director del estudio).

5.3 Instalaciones

Todas las instalaciones de un laboratorio de estudio preclínico que realice investigación preclínica deben considerar como mínimo los siguientes aspectos:

- a) Deben ser de tamaño, construcción y localización que permitan cumplir con los requerimientos del estudio y reducir al mínimo las interferencias con la validez del estudio;
- b) El diseño de la instalación de ensayo debe permitir un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades para asegurar la apropiada conducción del estudio, en particular cuando se realizan 2 o más funciones que requieren separación;
- c) Debe tener un número de áreas que asegure la separación de los diferentes estudios que realiza; particularmente, aquellos que involucran sustancias u organismos que puedan tener riesgo biológico;
- d) Deben contar con áreas para la administración de materiales y para el almacenamiento de los suministros y equipos, los que deben tener condiciones que aseguren la protección contra la contaminación y/o deterioro de los mismos;
- e) El diseño y el mantenimiento del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado deben estar documentados, incluyendo cambios de filtro y el monitoreo de temperatura y humedad en áreas críticas;
- f) Deben existir áreas destinadas a los animales, las cuales deben estar separadas y aisladas de las otras áreas del laboratorio y tener entrada y sistema de aire separado;



- g) Deben contar con áreas separadas para diagnóstico, tratamiento, toma de muestras, eutanasia, necropsia, almacenamiento de alimentos y disposición de desechos;
- h) Las instalaciones deben cumplir las condiciones de seguridad biológica que garanticen la seguridad del personal cuando maneja sistemas y sustancias de ensayo biológicos.

5.3.1 Instalaciones y manejo de las sustancias de ensayo y referencia

- a) Las sustancias químicas, reactivos y soluciones deben ser identificadas (rotuladas), estableciéndose su identidad, concentración, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento, fecha de preparación y registro de uso;
- b) La información relacionada al proveedor, número de lote, fecha de fabricación y estabilidad debe encontrarse disponible;
- c) Deben existir áreas separadas para la recepción, almacenamiento y preparación de mezclas con vehículos de las sustancias de ensayo y referencia;
- d) Las áreas para el almacenamiento de materiales y sustancias de ensayo y referencia deben poseer condiciones para preservar la identidad, concentración, pureza y estabilidad de estas y garantizar un almacenamiento seguro. Deben estar separadas de las áreas donde se mantienen los animales;
- e) El resultado de un análisis debe ser trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada, cuando corresponda.

5.3.2 Instalaciones para la eliminación de desechos

Las instalaciones y procedimientos empleados para el almacenamiento, descontaminación, transporte, manejo y disposición de desechos no deben afectar la integridad de los estudios preclínicos.

5.4 Equipos, materiales y reactivos

- a) El diseño y capacidad de los equipos utilizados para la generación de datos fisicoquímicos, microbiológicos o biológicos deben asegurar la confiabilidad, trazabilidad e integridad de datos;
- b) La ubicación de los equipos debe permitir el mantenimiento en las instalaciones y la limpieza, a fin de ser descontaminados para evitar la contaminación cruzada;
- c) Los equipos utilizados para la generación, almacenamiento y recuperación de datos relevantes para el estudio preclínico deben estar localizados en el sitio de uso, poseer un diseño y capacidad de acuerdo a las necesidades de los estudios y ser ubicados en un ambiente controlado, si así lo requieren;
- d) El laboratorio debe contar con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos, calibraciones, validaciones y verificaciones (incluyendo la preparación de muestras, el procesamiento y análisis de datos de los ensayos);
- e) Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, deben cumplir los requisitos y las especificaciones del laboratorio, así como ser verificados, calificados y/o calibrados regularmente;
- f) El mantenimiento preventivo debe estar programado de acuerdo con las características del equipo. Los registros de estas actividades deben ser conservados;
- g) Los equipos y materiales utilizados en el estudio preclínico no deben interferir con los sistemas de ensayo y debe evitarse la generación de ruido o vibraciones

que puedan afectar las instalaciones de mantenimiento de los animales;

- h) Los materiales utilizados en un estudio preclínico no deben interferir negativamente con los sistemas de ensayo;
- i) Las sustancias químicas, los reactivos y las soluciones deben etiquetarse, indicando la identidad, concentración si procede, fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento. La información referente a la procedencia, fecha de preparación y estabilidad debe estar disponible. La fecha de caducidad puede prolongarse mediante evaluación o análisis debidamente documentados.

5.5 Muestras de ensayo y referencia

5.5.1 Recepción, muestreo y almacenamiento

- a) Deben mantenerse los datos de caracterización, fecha de recepción, fecha de vencimiento, certificados de calidad y cantidad de sustancias recibidas y utilizadas;
- b) Deben existir procedimientos para el manejo, muestreo y almacenamiento que aseguren la homogeneidad y estabilidad de las sustancias y evitar la contaminación o mezclas de las mismas;
- c) Los contenedores de las sustancias deben encontrarse identificados con información del nombre de la sustancia, fecha de vencimiento y condiciones específicas de almacenamiento.

5.5.2 Caracterización de la sustancia de ensayo y referencia

- a) Cada sustancia de ensayo y referencia debe identificarse apropiadamente (por ejemplo, código, número del "Chemical Abstract System" - CAS, nombre, parámetros biológicos y secuenciación, según corresponda) y debe disponerse de la información sobre la formulación y las especificaciones de calidad;
- b) Para cada estudio preclínico debe conocerse la identidad, número del lote, pureza, composición, concentración u otras características que identifiquen en forma correcta cada lote de las sustancias de ensayo y referencia;
- c) En los casos que la sustancia de ensayo sea proporcionada por el patrocinador, deben existir procedimientos desarrollados y coordinados entre el patrocinador y el laboratorio de estudio preclínico para verificar la identidad de la sustancia de ensayo sujeta al estudio preclínico;
- d) Para todos los estudios preclínicos debe conocerse la estabilidad de las sustancias de ensayo y de las sustancias de referencia en condiciones de almacenamiento y ensayo;
- e) Se debe determinar si la sustancia de ensayo se administra o aplica en un vehículo, así como la homogeneidad, concentración y estabilidad de la sustancia de ensayo en el vehículo empleado.



5.6 Sistemas de ensayo

Los sistemas de ensayo en general son cualquier sistema expuesto a un elemento de prueba durante un estudio de seguridad. Cuando los sistemas de ensayo son animales, se deben considerar las condiciones de alojamiento y la forma en que se tratan a estos, que deben satisfacer las necesidades científicas del estudio y cumplir con la legislación nacional sobre bienestar animal, ya que esto afecta al laboratorio y sus procedimientos.

5.6.1 Cuidado y uso de los animales de laboratorio

- a) Deben disponerse de las condiciones requeridas para el mantenimiento, manejo, uso y cuidado de los animales para poder asegurar la conservación y la calidad de los datos obtenidos, respetando los principios éticos para el cuidado y manejo de animales en el laboratorio. Los protocolos de investigación de los estudios preclínicos con animales de experimentación son evaluados y aprobados por un comité institucional de ética reconocido en nuestro país para el uso de animales en investigación.
- b) Los animales recibidos en la instalación de ensayo deben ser previamente aislados hasta que su estado de salud sea evaluado. Las áreas de aislamiento deben tener las condiciones de acuerdo a los requerimientos de la especie. Así también, a lo largo del estudio, a todos los animales de prueba se les debe evaluar su estado de salud, de acuerdo con las prácticas médicas veterinarias aceptables.
- c) Si ocurre alguna mortalidad o morbilidad inusual, este lote de animales no debe ser utilizado y se aplican los métodos de eutanasia aprobados en el laboratorio de estudio preclínico.
- d) Al inicio de los estudios, los animales no deben estar enfermos o con cualquier condición que afecte la integridad del estudio. Si durante el curso del estudio, los animales contraen la enfermedad o afección del estudio, deben aislarse, si es necesario, y ser tratados por enfermedad o signos de enfermedad, según lo considere necesario el veterinario asistente del estudio. Durante la realización del estudio preclínico, deben documentarse y conservarse los datos primarios del diagnóstico, las autorizaciones de tratamiento, la descripción del tratamiento y cada fecha de tratamiento.
- e) Los animales que enferman o se afectan durante el curso del ensayo preclínico deben ser eliminados del estudio mediante eutanasia, en cuyo caso se tienen en cuenta los aspectos éticos y humanitarios establecidos en el laboratorio de estudios preclínicos, a menos que esta afectación esté relacionada con la sustancia de ensayo o referencia.²
- f) Los sistemas de ensayo biológico deben ser adaptados al ambiente del laboratorio de estudio preclínico por un periodo establecido, antes de la primera administración de las sustancias de ensayo y referencia. Estas instalaciones de cuarentena deben poseer las mismas condiciones ambientales que el resto de las áreas del laboratorio en correspondencia con las necesidades de la especie.
- g) Siempre que se requiera que los animales de sangre caliente (excepto neonatos y lactantes) manipulados y observados durante un período prolongado de tiempo sean retirados y devueltos a sus jaulas por cualquier motivo, deben ser identificados en forma adecuada. Toda la información necesaria para identificar específicamente a cada animal dentro de la jaula debe aparecer en el exterior de la misma.
- h) Los animales de diferentes especies deben ser alojados en habitaciones separadas. Los animales de la misma especie, pero utilizados en diferentes estudios, no deben alojarse en la misma habitación cuando la exposición accidental a artículos de control, referencia o prueba o la mezcla de animales podría afectar el resultado de cualquiera de los estudios. Si dicha vivienda mixta



² European Medicines Agency (EMA): Ethical use of animals in medicine testing. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing>

es necesaria, se debe hacer una diferenciación adecuada por espacio e identificación.

- i) Los datos de la fuente de suministro o proveedor, fecha de recepción, Certificado de Calidad, así como la descripción de las condiciones en que llegó la especie animal deben ser conservados porque forman parte de los registros a archivar con la documentación del estudio.
- j) Los sistemas de ensayo deben estar libres de contaminantes que puedan afectar la integridad de los ensayos.
- k) Deben existir procedimientos para el mantenimiento y verificación de la limpieza y sanitización de las instalaciones. La fuente de alimentación de los animales debe encontrarse debidamente documentada en cuanto a su calidad nutricional y microbiológica, a fin de evitar interferencias en los resultados. El uso de desinfectantes debe ser evaluado y documentado, considerando las posibles interferencias con el estudio.

5.6.2 Sistemas de ensayos alternativos a la experimentación animal

- a) Debe conservarse toda la información y los datos de la caracterización de los sistemas de ensayo, de tal forma que pueda realizarse la reconstrucción de los estudios.
- b) En los casos de sistemas de ensayo que reemplacen animales de laboratorios en tipos de estudios preclínicos requeridos por la ANM, el laboratorio debe presentar la validación completa del ensayo.

5.7 Procedimiento Operacional Estándar

Cada área de laboratorio debe contar con procedimientos operacionales estándar (POEs) debidamente aprobados de acuerdo con las actividades que realizan y deben estar disponibles y de acceso al personal.

Estos procedimientos deben considerar, pero no limitarse a los siguientes aspectos:

- a) Procedimiento para elaborar los POEs y para mantener el archivo de estos, incluidas las revisiones;
- b) Establecimiento y revisión periódica del sistema de aseguramiento de la calidad, mediante inspecciones y auditorías, internas o externas;
- c) Procedimiento para documentar las desviaciones y cambios de los procedimientos normalizados de trabajo en los estudios;
- d) Designación y reemplazo del director del estudio;
- e) Recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, mezcla y método de muestreo de sustancias de ensayo y de control o referencia;
- f) Registro y mantenimiento de los datos originales generados por el sistema de prueba para ensayos in vivo e in vitro a lo largo de todo el estudio, que permita su reconstrucción de ser necesario, incluido el mantenimiento de todos los protocolos de estudio;
- g) Calificación, calibración y mantenimiento de equipos;
- h) Asegurarse que los sistemas computarizados sean adecuados para su propósito previsto y que estén debidamente validados, operativos y con mantenimiento periódico; y, que los registros electrónicos de los sistemas computarizados estén fácilmente disponibles para su revisión y evaluación;
- i) Funciones de aseguramiento de la calidad, incluida la supervisión de calidad para



estudios multisitio;

- j) Designación y reemplazo de un investigador principal;
- k) Planificación, realización, documentación e informes de inspecciones realizadas por aseguramiento de la calidad;
- l) Recepción, revisión y seguimiento de todas las inquietudes, problemas y desviaciones regulatorias informadas por la Unidad de Aseguramiento de la Calidad, incluida la frecuencia y el contenido de los informes de estudios periódicos requeridos por la ANM;
- m) Preparación y mantenimiento de las áreas destinadas a los animales de laboratorio;
- n) Cuidado, transferencia, uso adecuado e identificación de animales de laboratorio;
- o) Manejo de animales encontrados moribundos o muertos durante el estudio;
- p) Necropsia o examen post mortem de animales;
- q) Recolección e identificación de especímenes;
- r) Histopatología.

5.8 Desarrollo del estudio preclínico

5.8.1 Protocolo del estudio preclínico

- a) El protocolo es un documento fundamental que describe el diseño del estudio, contiene un cronograma general del estudio y sus diversas etapas, e indica los métodos y materiales que se emplean durante el estudio.
- b) El protocolo debe aprobarse y firmarse por el director del estudio y debe ser verificado por el personal de aseguramiento de la calidad.
- c) El protocolo es comunicado por el director del estudio al personal que participa en la realización del estudio y también a terceros (laboratorios contratados), así como a la Unidad de Aseguramiento de la Calidad y al patrocinador.
- d) El protocolo es el principal medio de instrucción para el personal de cómo debe realizarse el estudio; y, los contenidos, el estilo y el diseño deben adaptarse a ese propósito. El contenido del protocolo debe ceñirse a lo señalado en el Anexo N° 2.

5.8.2 Realización del estudio

- a) Cada estudio debe ser identificado de forma única.
- b) Todos los materiales usados en el estudio deben estar identificados. Además, los especímenes del estudio deben identificarse para confirmar su origen. Esta identificación debe permitir la trazabilidad.
- c) El estudio debe ser realizado de acuerdo al protocolo.
- d) Deben anotarse todos los datos generados durante la conducción del estudio directa y rápidamente, con precisión y de manera legible.
- e) Los datos primarios deben firmarse y fecharse por quien los realiza.
- f) Toda modificación de los datos primarios debe realizarse de forma que no dificulte la lectura de la entrada previa, indicando la razón del cambio y debe ir fechada y firmada por quien las realiza.
- g) Los sistemas informáticos deben diseñarse para poder posibilitar en todo



C. PONCE F.

NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

momento la conservación de datos que permitan realizar auditorías retrospectivas que muestren todos los cambios de los datos sin ocultar los datos originales. Debe ser posible asociar todos los cambios de datos con las personas que los han realizado; por ejemplo, por medio de firmas electrónicas con hora y fecha. Las modificaciones deben justificarse en todos los casos.

- h) Los datos obtenidos como entradas directas de la computadora deben permitir identificar tiempo, fecha y persona responsable de su introducción.

5.8.3 Información de los resultados del estudio**5.8.3.1 Informe final**

- a) Se debe preparar un informe final para cada estudio. En el caso de estudios a corto plazo, se puede preparar un informe final estandarizado acompañado de una extensión específica del estudio.
- b) Los informes finales de los investigadores o científicos principales involucrados en el estudio deben ser firmados y fechados por ellos.
- c) El informe final debe ser firmado y fechado por el director del estudio para indicar la aceptación de responsabilidad por la validez de los datos.
- d) Las correcciones y adiciones a un informe final deben ser en forma de enmiendas o cambios. Las enmiendas o cambios deben especificar claramente el motivo de las correcciones o adiciones; y, deben ser firmados y fechados por el director del estudio.
- e) El informe final del estudio debe cumplir con lo señalado en el Anexo N° 3.

5.8.4 Archivo y conservación de registros y materiales**5.8.4.1 Instalaciones del archivo**

- a) Las instalaciones destinadas al archivo deben garantizar el almacenamiento seguro y la recuperación de todos los documentos.
- b) Las condiciones ambientales de las instalaciones del archivo deben prevenir y proteger a los registros y materiales archivados del deterioro.
- c) El acceso al archivo debe estar restringido al personal autorizado.

5.8.4.2 Conservación del archivo

En los archivos deben conservarse, los siguientes documentos, como mínimo 10 años:

- a) El protocolo, datos primarios, muestras de elementos de ensayo y de referencia, especímenes y el informe final de cada estudio;
- b) Registros de todas las inspecciones realizadas por el personal de aseguramiento de la calidad, de acuerdo con el programa establecido;
- c) Registros de las hojas de vida del personal, incluyendo capacitación, experiencia y descripción del puesto de trabajo;
- d) Registros e informes del mantenimiento y calibración de los equipos;
- e) Documentos de validación, según corresponda;
- f) El archivo histórico de los procedimientos normalizados de trabajo;
- g) Registros de los controles medioambientales.



NTS N° 170 -MINSA/2020/DIGEMID
**NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

El material conservado en los archivos debe estar indexado, a fin de facilitar el adecuado almacenamiento y recuperación.

Solamente puede tener acceso a los archivos, el personal autorizado por la dirección del laboratorio.

Las entradas y salidas de material de los archivos deben ser registradas.

Si un laboratorio de estudio preclínico o el archivo que hubiese sido contratado cesa su actividad, el archivo debe transferirse a los archivos del patrocinador o los patrocinadores de los estudios.

5.9 Verificación del cumplimiento de las BPL-PC

La ANM verifica el cumplimiento de las BPL-PC en los laboratorios de estudios preclínicos, a través de inspecciones.

La pre-inspección se realiza a aquellos laboratorios que realizan actividades de investigación y desarrollo de productos farmacéuticos en la fase preclínica y que no están incluidos en el registro de los laboratorios de estudios preclínicos implementado por la ANM.

Las inspecciones a los laboratorios de estudios preclínicos que requieran estar incluidos en el registro de los laboratorios de estudios preclínicos se realizan en coordinación con el solicitante.

Una vez registrados los laboratorios que realizan estudios preclínicos, están sujetos a inspecciones inopinadas según la frecuencia que establezca la ANM.

El laboratorio que realiza el estudio, así como el laboratorio contratado que brinda el servicio de algunos de los estudios preclínicos y/o ensayos, deben cumplir con las BPL-PC en lo que corresponda, según la naturaleza de su participación en el estudio.

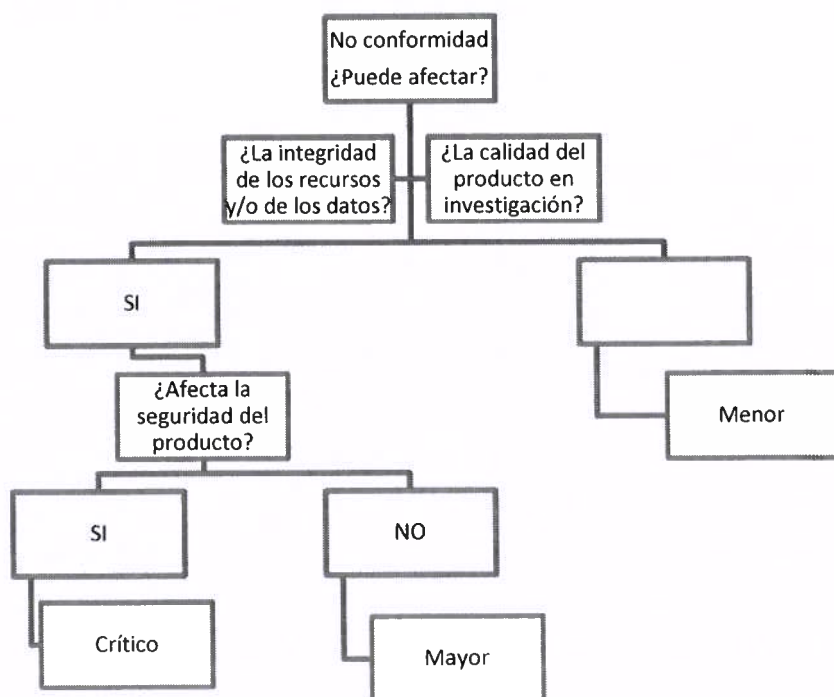
Para realizar la inspección, la ANM usa el Anexo N° 1, y comunica las no conformidades detectadas.

En toda inspección, la ANM tiene la facultad de tomar fotografías y solicitar copias de los documentos que considere necesarios que sustenten de forma complementaria al acta de inspección, los mismos que son anexados al acta de inspección.

El inspector tiene la facultad de solicitar procedimientos y registros que demuestren la aplicación y cumplimiento de la presente Norma Técnica de Salud.

Las no conformidades detectadas se pueden clasificar en críticas, mayores o menores, tomando en cuenta lo indicado en el siguiente árbol de decisiones:





El estado de cumplimiento del laboratorio de estudio preclínico se determina según las 3 categorías siguientes:

- En cumplimiento.
- No cumplimiento.
- Pendiente (con explicación).

Se debe acompañar el uso del estado "pendiente" en el informe del laboratorio inspeccionado con la correspondiente explicación, por ejemplo, "re inspección pendiente", "Respuestas pendientes por parte del laboratorio (ejemplo correcciones por no conformidades)", "Pendiente de finalización de los procedimientos administrativos", entre otros.

5.9.1 Medidas a adoptar por la ANM como resultado de la inspección realizada

El no cumplimiento de las BPL-PC conlleva a que los resultados de los estudios preclínicos sean considerados como no válidos.

5.9.1.1 Cuando sólo presenta no conformidades menores

El laboratorio debe efectuar las acciones correctivas durante la inspección y se le asigna al laboratorio el estado de cumplimiento de las BPL-PC.

5.9.1.2 Cuando presenta no conformidades mayores

Cuando el laboratorio presenta No conformidades mayores, se le otorga un plazo de 30 días calendarios. De no subsanarlas, se le asigna el estado de no cumplimiento a las BPL-PC.

NTS N° 170 -MINSA/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

5.9.1.3 Cuando presenta no conformidades críticas

De detectarse no conformidades críticas, al laboratorio se le asigna el estado de no cumplimiento con las BPL-PC.

No Conformidades Menores	No Conformidades Mayores	No Conformidades Críticas	Resultado
-	-	-	Cumple
√	-	-	Cumple
√	√	-	Si no subsana la No Conformidad mayor en el tiempo programado No Cumple
			Si subsana Cumple
-	√	-	Si no subsana No Cumple
			Si subsana Cumple
-	-	√	No Cumple
-	√	√	No Cumple
√	√	√	No Cumple
√	-	√	No Cumple

VI. RESPONSABILIDADES

- 6.1 El Ministerio de Salud, a través de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, como ANM, es responsable de la difusión y verificación del cumplimiento de la presente norma en los laboratorios de estudios preclínicos.
- 6.2 Los laboratorios de estudios preclínicos que realizan estudios de investigación preclínica son responsables de la aplicación de la presente norma en lo que les corresponde.

VII. ANEXOS



- Anexo N° 1: Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Laboratorio Para Estudios Preclínicos (BPL-PC).
- Anexo N° 2: Protocolo del Estudio Preclínico.
- Anexo N° 3: Contenido del Informe Final del Estudio Preclínico.

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

ANEXO N° 1
GUIA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO PARA ESTUDIOS PRECLINICOS
(BPL-PC)

Requisito	Conformidad			Comentarios
	Si	No	NA	
5.1. Organización y personal				
5.1.1. Organización del laboratorio				
a) ¿El laboratorio de estudio preclínico cuenta con diversas unidades organizativas (organigrama) y describe sus funciones y responsabilidades en la realización de las actividades en el estudio preclínico, incluyendo la identificación del personal que desempeña funciones en lugares distintos del centro de ensayo y la identificación de su línea de autoridad?				
b) ¿El laboratorio de estudio preclínico cuenta con la descripción de puestos de trabajo de todo el personal y sus responsabilidades?				
c) ¿Se cuenta con procedimientos para asegurar que las responsabilidades de todo el personal se puedan llevar a cabo?				
d) ¿Se asegura la disponibilidad de suficiente personal cualificado, instalaciones apropiadas, equipos y materiales para la oportuna y adecuada realización del estudio preclínico?				
e) ¿Se cuenta con director del laboratorio de estudio preclínico?				
f) ¿Se cuenta con director del estudio antes del comienzo del ensayo preclínico?				
g) ¿El director del laboratorio de estudio preclínico asigna al director de estudio y su reemplazo (En caso corresponda)?				
h) ¿Hay una unidad de aseguramiento de la calidad independiente?				
i) ¿El director del laboratorio de estudio preclínico establece y apoya a la unidad de aseguramiento de la calidad?				
5.1.2. Personal				
a) ¿Todo el personal involucrado (profesional y técnico) en la realización del estudio preclínico tiene conocimiento de las BPL-PC aplicables a su participación en el estudio?				

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

b) ¿El personal tiene acceso al protocolo y a los procedimientos normalizados de trabajo aplicables a su participación en el estudio y cumplen con las instrucciones que figuran en dichos documentos?				
c) ¿Toda desviación al protocolo y a los procedimientos normalizados de trabajo se documenta y comunica directamente al director del estudio?				
d) ¿Se cuenta con un registro de la capacitación, calificaciones y experiencia del personal que respalden su capacidad para llevar a cabo las tareas que se les asignan?				
e) ¿El personal del estudio toma las debidas precauciones sanitarias para minimizar los riesgos para su salud y asegurar la integridad del estudio?				
f) ¿El personal del estudio comunica al director de estudio toda enfermedad o alteración médica relevante, a fin de que pueda ser excluido de las operaciones que pudieran afectar al estudio preclínico?				
5.1.3. Director del estudio				
¿El director del estudio centraliza el control del estudio y es responsable global de la realización e informe final del estudio?				
¿Asegura el cumplimiento de las BPL-PC?				
Responsabilidades del director del estudio (no son limitativas)				
a) ¿Se asegura que todos los datos se registren, verifiquen y se recojan de acuerdo con el protocolo y los procedimientos operativos estándar?				
b) ¿Se asegura que los protocolos (incluidos los cambios) y los procedimientos normalizados de trabajo estén disponibles para el personal del estudio y son de su conocimiento y cumplimiento?				
c) ¿Se asegura que los datos del estudio preclínico se archivan al final del mismo (protocolo, informe final, datos primarios y otros documentos/materiales que se consideren necesarios)?				

NTS N° 170 -Minsa/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

d) ¿Aprueba el protocolo del estudio preclínico y toda modificación que se haga al mismo, firmándola y fechándola?				
e) ¿Asegura que el personal de aseguramiento de la calidad tenga una copia del protocolo y cualquier cambio de manera oportuna y se comunica de manera efectiva con el personal de aseguramiento de calidad, según sea necesario durante la realización del estudio preclínico?				
f) ¿El director del estudio firma y fecha el informe final, aceptando la responsabilidad sobre la validez de los datos y el cumplimiento de las BPL-PC?				
g) ¿El director del estudio cuenta con personal sustituto o de reemplazo debidamente entrenado, en caso de ausencia inesperada del mismo durante la realización del estudio preclínico?				
5.2. Aseguramiento de calidad				
¿La persona o personas responsables están involucradas en la realización del estudio preclínico?				
¿Se cuenta con un programa de aseguramiento de calidad documentado, a fin de asegurar que los estudios realizados cumplan las BPL-PC				
La unidad de aseguramiento de calidad:				
a) ¿Mantiene una lista de todos los estudios programados (que están en marcha o que hayan finalizado)?				
b) ¿Mantiene copias de todos los protocolos aprobados y sus modificaciones?				
c) ¿Inspecciona cada estudio de laboratorio a intervalos adecuados para asegurar la integridad del estudio?				
d) ¿Mantiene registros de las inspecciones y de las acciones tomadas, los cuales deben conservarse?				
e) ¿Notifica al director del estudio cualquier observación y/o desviación que pueda afectar a la integridad del estudio?				
f) ¿Presenta informes periódicos sobre el estado de cada estudio al director del estudio?				



NTS N° 170 -Minsa/2020/DIGEMID
**NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
 (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

g) ¿Revisa el informe final del estudio para asegurar que reflejan con exactitud los datos primarios?				
h) ¿El responsable de Aseguramiento de la Calidad elabora y firma una declaración de calidad para ser incluida en el informe final (especificar la identificación del estudio, tipos y fechas de inspecciones realizadas, fase del estudio y fechas en que se comunicaron los resultados al director del estudio)?				
5.3. Instalaciones				
Todas las instalaciones del laboratorio que realiza investigación preclínica consideran como mínimo los siguientes aspectos:				
a) ¿El tamaño, construcción y localización permiten cumplir con los requerimientos del estudio y reducen al mínimo las interferencias con la validez del mismo?				
b) ¿El diseño de la instalación permite un adecuado grado de separación entre las diferentes actividades para asegurar la apropiada conducción del estudio, en particular cuando se realizan 2 o más funciones que requieren separación?				
c) ¿Cuenta con un número de áreas que asegura la separación de los diferentes estudios que realiza; particularmente aquellos que involucran sustancias u organismos que puedan tener riesgo biológico?				
d) ¿Existen áreas para la administración de materiales y el almacenamiento de los suministros y equipos? ¿Las condiciones de estas áreas aseguran una la protección contra la contaminación y/o deterioro de los mismos?				
e) ¿Cuentan con la documentación del diseño y mantenimiento del sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado, incluyendo cambios de filtro y el monitoreo de temperatura y humedad en áreas críticas?				
f) ¿Las áreas destinadas a los animales están separadas y aisladas de las otras áreas del laboratorio? ¿Cuentan con entrada y sistema de aire separado?				
g) ¿Cuentan con áreas separadas para diagnóstico, tratamiento, toma de muestras, eutanasia, necropsia, almacenamiento de alimentos y disposición de desechos?				
h) ¿Las instalaciones cumplen con las condiciones de seguridad biológica que garantizan la seguridad del personal cuando maneja sistemas y sustancias de ensayo biológicos?				

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

5.3.1. Instalaciones y manejo de las sustancias de ensayo y referencia				
a) ¿Las sustancias químicas, reactivos y soluciones están rotuladas, consignando su identidad, concentración, fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento y fecha de preparación? ¿Cuentan con registros de uso?				
b) ¿Está disponible la información relacionada al proveedor, número de lote, fecha de fabricación y estabilidad?				
c) ¿Cuentan con áreas separadas para la recepción, almacenamiento y preparación de mezclas con vehículos de las sustancias de ensayo y referencia?				
d) ¿Las condiciones de las áreas para el almacenamiento de materiales y sustancias de ensayo y referencia permiten preservar su identidad, concentración, pureza y estabilidad, garantizando un almacenamiento seguro? ¿Estas áreas están separadas de las áreas donde se mantienen los animales?				
e) ¿El resultado de un análisis es trazable hasta la sustancia de referencia primaria usada, cuando corresponda?				
5.3.2. Instalaciones para la eliminación de desechos				
¿Cuentan con instalaciones y procedimientos para el almacenamiento, descontaminación, transporte, manejo y disposición de desechos que no afecten la integridad de los estudios preclínicos?				
5.4. Equipos, materiales y reactivos				
a) ¿El diseño y capacidad de los equipos utilizados para la generación de datos fisicoquímicos, microbiológicos o biológicos asegura la confiabilidad, trazabilidad e integridad de datos?				
b) ¿La ubicación de los equipos permite el mantenimiento en las instalaciones y la limpieza, a fin de ser descontaminados para evitar la contaminación cruzada?				
c) ¿Los equipos utilizados para la generación, almacenamiento y recuperación de datos relevantes para el estudio preclínico están localizados en el sitio de uso? ¿Poseen un diseño y capacidad de acuerdo a las necesidades de los estudios? ¿Están ubicados en un ambiente controlado, si así lo requieren?				



NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

d) ¿El laboratorio cuenta con los equipos de ensayo requeridos, instrumentos y otros dispositivos para la ejecución correcta de los ensayos y/o calibraciones, validaciones y verificaciones?				
e) ¿Los equipos, instrumentos y otros dispositivos, incluyendo aquellos usados para muestreo, cumplen con los requisitos y las especificaciones del laboratorio, así como son verificados, calificados y/o calibrados regularmente?				
f) ¿Cuentan con un programa de mantenimiento preventivo de acuerdo con las características del equipo? ¿Se conservan los registros de estas actividades?				
g) ¿Los equipos y materiales utilizados en el estudio preclínico no interfieren con los sistemas de ensayo? ¿Se evita la generación de ruido o vibraciones que puedan afectar las instalaciones de mantenimiento de los animales?				
h) ¿Los materiales utilizados en un estudio preclínico no interfieren negativamente con los sistemas de ensayo?				
i) ¿Las sustancias químicas, los reactivos y las soluciones están etiquetadas, indicando la identidad, su concentración (si procede), fecha de caducidad y condiciones de almacenamiento? ¿Está disponible la información referente a la procedencia, fecha de preparación y estabilidad? Si se prolonga la fecha de caducidad, ¿cuenta con la evaluación o análisis debidamente documentados?				
5.5. Muestras de ensayo y referencia				
5.5.1. Recepción, muestreo y almacenamiento				
a) ¿Se mantienen los datos de caracterización, fecha de recepción, fecha de vencimiento, certificados de calidad y cantidad de las sustancias recibidas y utilizadas?				
b) ¿Existen procedimientos para el manejo, muestreo y almacenamiento que aseguren la homogeneidad y estabilidad de las sustancias y eviten la contaminación o mezclas de estas?				

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

c) ¿Los contenedores de las sustancias se encuentran identificados con información del nombre, fecha de vencimiento y condiciones específicas de almacenamiento?				
5.5.2. Caracterización de la sustancia de ensayo y referencia				
a) ¿Están identificadas apropiadamente las sustancias de ensayo y referencia? ¿Se dispone de información sobre la formulación y de las especificaciones de calidad?				
b) ¿Para cada estudio preclínico se identifica en forma correcta cada lote de las sustancias de ensayo y referencia, el número del lote, pureza, composición, concentración u otras características?				
c) ¿En los casos que la sustancia de ensayo es proporcionada por el patrocinador, existen procedimientos desarrollados y coordinados entre el patrocinador y el laboratorio de ensayo para verificar la identidad de la sustancia de ensayo sujeta al estudio preclínico?				
d) ¿Para todos los estudios preclínicos, se conoce la estabilidad de las sustancias de ensayo y de las sustancias de referencia en condiciones de almacenamiento y ensayo?				
e) ¿Se ha determinado si la sustancia de ensayo se administra o aplica en un vehículo? ¿Se ha determinado la concentración, homogeneidad y estabilidad de la sustancia de ensayo en el vehículo empleado?				
5.6. Sistemas de ensayo				
Cuando los sistemas de ensayo son animales, ¿se consideran las condiciones de alojamiento y la forma en que se tratan a estos para satisfacer las necesidades científicas del estudio y cumplir con la legislación nacional sobre bienestar animal?				
5.6.1. Cuidado y uso de los animales de laboratorio				
a) ¿Se dispone de las condiciones requeridas para el mantenimiento, manejo, uso y cuidado de los animales para poder asegurar la conservación y la calidad de los datos obtenidos?				



NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

b) ¿Los animales recibidos en la instalación de ensayo son previamente aislados hasta que su estado de salud sea evaluado? ¿Las áreas de aislamiento tienen las condiciones de acuerdo a los requerimientos de la especie? ¿El estado de salud de todos los animales de prueba es evaluado a lo largo del estudio, de acuerdo con prácticas médicas veterinarias aceptables?				
c) ¿Si ocurre alguna mortalidad o morbilidad inusual, el lote de animales no es utilizado y se aplican los métodos de eutanasia aprobados en el laboratorio de estudio preclínico?				
d) ¿Se asegura que, al inicio de los estudios, los animales no estén enfermos o presenten cualquier condición que afecte la integridad del estudio? ¿Si durante el curso del estudio, los animales contraen la enfermedad o afección del estudio, son aislados, si es necesario, y son tratados por enfermedad o signos de enfermedad según lo considere necesario el veterinario asistente del estudio? ¿El diagnóstico, las autorizaciones de tratamiento, la descripción del tratamiento y cada fecha de tratamiento se documentan y conservan como parte de los datos primarios del estudio?				
e) ¿Los animales que enferman o se afectan durante el curso del ensayo preclínico son eliminados del estudio mediante eutanasia, en cuyo caso se tienen en cuenta los aspectos éticos y humanitarios, establecidos en el laboratorio, a menos que esta afectación esté relacionada con la sustancia de ensayo o referencia?				
f) ¿Los sistemas de ensayo biológico son adaptados al ambiente del laboratorio de estudio preclínico por un periodo establecido, antes de la primera administración de las sustancias de ensayo y referencia? ¿Estas instalaciones de cuarentena poseen las mismas condiciones ambientales que el resto de las áreas del laboratorio en correspondencia con las necesidades de la especie? g) ¿Son identificados en forma adecuada los animales de sangre caliente manipulados y observados durante un periodo prolongado de tiempo, que son retirados y devueltos a sus jaulas por cualquier motivo?				

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

¿Toda la información necesaria para identificar específicamente a cada animal dentro de una jaula se identifica en el exterior de la misma?				
h) ¿Los animales de diferentes especies son alojados en habitaciones separadas? ¿Los animales de la misma especie, pero utilizados en diferentes estudios, no son alojados en la misma habitación cuando la exposición accidental a artículos de control, referencia o prueba o la mezcla de animales podría afectar el resultado de cualquiera de los estudios? ¿Si dicha vivienda mixta es necesaria, se hace una diferenciación adecuada por espacio e identificación?				
i) ¿Se conservan como parte de los registros a archivar con la documentación del estudio, los datos de la fuente de suministro o proveedor, fecha de recepción, Certificado de Calidad, así como la descripción de las condiciones en que llegó la especie animal?				
j) ¿Los sistemas de ensayo están libres de contaminantes que puedan afectar la integridad de los ensayos?				
k) ¿Cuentan con procedimientos para el mantenimiento y verificación de la limpieza y sanitización de las instalaciones? ¿La fuente de alimentación de los animales se encuentra debidamente documentada en cuanto a su calidad nutricional y microbiológica, a fin de evitar interferencias en los resultados? ¿El uso de desinfectantes es evaluado y documentado, considerando las posibles interferencias con el estudio?				
5.6.2. Sistemas de ensayos alternativos a la experimentación animal				
a) ¿Se conserva toda la información y los datos de la caracterización de los sistemas de ensayo, de tal forma que pueda realizarse la reconstrucción de los estudios?				
b) En los casos de sistemas de ensayo que reemplacen animales de laboratorios en tipos de estudios preclínicos requeridos por la ANM, ¿el laboratorio realiza la validación completa del ensayo?				
5.7. Procedimiento Operacional Estándar				
¿Cada área del laboratorio cuenta con procedimientos operacionales estándar debidamente aprobados de acuerdo				



NTS N° 170 -Minsa/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

con las actividades que realizan y se encuentran disponibles, considerando los siguientes aspectos?:				
a) Procedimiento para elaborar los POEs y para mantener el archivo de estos, incluidas las revisiones				
b) Establecimiento y revisión periódica de su sistema de aseguramiento de la calidad, mediante inspecciones y auditorías, internas o externas.				
c) Procedimiento para documentar las desviaciones y cambios de los procedimientos normalizados de trabajo en los estudios.				
d) Designación y reemplazo del director del estudio.				
e) Recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, mezcla y método de muestreo de sustancias de ensayo, control y referencia.				
f) Registro y mantenimiento de los datos originales generados por el sistema de prueba para ensayos in vivo e in vitro a lo largo de todo el estudio, que permita su reconstrucción de ser necesario, incluido el mantenimiento de todos los protocolos de estudio.				
g) Calificación, calibración y mantenimiento de equipos.				
h) Asegurar que los sistemas computarizados sean adecuados para su propósito previsto y que estén debidamente validados, operativos y con mantenimiento periódico; y, que los registros electrónicos estén fácilmente disponibles para su revisión y evaluación.				
i) Funciones de aseguramiento de la calidad, incluida la supervisión de calidad para estudios multisitio.				
j) Designación y reemplazo de un investigador principal.				
k) Planificación, realización, documentación e informes de inspecciones realizadas por aseguramiento de la calidad.				
l) Recepción, revisión y seguimiento de todas las inquietudes, problemas y desviaciones regulatorias informadas por la Unidad de Aseguramiento de la Calidad, incluida la frecuencia y el contenido de los informes de estudios periódicos requeridos por la ANM.				
m) Preparación y mantenimiento de las áreas destinadas a los animales de laboratorio.				
n) Cuidado, transferencia, uso adecuado e identificación de animales de laboratorio.				
o) Manejo de animales encontrados moribundos o muertos durante el estudio.				
p) Necropsia o examen post mortem de animales.				
q) Recolección e identificación de especímenes.				
r) Histopatología				
5.8. Desarrollo del estudio preclínico				
5.8.1. Protocolo del estudio preclínico				
a) ¿Se describe en el protocolo el diseño, cronograma general y sus diversas etapas, métodos y materiales que se emplean durante el estudio?				

NTS N° 170 -MINSAL/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS (BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

b) ¿El protocolo es aprobado y firmado por el director del estudio y es verificado por el personal de aseguramiento de la calidad?				
c) ¿El protocolo es comunicado por el director del estudio al personal que participa en la realización del estudio y también a terceros (laboratorios contratados), así como a aseguramiento de la calidad y al patrocinador?				
d) Los contenidos, el estilo y el diseño del protocolo es el principal medio de instrucción para el personal de cómo debe realizarse el estudio; ¿se adapta a ese propósito?				
5.8.2. Realización del estudio				
a) ¿Los estudios son identificados de forma única?				
b) ¿Se han identificado todos los materiales usados en el estudio y los especímenes utilizados en el estudio?				
c) ¿El estudio ha sido realizado de acuerdo al protocolo?				
d) ¿Todos los datos generados durante la conducción del estudio han sido anotados con precisión y de manera legible?				
e) ¿Los datos primarios son firmados y fechados por quien los realiza?				
f) ¿Las modificaciones de los datos primarios se han realizado de forma que no dificulte la lectura de la entrada previa, indicando la razón del cambio, la fecha y firma por quien las realiza?				
g) ¿Los sistemas informáticos están diseñados para poder posibilitar en todo momento la conservación de datos, los cambios y las personas que los han realizado?				
h) ¿Los datos obtenidos como entradas directas de la computadora permiten identificar tiempo, fecha y persona responsable de su introducción?				
5.8.3. Información de los resultados del estudio				
5.8.3.1. Informe final				
a) ¿Un estudio finalizado cuenta con informe final?				
b) ¿Los informes finales de los investigadores principales o de científicos principales involucrados en el estudio son firmados y fechados por ellos mismos?				
c) ¿El informe final es firmado y fechado por el director del estudio para indicar la aceptación de responsabilidad por la validez de los datos?				
d) ¿Las correcciones o adiciones a un informe final se han realizado en forma de enmiendas o cambios, especificando claramente la razón, firma y fecha del director del estudio?				
e) ¿El informe final cumple con lo estipulado en el Anexo N° 3 de la presente Norma Técnica de Salud?				

NTS N° 170 -Minsa/2020/DIGEMID
NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

5.8.4 Archivo y conservación de los registros y materiales				
5.8.4.1. Instalaciones del archivo				
a) ¿Las instalaciones destinadas al archivo garantizan el almacenamiento seguro y la recuperación de todos los documentos?				
b) ¿Las condiciones ambientales de las instalaciones previenen y protegen del deterioro a los registros y materiales archivados?				
c) ¿El acceso al archivo está restringido al personal autorizado?				
5.8.4.2. Conservación del archivo				
¿Se conservan los archivos de los siguientes documentos como mínimo 10 años?:				
a) ¿El protocolo, datos primarios, muestras de elementos de ensayo y de referencia, especímenes y el informe final de cada estudio?				
b) ¿Registros de todas las inspecciones realizadas por el personal de aseguramiento de la calidad, de acuerdo con el programa establecido?				
c) ¿Registros de las hojas de vida del personal, incluyendo capacitación, experiencia y descripción del puesto de trabajo?				
d) ¿Registros e informes del mantenimiento y calibración de los equipos?				
e) ¿Documentos de validación, según corresponda?				
f) ¿El archivo histórico de los procedimientos normalizados de trabajo?				
g) ¿Registros de los controles medioambientales?				
¿El material conservado en los archivos está indexado, a fin de facilitar el adecuado almacenamiento y recuperación?				
¿Solo tiene acceso a los archivos el personal autorizado por la dirección del laboratorio?				
¿Las entradas y salidas de material de los archivos deben ser registradas?				
Si un laboratorio de estudio preclínico o el archivo que hubiese sido contratado cesa su actividad, ¿se transfiere el archivo a los archivos del patrocinador o los patrocinadores de los estudios?				

ANEXO N° 2
PROTOCOLO DEL ESTUDIO PRECLÍNICO

Cada estudio preclínico antes de su inicio debe tener un protocolo escrito aprobado y firmado según lo señalado en la presente NTS, que indique claramente los objetivos y todos los métodos para llevarlo a cabo. El protocolo contiene, pero no se limita a la siguiente información:

1. Un título descriptivo;
2. Una declaración que revela la naturaleza y el propósito del estudio;
3. Identificación del material o sustancia de ensayo por código o nombre (IUPAC; número CAS, parámetros biológicos, entre otros);
4. Identificación del material o sustancia de referencia (material de control) por código o nombre (IUPAC; número CAS, parámetros biológicos, entre otros.) que se utiliza.
5. Nombre y dirección del patrocinador;
6. Nombre y dirección de cualquier instalación de prueba y sitios de prueba involucrados;
7. Nombre y dirección del director del estudio;
8. Nombre y dirección del (de los) Investigador (es) principal (es), y la (s) fase (s) del estudio delegadas por el director del estudio y bajo la responsabilidad del (de los) Investigador (es) principal (es).
9. Fecha de aprobación del protocolo del estudio por el director del estudio y el director del laboratorio y patrocinador, cuando proceda.
10. Métodos de ensayo
Referencia del método utilizado (ICH, OMS, OECD)
11. Otra información (según corresponda)
 - a) La justificación para la selección del sistema de ensayo;
 - b) Caracterización del sistema de prueba, tales como las especies, cepa, subcepa, fuente de alimentación, número, intervalo de peso corporal, el sexo, edad y otra información pertinente;
 - c) El método de administración y la razón de su elección;
 - d) Los niveles de dosis y / o concentración (es), frecuencia y duración de la administración / aplicación;
 - e) Información detallada sobre el diseño experimental, incluida una descripción del procedimiento cronológico del estudio, todos los métodos, materiales y condiciones, tipo y frecuencia de análisis, mediciones, observaciones y exámenes que se realizarán, y métodos estadísticos que se utilizarán (si corresponde)
12. Registros
Una lista de registros para retener.



ANEXO N° 3

CONTENIDO DEL INFORME FINAL DEL ESTUDIO PRECLÍNICO

El informe final debe incluir, entre otros, la siguiente información:

1. Identificación del estudio, el ítem de prueba y el ítem de referencia
 - a. Un título descriptivo;
 - b. Identificación del ítem de prueba por código o nombre (IUPAC, número CAS, parámetros biológicos, entre otros.);
 - c. Identificación del artículo de referencia por nombre;
 - d. Caracterización del ítem de prueba, incluyendo pureza, estabilidad y homogeneidad.
2. Información sobre el patrocinador y la instalación de prueba
 - a. Nombre y dirección del patrocinador, si corresponde;
 - b. Nombre y dirección de cualquier instalación de prueba y sitios de prueba involucrados;
 - c. Nombre y dirección del director del estudio;
 - d. Nombre y dirección del (de los) investigador(es) principal(es) y la(s) fase(s) del estudio delegado, si corresponde;
 - e. Nombre y dirección de los científicos que han aportado informes al informe final.
3. Fechas
Fechas experimentales de inicio y finalización.
4. Declaración
Una declaración del Programa de Aseguramiento de Calidad que enumera los tipos de inspecciones realizadas y sus fechas, incluidas las fases inspeccionadas, y las fechas en que se informaron los resultados de la inspección a la gerencia y al Director del Estudio y al (a los) Investigador(es) Principal(es), si corresponde. Esta declaración también serviría para confirmar que el informe final refleja los datos sin procesar.
5. Descripción de materiales y métodos de prueba
 - a. Descripción de los métodos y materiales utilizados;
 - b. Referencia a la guía de prueba de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) u otra guía o método de prueba utilizada.
6. Resultados
 - a. Un resumen de resultados;
 - b. Toda la información y datos requeridos por el protocolo del estudio;
 - c. Una presentación de los resultados, incluidos los cálculos y determinaciones de significación estadística;
 - d. Una evaluación y discusión de los resultados, y cuando corresponda, conclusiones.
7. Almacenamiento
8. La(s) ubicación(es) donde se almacenarán el protocolo del estudio, las muestras de los elementos de prueba y referencia, las muestras, los datos sin procesar y el informe final.



VIII. REFERENCIAS

1. OECD (2020). Decision-Recommendation of the OECD Legal Instruments Council on Compliance with Principles of Good Laboratory Practice.
2. Food and Drug Administration Compliance Program (2018). Chapter 48 - Good Laboratory Practice (Non clinical Laboratories). <https://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133765.pdf>
3. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016). Guideline for Good Clinical Practice E 6 -R2. Current Step 4 version dated 9 November 2016
4. European Medicines Agency – EMA (2015). Good Laboratory Practice Compliance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-laboratory-practice-compliance>.
5. Agencia Nacional de Medicamentos Instituto de Salud Pública de Chile (2014). Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio para la Realización de Estudios Preclínicos.
6. UNDP/World Bank/WHO (2001). Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). HANDBOOK: Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66894/TDR_PRD_GLP_01.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
7. Food and Drug Administration. C214 – Specific Checklist: Good Laboratory Practice (GLP)
8. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 58 - Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=58>.
9. AUTOR, TÍTULO DE PUBLICACIÓN, PAÍS, AÑO World Health Organization WHO Technical Report Series, No. 927, Annex 1 WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines 2005 https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/en/.
10. M3(R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m3r2-nonclinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-and-marketing-authorization>
11. European Medicines Agency (EMA): Ethical use of animals in medicine testing: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/ethical-use-animals-medicine-testing>.
12. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals S7A Current Step 4 version dated 8 November 2000
13. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals S1B Current Step 4 version dated 16 July 1997
14. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) S4 Current Step 4 version dated 2 September 1998
15. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

**NORMA TÉCNICA DE SALUD QUE REGULA LAS BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO EN ESTUDIOS PRECLÍNICOS
(BPL-PC) PARA LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**



Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals S5(R3) Final version Adopted on 18 February 2020

16. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1) Parent Guideline dated 16 July 1997 Current Step 4 version