

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

AGOSTO 2004 AÑO IV

SUPLEMENTO ESPECIAL
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 49 / 04. Regulación No. 37-2004. Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 49 / 04

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, instituido oficialmente por el MINSAP por Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de Agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la Salud Humana y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: El Comité Ejecutivo del Consejo de Ministro aprobó el acuerdo No. 4282 de fecha 7 de enero del 2002 que en su acápite tercero, punto 4, dispone que el CECMED es el encargado de establecer las regulaciones referentes a las Buenas Prácticas de Fabricación, dentro de las cuales se insertan los postulados de las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos.

POR CUANTO: El conocimiento científico alcanzado por la Industria Médico – Farmacéutica y Biotecnológica ha

generado el desarrollo de los laboratorios de control de medicamentos y de los métodos de ensayo en función del incremento de los estándares de calidad de los productos farmacéuticos.

POR CUANTO: Dicho desarrollo ha repercutido en el accionar de las entidades reguladoras, que han debido incrementar las exigencias para asegurar el adecuado desempeño de los laboratorios de control de medicamentos y de esta forma contribuir a la calidad de los productos farmacéuticos y a la protección de la salud humana.

POR CUANTO: Se hace necesario aprobar y poner en vigor las “Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos”.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las “Buenas Prácticas de Laboratorios para el Control de Medicamentos”, que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: La presente Resolución entrará en vigor desde el momento de su firma.

TERCERO: Comuníquese a cuantas persona natural y jurídica corresponda conocer de la presente Resolución.

CUARTO: Archívese el original en Asesoría Jurídica del CECMED:

Dada en Ciudad de la Habana a los 20 días del mes de mayo del 2004

Dr. Rafael Pérez Cristiá
Director.

CONTENIDO

1	GENERALIDADES	3
2	DEFINICIONES	3
3	ORGANIZACIÓN	5
4	PERSONAL	7
5	INSTALACIONES Y LOCALES	7
5.1	Aspectos generales	7
5.2	Instalaciones para ensayos físico – químicos	9
5.3	Instalaciones para ensayos microbiológicos	9
5.4	Instalaciones para ensayos biológicos	9
5.5	Almacenes	10
6.	DOCUMENTACIÓN	10
7.	EQUIPOS E INSTRUMENTOS	11
8.	REACTIVOS, SOLUCIONES, MEDIOS DE CULTIVO, SUSPENSIONES CELULARES Y ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	13
9.	MUESTRAS DE ENSAYO	15
10.	MATERIALES DE REFERENCIA	16
11.	MÉTODOS DE ENSAYO	16
12.	INFORME DE LOS RESULTADOS	18
13.	AUTOINSPECCIONES Y AUDITORÍAS	19
13.1	Autoinspecciones	19
13.2	Auditorías	20
14.	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS ENSAYOS	20
15.	SEGURIDAD INTEGRAL	20
16.	BIBLIOGRAFÍA	21

1. Generalidades:

1.1 La verificación de los requisitos de calidad es la función esencial de los Laboratorios de Control durante la fabricación de medicamentos. La elaboración de una Regulación de Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos (BPLCM) posibilita la armonización de los procedimientos técnicos y de calidad de los Laboratorios de Control de Medicamentos, así como la incorporación coherente de estos a los Sistemas de Gestión de la Calidad de las instituciones a las cuales pertenecen.

1.2 Esta Regulación de BPLCM tiene como objetivo principal proveer pautas o requisitos para alcanzar el adecuado desempeño de los Laboratorios de Control de Medicamentos, con vistas a garantizar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de materias primas farmacéuticas, productos intermedios, productos terminados y material de envase, y contribuir a la reducción de los riesgos asociados a la fabricación de estos productos.

1.3 El presente documento es aplicable a todos los Laboratorios de Control de Medicamentos, incluyendo los Laboratorios de Control de Procesos. De igual modo puede ser utilizado como complemento de la Regulación "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos". Los requisitos de esta Regulación pueden ser aplicables a laboratorios de investigación que participen en el desarrollo de medicamentos.

2. Definiciones

Acción correctiva: Acción tomada para eliminar la causa de una no conformidad detectada o de otra situación indeseable.

Acción preventiva: Acción tomada para prevenir la aparición o recurrencia de una no conformidad u otra situación indeseable.

Área limpia: Local o serie de locales con definido control ambiental de la contaminación por partículas viables y no viables, diseñado, construido y usado con el objetivo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes.

Auditoria: Examen sistemático e independiente con el fin de determinar si las actividades y los resultados relativos a la calidad satisfacen las disposiciones preestablecidas y si estas disposiciones son aplicadas de forma efectiva y son apropiadas para alcanzar los objetivos.

Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM: Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los Laboratorios de Control de Medicamentos sean confiables.

Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material, y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Control de cambios: Sistema que permite reducir los riesgos que pueden afectar la calidad del producto a través de un

proceso de notificación formal al personal involucrado del cambio propuesto, antes de su implementación.

Desviación: Parámetro del proceso o del ensayo que se aparta del procedimiento establecido.

Ensayo/prueba: Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

Especificación: Documento que describe detalladamente los requisitos de calidad que deben reunir las materias primas, productos, materiales y servicios. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Instrumento de medición: Dispositivo diseñado para ser usado en hacer mediciones, sólo o en unión de dispositivos suplementarios.

Inspección: Actividades de examen, medición y ensayo de una o varias características de un medicamento (así como de las materias primas y materiales, procesos, procedimientos, equipos, actividades o sistemas que intervienen en su fabricación) y comparación de los resultados con los requisitos especificados para determinar si se obtiene la conformidad para cada una de las características.

Laboratorio de Control de Medicamentos (LCM): Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

Manual de calidad: Documento que describe el sistema de gestión de la calidad de una organización específica.

Material de referencia: Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están bien establecidos para ser usados para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.

Método analítico: Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales y la secuencia de actividades para verificar la calidad de una muestra.

Muestra: Parte o porción finita representativa de materias primas, materiales de envase o lote de que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

Muestra de retención: Muestra de cada lote de producto terminado, materia prima o material destinada a ser conservada por un tiempo establecido para cualquier referencia futura o ensayo que sobre ella determine realizarse.
Término permisible: testigo.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito.

Organización: A los efectos de este documento entiéndase a las empresas, laboratorios, centros de producción, de investigación o entidades responsabilizadas o involucradas en la fabricación y control de medicamentos.

Procedimiento normalizado de operación (PNO): Procedimiento escrito y aprobado que contiene instrucciones para realizar operaciones que no necesariamente son específicas para un producto o material determinado, sino de naturaleza más general.

Política de calidad: Totalidad de las intenciones y tendencias de una organización relacionadas con el cumplimiento de los requisitos de calidad, formalmente expresadas por la máxima dirección.

Política de reensayo: Definición de pautas para la investigación y el tratamiento de resultados fuera de especificación.

Registro: Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

Resultado fuera de especificación: Todo resultado derivado de la evaluación de una muestra que se desvíe de la especificación o criterio de aceptación establecido.

Revalidación: Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

Trazabilidad: Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración.

Verificación: Todas las operaciones llevadas a cabo por un órgano del servicio de Metrología Legal (u otras organizaciones autorizadas legalmente) que tiene por objetivo determinar y confirmar que el instrumento de medición satisface totalmente los requerimientos de las regulaciones para la verificación.

Validación: Establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad, de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificado.

3. Organización

3.1 Todo laboratorio de control de medicamentos contará con una estructura organizativa y un reglamento adecuados para el cumplimiento de sus funciones.

3.2 El laboratorio o la organización de la cual éste forma parte será una entidad con responsabilidad legal.

3.3 Es responsabilidad del laboratorio realizar sus actividades de ensayo de forma tal que cumpla los requisitos de esta regulación y satisfagan las necesidades del cliente, las autoridades reguladoras o las organizaciones que otorgan reconocimiento.

3.4 El sistema de gestión del laboratorio debe abarcar el trabajo llevado a cabo en instalaciones propias o subcontratadas.

3.5 Si el laboratorio forma parte de una organización que realiza otras actividades que no sean de ensayo, estarán definidas las responsabilidades del personal clave de la organización que está involucrado o que influye en las actividades de ensayo del laboratorio con vistas a identificar potenciales conflictos de intereses.

3.6 Todo laboratorio de control de medicamentos debe:

- a) Contar con una estructura interna acorde con sus propósitos.
- b) Tener un personal directivo y técnico con la autoridad y los recursos necesarios para realizar sus funciones e identificar la ocurrencia de desviaciones e iniciar acciones para prevenir o corregir tales desviaciones.
- c) Poseer un organigrama que permita identificar el mecanismo jerárquico de delegación de autoridad y asignación de responsabilidades, así como las líneas de comunicación para la toma de decisiones y la aplicación de acciones correctivas cuando corresponda.
- d) Tener políticas y procedimientos que permitan asegurar la protección de la información confidencial.
- e) Tener un reglamento interno que defina las funciones y responsabilidades de cada unidad y las atribuciones, deberes y obligaciones del personal.
- f) Contar con una descripción documentada de cada puesto de trabajo, especificando responsabilidades, autoridades e interrelaciones de todo el personal.
- g) Tener definidos y documentados los requisitos de calificación para todo el personal, de acuerdo con las características y necesidades de la actividad, incluyendo las evidencias de dicha calificación.
- h) Tener procedimientos para garantizar una completa trazabilidad en todos los pasos del proceso.
- i) Tener una política y procedimientos para el tratamiento de resultados fuera de especificaciones obtenidos durante la ejecución de los ensayos.
- j) Asegurar la adecuada supervisión del personal, incluyendo personal en entrenamiento, por personas familiarizadas con los métodos y los procedimientos, los objetivos de cada ensayo y con la evaluación de los resultados de los mismos.
- k) Tener una dirección que tenga responsabilidad total por las operaciones técnicas y el suministro de los recursos necesarios para asegurar la calidad requerida de las operaciones del laboratorio.

- l) Designar un personal responsable de las actividades relacionadas con el aseguramiento de calidad quien(es), además de otras funciones, tendrá definida su responsabilidad y autoridad para asegurar que el sistema de la calidad es implementado y seguido en todo momento. Además, tendrá acceso directo al nivel de dirección en el cual se toman decisiones sobre la política o recursos del laboratorio.

3.7 La Dirección de la organización garantizará que todo el personal conozca, comprenda y aplique los objetivos de calidad y las BPLCM.

3.8 La realización de los ensayos debe programarse de forma que no se produzcan interferencias que impliquen pérdida de tiempo en el uso de los equipos, reactivos, materiales y otros medios empleados, lo cual puede incidir directamente en los resultados de los ensayos.

4. Personal

4.1 Cada laboratorio contará con personal suficiente el cual será seleccionado sobre la base de su idoneidad, calificación técnica, entrenamiento, experiencia y/o habilidad demostrada para el desarrollo de las funciones que se le asignen.

4.2 La Dirección del Laboratorio asegurará la competencia de todo el personal. Dicha competencia, en términos de educación, experiencia y entrenamiento, estará reflejada en registros.

4.3 El personal técnico que ingresa al laboratorio debe laborar junto con el personal de mayor experiencia en la actividad o junto al jefe o responsable del laboratorio, sección o grupo de trabajo hasta que haya adquirido los conocimientos, el adiestramiento y la confianza necesaria.

4.4 Existirá un programa específico para la capacitación y el entrenamiento sistemático del personal del laboratorio que contemple cursos, seminarios, talleres.

4.5 Todo el personal será capacitado en las BPLCM y en los procedimientos afines con su actividad, así como en los aspectos relacionados con la higiene.

4.6 El personal que comienza a trabajar en el laboratorio debe recibir una capacitación inicial que abarque:

- a) Características, objetivos y funciones de la institución a la que pertenece el laboratorio, que incluya estructura organizativa, reglamentos, procedimientos de operación y sistemas de la calidad entre otros aspectos.
- b) Actividades y responsabilidades específicas del cargo.

4.7 La capacitación en general será sistemática y su efectividad se evaluará periódicamente.

4.8 El personal es responsable de la emisión de resultados, incluidos en los informes de ensayos, además de poseer la calificación, entrenamiento, experiencia adecuada y conocimiento satisfactorio sobre los ensayos realizados.

5. Instalaciones y locales

5.1 Aspectos generales.

5.1.1 El diseño del laboratorio se realizará atendiendo a requerimientos técnicos que faciliten el flujo de muestras, reactivos, personal, equipos y otros medios requeridos para el trabajo.

5.1.2 El laboratorio asegurará que las condiciones ambientales no invaliden los resultados o comprometan la calidad requerida de cualquier medición. Se tendrá particular cuidado cuando se realizan muestreos y ensayos y/o calibraciones en sitios diferentes a las instalaciones permanentes del laboratorio. Serán documentados los requisitos técnicos para las instalaciones y condiciones ambientales que puedan afectar en los resultados de los ensayos y calibraciones.

5.1.3 El espacio proyectado permitirá que el personal pueda realizar el trabajo de acuerdo con los requisitos de seguridad establecidos y sin hacinamiento.

5.1.4 El diseño de los locales, incluyendo la ubicación y distribución de las puertas, oficinas y otras instalaciones responderá a las exigencias de seguridad en cuanto a la manipulación de sustancias potencialmente peligrosas, al empleo de animales de laboratorio y a la evacuación del personal en caso de emergencia.

5.1.5 Cada área de trabajo dispondrá de la iluminación y la ventilación adecuada de acuerdo con las características de la labor que en cada una de ellas se realiza.

5.1.6 Las superficies de las mesas de trabajo estarán construidas de un material adecuado a sus propósitos.

5.1.7 El laboratorio realizará el monitoreo, el control y el registro de las condiciones ambientales según lo requieran las especificaciones, métodos y procedimientos pertinentes o cuando aquellas puedan incidir sobre la calidad de los resultados. Debe prestarse particular atención a elementos que influyan en el control del ambiente como: presencia de partículas no viables y viables en áreas controladas, interferencia electromagnética, radiación, humedad, temperatura, suministro eléctrico, niveles de ruidos y vibraciones

5.1.8 Los sistemas de evacuación de los efluentes se construirán de un material que asegure su integridad frente a los mismos.

5.1.9 Existirá una separación efectiva entre áreas adyacentes en las cuales se realicen actividades incompatibles. Se tomarán medidas para evitar la contaminación cruzada. Con independencia de la organización interna que adopte el

laboratorio y de acuerdo con sus características y objetivos, el mismo dispondrá de las siguientes áreas:

- Ensayos físicos, químicos y bioquímicos
- Ensayos microbiológicos
- Ensayos biológicos
- Áreas para la recepción, cuarentena, manipulación, conservación y análisis de animales
- Lavado y acondicionamiento de cristalería, material plástico y desinfección de materiales y descontaminación
- Elaboración, recepción, almacenamiento y distribución de muestras y materiales de referencia
- Baños y taquillas
- Áreas administrativas, servicios generales
- Almacenes

5.1.10 Se tomarán las medidas para asegurar un buen servicio de limpieza del laboratorio.

5.2 Instalaciones (laboratorio) para ensayos físicos, químicos, físico-químicos y bioquímicos.

5.2.1 Contará con áreas adecuadas para la realización de ensayos que exijan el uso de solventes peligrosos, sustancias radioactivas o que provoquen la emisión de gases o vapores tóxicos, así como que irradian calor.

5.2.2 Las campanas de extracción proporcionarán un balance correcto del movimiento del aire para asegurar una ventilación adecuada y tener motores a prueba de explosión.

5.2.3 Se construirán y operarán de acuerdo a requisitos específicos para este tipo de instalación.

5.3 Instalaciones (laboratorio) para ensayos microbiológicos.

5.3.1 Contarán con un área destinada al trabajo con microorganismos, provisto de cabina de flujo laminar, y un local apropiado para la conservación, reproducción e inactivación de microorganismos de ensayo y otros sistemas celulares.

5.3.2 Contarán con locales de preparación de medios de cultivo, soluciones y materiales y con un área para la descontaminación y fregado de material.

5.3.3 Los laboratorios que realicen de ensayos de esterilidad poseerán un área limpia para el montaje de esta prueba.

5.3.3.1 El área limpia estará provista de un sistema de suministro de aire filtrado, cabina de flujo laminar, presión positiva, temperatura y humedad controlada. Las paredes, pisos y techos serán lisos y las esquinas redondeadas para facilitar la limpieza.

5.3.3.2 Contarán con esclusas que permitan el cambio de vestuario para el acceso del personal al área limpia. Estas dispondrán de un sistema interbloqueo, de forma tal que no se alteren las condiciones ambientales

5.3.3.3 Se ubicarán locales para lavado y acondicionamiento del material usado en los ensayos, así como la preparación y conservación del material estéril.

5.4 Instalaciones (laboratorio) para ensayos biológicos.

5.4.1 Deben estar diseñados para efectuar ensayos *in vitro* y/o *in vivo*.

5.4.2 Los requisitos constructivos, ambientales y de operación deben responder a las descripciones dadas en las principales farmacopeas, que le permita responder a las exigencias de los ensayos que se realizan en sus locales (pirógeno, inocuidad, bioensayos y otros) incluyendo sistema de ventilación, extracción y acondicionamiento de aire.

5.4.3 Las instalaciones para el trabajo con animales de experimentación deben poseer las condiciones establecidas en las reglamentaciones y recomendaciones específicas para este tipo de instalación.

5.4.4 El diseño y la construcción de las instalaciones de trabajo con animales de experimentación debe realizarse de acuerdo con el tipo y variedad de los animales requeridos para los ensayos a efectuar, con vistas a lograr una disposición que permita mantenerlos separados mediante barreras físicas adecuadas durante el período previo a su uso y de observación después de inyectados o inoculados.

5.4.5 En dichas áreas debe existir un monitoreo de aquellos factores que pueden incidir en los resultados de los ensayos con los animales, incluyendo temperatura, humedad relativa, cambio de aire por hora, iluminación, calidad del agua, alimentación y control microbiológico ambiental.

5.5 Almacenes.

5.5.1 Los locales destinados al almacenamiento de materia primas, materiales, reactivos, medios de cultivos, repuestos de equipos, elementos de uso general y otros insumos, deben estar diseñados y contruidos de forma que permitan la conservación de los mismos de los efectos negativos producidos por las variaciones de temperatura y humedad, los olores, el polvo y del acceso de vectores.

5.5.2 El tamaño del almacén debe ser suficiente y poseer zonas diferenciadas de acuerdo con las características de los productos de modo que permita un almacenamiento adecuado.

5.5.3 Deben preverse áreas especiales para el almacenamiento de líquidos y sólidos inflamables, gases bajo presión, sustancias estupefacientes y tóxicas, materiales radioactivos y productos fitofarmacéuticos. Estas áreas estarán preferentemente separadas de los edificios dedicados a otras actividades, que permitan su manejo adecuado, seguro y controlado.

6. Documentación:

6.1 Los Laboratorios de Control de Medicamentos contarán como mínimo con los siguientes documentos:

- Documentación legal: incluye organigramas, descripciones de los puestos de trabajo, entre otros documentos reguladores aplicables.
- Especificaciones de los ensayos por producto, así como para las materias primas.
- Manuales, procedimientos y/o instructivas.
- Documentación de validación y/o estandarización
- Registros
- Informes de resultados

6.2 Las actividades regulares del laboratorio deben realizarse según se establece en procedimientos escritos, los cuales describirán en forma minuciosa las operaciones y controles necesarios para asegurar la confiabilidad de los resultados de los ensayos.

6.3 La utilización de instructivas dependerá de la complejidad de la actividad que se desea describir.

6.4 La elaboración de otros documentos utilizados por los laboratorios (especificaciones, protocolos de validación) debe ser minuciosamente detallada en procedimientos.

6.5 Los documentos serán elaborados, revisados y distribuidos adecuadamente. Ningún documento puede modificarse sin la autorización correspondiente.

6.6 El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas, expresar claramente el título, la naturaleza y el propósito. La redacción de los mismos será de forma ordenada y fáciles de verificar. Las copias deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contendrán errores originados en el proceso de reproducción.

6.7 Los documentos se revisarán regularmente y se mantendrán actualizados. Se debe establecer un sistema que impida el uso accidental de documentos que ya hayan sido modificados.

6.8 Cuando en un documento se ingresen datos, estos serán claros, legibles e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.

6.9 Cuando sea necesario rectificar errores, se hará de forma tal que sea posible la lectura del dato errado sin eliminar el mismo. Estas correcciones serán firmadas y fechadas por la persona que las realiza.

6.10 Deben registrarse todas las actividades vinculadas a los ensayos (observaciones, datos, cálculos) en el momento en que tuvieron lugar a fin de garantizar la trazabilidad.

6.11 Todos los registros serán supervisados con la frecuencia que establezca el laboratorio. Además, se deben mantener, como mínimo, por un año después de la fecha de caducidad

del producto terminado y por 5 años cuando el mismo carezca de vencimiento.

6.12 Toda la documentación se archivará de forma segura y que facilite el acceso al personal autorizado para su manipulación y conservación.

6.13 En caso de que se utilicen sistemas electrónicos para el registro y/o procesamiento de datos, deben existir procedimientos para proteger y recuperar los registros almacenados en este formato y para prevenir el acceso no autorizado o la introducción de cambios en los mismos.

7. Equipos e instrumentos

7.1 El laboratorio debe contar con todos los equipos e instrumentos de medición requeridos para la correcta ejecución de los ensayos (incluyendo los de muestreo, preparación de los objetos de ensayo y análisis de los datos de los mismos) y para el control de los factores ambientales que influyen en los ensayos.

7.2 Los equipos e instrumentos de medición deben estar instalados en el lugar y la forma apropiada y poseer el diseño, la capacidad, el intervalo de medición y el nivel de precisión adecuados que garanticen la correcta ejecución de los ensayos.

7.3 Los instrumentos y equipos de medición deben ser mantenidos, verificados y/o calibrados periódicamente de acuerdo a un programa que garantice la confiabilidad y se conozca la incertidumbre de las mediciones realizadas durante los ensayos. Estos deben ser calibrados o verificados antes de ser puestos en servicio.

7.4 Los equipos deben ser operados por personal autorizado. Su empleo estará regulado por procedimientos o instructivas, disponibles para su uso por el personal del laboratorio, así como también los manuales suministrados por los fabricantes de los equipos.

7.5 Con relación a cada equipo deben existir los siguientes documentos:

- Expedientes o fichas técnicas que incluyan el nombre, marca, modelo, número de serie, código, país de fabricación, ubicación actual, rango de medición, intervalo de calibración o verificación.
- Los manuales o las instrucciones del fabricante y la referencia para su localización.
- Los certificados de todas las calibraciones y/o verificaciones.
- El plan de mantenimiento en los casos apropiados y los mantenimientos realizados hasta la fecha.
- Todas las reparaciones a los equipos por cualquier daño, mal funcionamiento o modificaciones.
- Registros de uso, los cuales deben ser colocados junto a los equipos correspondientes.

7.6 Deben ser retirados del servicio todos los equipos e instrumentos que ofrezcan resultados dudosos, que hayan estado defectuosos o fuera de los límites especificados. Será

claramente identificada su condición de fuera de servicio hasta que haya sido reparado y calibrado.

7.7 Todos los instrumentos de medición deben ser codificados y etiquetados para indicar el estado de la calibración, incluyendo la fecha de la última calibración.

7.8 Cuando un equipo salga del control directo del laboratorio, debe comprobarse el funcionamiento del mismo y el estado de la calibración, demostrando su condición satisfactoria antes de reintegrarlo al servicio.

7.9 Deben documentarse las comprobaciones intermedias que se realicen, para mantener la confianza en el estado de la calibración de los instrumentos de medición.

7.10 Se garantizará la reposición adecuada de los equipos y las piezas de repuesto para el mantenimiento y reparación de los mismos.

7.11 Se garantizarán las calificaciones de los equipos que lo requieran.

8. Reactivos, soluciones, medios de cultivo, suspensiones celulares y animales de experimentación.

8.1 Los reactivos y medios de cultivo a emplear en el laboratorio serán de calidad analítica certificada de fabricantes o distribuidores reconocidos. En el momento de su adquisición, deben contar con el certificado de calidad analítica correspondiente.

8.2 Los reactivos y medios de cultivo se adquirirán en recipientes originales y serán manipulados de forma cuidadosa para mantener su integridad.

8.3 Los reactivos serán almacenados de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Dicha área poseerá la menor cantidad de conexiones eléctricas para evitar cargas electrostáticas peligrosas. Los medios de cultivo deben conservarse en lugares limpios y secos, de forma ordenada y a la temperatura recomendada por el proveedor.

8.4 Durante la recepción de reactivos y medios de cultivo se debe realizar un chequeo visual de las condiciones del frasco, haciendo énfasis en el sellado hermético, nombre del reactivo en su etiqueta original y cumplimiento de las especificaciones solicitadas.

8.5 Durante el almacenamiento de los reactivos se deben separar aquellos cuya evaporación o sublimación pueda resultar contaminante para otros, o que causan daños en la etiqueta de los frascos que los contiene.

8.6 Debe mantenerse un estricto control de los medios de cultivo, reactivos y demás materiales existentes en el laboratorio.

8.7 La preparación de soluciones reactivos y medios de cultivo en el laboratorio debe estar a cargo de un personal designado y debidamente entrenado, el cual procederá según

los métodos establecidos en los procedimientos aprobados o en las farmacopeas vigentes.

8.8 Cuando se trate de soluciones, reactivos a emplear en diferentes áreas o laboratorios, se designará un responsable para la preparación y distribución al resto del personal.

8.9 Cada solución reactivo preparada en el laboratorio, incluyendo las de uso microbiológico y los medios de cultivo, deberá ser identificada con una etiqueta apropiada, indicando como mínimo:

- Nombre de la solución
- Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
- Concentración de la solución (p/v, v/v, %, N o M)
- Factor de corrección de la concentración (para soluciones valoradas)
- Fecha de preparación
- Fecha de vencimiento
- Condiciones de almacenamiento
- Nombre o iniciales de la persona que la preparó

8.10 El proceso de preparación de cada solución debe ser registrado de modo que se asegure la trazabilidad, reflejando la siguiente información:

- Nombre de la solución
- Identificación específica (lote de la solución y/o número de parte)
- Tipo de solución (reactivo, valorada, buffer, indicador)
- Código del lote y calidad de agua utilizada en su preparación
- Cantidad total de solución preparada
- Nombre, número de lote, procedencia y cantidad de cada reactivo (o medio de cultivo) empleado en su preparación
- Descripción simplificada de las operaciones ejecutadas durante su preparación y cálculos realizados
- Referencia bibliográfica (cuando proceda)
- Fecha de preparación y fecha de vencimiento
- Nombre y firma del analista responsable de la preparación, y nombre y firma de la persona que supervisa.

8.11 El agua es considerada un reactivo especial, por lo que su calidad debe ser tal que garantice la no interferencia en las determinaciones analíticas. La calidad de agua para la preparación de medios de cultivo y reactivos para uso microbiológico debe garantizar igualmente las especificaciones de calidad previstas.

8.12 Cada lote de agua que se emplee en el laboratorio, será previamente analizado, notificándose en el registro correspondiente, el número de lote, ensayos realizados, resultados y límites de aceptación, soluciones utilizadas durante el análisis, nombre del analista y fecha de análisis, nombre de la persona que supervisa y fecha de supervisión.

8.13 El recipiente para el agua será identificado con una etiqueta que especifique al menos su origen, lote y fecha de producción. Para su almacenamiento se emplearán envases que la preserven de la contaminación química y que se limpiarán con una frecuencia establecida en procedimientos. Además será protegida de temperaturas que puedan fomentar la contaminación microbiana.

8.14 No deben emplearse medios de cultivo ni reactivos vencidos.

8.15 Se realizarán controles de calidad adecuados a los medios de cultivo que se utilicen en el laboratorio, incluyendo promoción de crecimiento, esterilidad, características organolépticas y pH.

8.16 En el caso de que los laboratorios utilicen cultivos celulares como sustratos en los ensayos, éstos deben garantizar que las células son adecuadas para el uso a través de la demostración de su autenticidad, viabilidad y no contaminación. De igual forma, deben aplicar procedimientos para evitar la contaminación cruzada entre líneas celulares diferentes que se empleen simultáneamente en el laboratorio.

8.17 Las suspensiones celulares serán identificadas una vez recepcionadas en el laboratorio y contarán con documentación que asegure su trazabilidad. En el momento de su utilización, las suspensiones celulares deben hallarse en una fase temprana de crecimiento a fin de conservar su susceptibilidad para los ensayos.

8.18 Los animales de laboratorio deben estar acompañados de un certificado de salud y un certificado genético, éste último si la línea animal lo requiere, emitidos por el Centro proveedor de animales de laboratorio. Las condiciones de salud deben ser óptimas y presentar la edad y peso adecuado según los requerimientos del ensayo. El pienso que se le suministre a los animales cumplirá con los requerimientos nutricionales necesarios según la especie animal y debe venir acompañado por el certificado del centro suministrador. Durante el período de conservación del pienso se garantizará la calidad definida por el proveedor.

9. Muestras de ensayo

9.1 Las muestras de ensayo deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación.

9.2 El laboratorio debe contar con un plan de muestreo (basado en métodos estadísticos apropiados) y procedimientos para la ejecución del mismo, cuando realiza el muestreo de sustancias, materiales o productos destinados al ensayo. El plan de muestreo, así como el procedimiento de muestreo, debe estar disponible en el lugar donde se realiza el muestreo.

9.3 El laboratorio debe tener procedimientos para registrar los datos pertinentes y las operaciones relacionadas con el muestreo. Estos registros deben incluir el procedimiento de

muestreo utilizado, identificación del técnico que lo realiza y las condiciones ambientales.

9.4 Las muestras para ensayo deben ser representativas del lote del cual son extraídas y la selección se realizará según los requisitos establecidos en cada caso. En ningún caso las muestras deben retornarse al lote del cual salieron.

9.5 Las muestras deben ser recepcionadas en el área destinada a tal fin. Deben existir áreas separadas para la recepción y conservación de las muestras de productos a ser ensayados y para su retención después de los ensayos, que asegure su integridad e inviolabilidad teniendo en cuenta las condiciones de seguridad, temperatura y humedad. En el caso de laboratorios que no realicen el muestreo, las muestras vendrán acompañadas de una solicitud de ensayo debidamente firmada, en la que se registrarán los datos correspondientes para su identificación, así como los ensayos a realizar.

9.6 El laboratorio debe tener un sistema para identificar las muestras de ensayo. La identificación debe ser mantenida durante todo el ciclo de vida de la muestra en el laboratorio y deberá ser diseñado y operado de modo que se asegure que las muestras no puedan ser confundidas físicamente, o cuando se hace referencia a las mismas en registros u otros documentos.

9.7 El laboratorio debe tener procedimientos para la transportación, la recepción, la manipulación, la protección, el almacenamiento, la conservación y/o disposición final de las muestras, incluyendo todas las disposiciones necesarias para proteger la integridad de las mismas. En los casos que las muestras requieran condiciones de conservación especiales, éstas deben ser mantenidas, monitoreadas y registradas.

9.8 Durante la recepción de la muestra de ensayo, será registrada cualquier desviación de las condiciones normales o especificadas, según se describen en los métodos de ensayo correspondientes. Si existen dudas en cuanto a la idoneidad de la muestra de ensayo, o si la misma no se corresponde con la descripción que la acompaña, el laboratorio solicitará al cliente instrucciones adicionales antes de proceder y registrará lo acordado entre las partes.

10. Materiales de referencia:

10.1 Los materiales de referencia empleados deben estar a cargo de un personal autorizado para realizar su recepción, distribución y conservación, la cual mantendrá el control de las cantidades existentes y programará su reposición, de modo que no se afecte la realización de los ensayos.

10.2 Los materiales de referencia estarán disponibles en forma de materiales de referencia oficiales, contando con toda la documentación que avale dicha condición. Estos se utilizarán solamente de acuerdo al propósito para el cual fueron caracterizados.

10.3 Los ensayos utilizados para la caracterización y establecimiento de los materiales de referencia deben ser

idóneos. Si la caracterización de un material de referencia involucrara a más de un laboratorio (en forma de estudio colaborativo) se demostrará el control sobre todo el proceso.

10.4 El laboratorio debe tener procedimientos y registros para la recepción, manipulación, transportación, almacenamiento y uso seguros de los materiales de referencia a fin de prevenir su contaminación o deterioro y proteger su integridad.

10.5 Los materiales de referencia serán almacenados en las condiciones recomendadas, de forma segregada con respecto a las muestras de ensayo y a otros materiales de referencia e identificados inequívocamente.

10.6 Los laboratorios deben utilizar materiales de referencia secundarios o de trabajo para uso rutinario, los cuales deben ser trazables contra materiales de referencia primarios (internacionales o no).

10.7 Los materiales de referencia (en particular los biológicos) deben estar sometidos a comprobaciones intermedias para mantener la confianza en el estado de calibración de los mismos, de acuerdo a lo establecido en programas y procedimientos definidos al respecto.

10.8 Durante el tiempo de uso de los materiales de referencia, estos serán monitoreados a intervalos regulares mediante gráficos de control u otras herramientas que posibiliten mantener el control sobre el comportamiento de los materiales de referencia y de los correspondientes ensayos.

10.9 En el caso de las cepas de referencia, se debe contar con un programa que contemple la elaboración de las mismas, la reposición, el control de las cantidades existentes, el establecimiento de la frecuencia de ejecución de las comprobaciones tales como viabilidad, pureza, estabilidad del material biológico, entre otros aspectos aplicables. Además, debe definirse al menos un método adecuado para la conservación de las cepas de referencia y su almacenamiento debe ser en más de un lugar para velar por la seguridad de las mismas.

11. Métodos de ensayo:

11.1 Los Laboratorios de Control de Medicamentos utilizarán métodos de ensayo que resulten idóneos para la evaluación correspondiente, los cuales deben ser preferentemente métodos reconocidos en normas internacionales o nacionales. En cualquier caso, debe demostrarse que los mismos tienen un desempeño adecuado en las condiciones del laboratorio antes de su implementación oficial.

11.2. Se deben implementar procedimientos apropiados para todas las fases de los ensayos, incluyendo la preparación de las muestras a ser ensayadas y las técnicas estadísticas para el análisis de los datos del ensayo.

11.3 Todos los métodos de ensayo deben validarse aunque sólo requieren una validación exhaustiva los métodos no normalizados, los diseñados o desarrollados en el laboratorio y los métodos normalizados modificados o utilizados fuera del alcance previsto. Todo el proceso de validación debe ser rigurosamente documentado, desde su diseño hasta su conclusión, a fin de que sea perfectamente auditable.

11.4 Si se introducen cambios en métodos que han sido validados anteriormente en el laboratorio, se debe evaluar la influencia de los mismos sobre el proceso y, si estos resultan significativos, realizar una revalidación. Este proceso también debe documentarse adecuadamente y su alcance se corresponderá con la naturaleza de los cambios realizados al método. Debe, además, definirse en procedimientos un sistema para el control de cambios.

11.5 Durante el desarrollo de los ensayos y en la validación de los mismos debe garantizarse la integridad de las muestras y el control sobre todas las variables involucradas en el proceso de ensayo.

11.6 El registro de las observaciones, datos y cálculos debe ser identificable con la operación específica correspondiente. Los registros técnicos deben incluir al menos:

- Denominación del producto (o materia prima) y forma farmacéutica.
- Número de lote, fabricante y/o suministrador.
- Referencia de las especificaciones y métodos de ensayo pertinentes.
- Resultados de los ensayos, con observaciones, cálculos y límites de aceptación.
- Fecha de los ensayos.
- Identificación de las personas que realizan los ensayos, que supervisan los ensayos y verifican los cálculos.
- Declaración inequívoca de aprobación o rechazo, fecha y firma del responsable designado.
- Cualquier otro elemento determinante para garantizar la trazabilidad de las operaciones realizadas durante el ensayo.

11.7 El tratamiento de los resultados fuera de especificación y la ejecución de los reensayos se realizará de acuerdo a una política definida en procedimientos. Cada resultado fuera de especificación debe ser adecuadamente investigado para descartar un error del laboratorio.

11.8 Las desviaciones de los ensayos deben ser adecuadamente registradas e investigadas, a fin de detectar no conformidades y adoptar las acciones correctivas que posibiliten su solución. Su aprobación estará respaldada desde el punto de vista técnico y puede requerir la conformidad del cliente.

11.9 Las normas internacionales, regionales o nacionales u otras especificaciones reconocidas que contengan información suficiente y concisa sobre cómo realizar los ensayos, no requieren ser anexadas o reescritas como procedimientos internos si las mismas permiten su

utilización, tal como ha sido publicadas, por el personal del laboratorio. Puede ser necesario proporcionar documentación adicional para etapas opcionales en el método o detalles adicionales. El laboratorio debe asegurar que utiliza la versión más actualizada de la norma a menos que no sea apropiado o posible.

11.10 En el caso de ensayos propios del laboratorio que de forma permanente o temporal sean realizados por otra institución o en instalaciones que no pertenecen al laboratorio, éstos deberán estar recogidos en contratos oficiales entre las partes, los cuales describirán minuciosamente las responsabilidades y las actividades relacionadas con los ensayos en cuestión. El laboratorio que subcontrata los ensayos debe velar porque estos hayan sido adecuadamente estandarizados y/o validados.

12. Informe de los Resultados

12.1 Los resultados de cada ensayo o serie de ensayos realizados por el laboratorio serán informados con exactitud, claridad, sin ambigüedades y objetivamente, de acuerdo con las instrucciones específicas de los métodos de ensayo.

12.2 Los resultados deben reportarse en un informe de ensayo e incluir toda la información solicitada por el cliente y necesaria para la interpretación de los resultados del ensayo.

12.3 Cada informe de ensayo incluirá, al menos, la siguiente información:

- a) Denominación del documento
- b) nombre y lugar donde se realizaron los ensayos, si es diferente a la dirección del laboratorio
- c) identificación única del informe de ensayo
- d) nombre del producto objeto de análisis, número de lote y fechas de fabricación y vencimiento
- e) la identificación del método utilizado
- f) la fecha de recepción del producto a ensayar y fecha de realización del ensayo
- g) descripción de las sustancias químicas de referencia o patrones biológicos empleados
- h) los resultados de ensayo con las unidades de medida, donde sea apropiado
- i) normas, farmacopeas y otra bibliografía empleada
- j) cualquier dato adicional que pueda influir en la interpretación del resultado
- k) una declaración de conformidad, no conformidad con los requisitos y/o las especificaciones
- l) el nombre y firma del analista responsable de la ejecución del ensayo
- m) el nombre, función y firma de la persona que autoriza el informe de ensayo

12.4 Además de los requisitos relacionados en 12.3, los informes de ensayos deberán incluir, donde sea necesario, lo siguiente:

- a) las desviaciones, adiciones o exclusiones del método de ensayo, así como información sobre condiciones específicas del ensayo, tales como las condiciones ambientales
- b) una declaración de la incertidumbre estimada de la medición (esta información es necesaria cuando resulta importante para la validez o aplicación de los resultados de ensayo, cuando las instrucciones del cliente así lo requieren, o cuando la incertidumbre afecte en la conformidad con un límite de especificación)

12.5 Los informes de ensayo que contienen los resultados del muestreo deben incluir lo siguiente para la interpretación de los resultados del ensayo:

- a) la fecha del muestreo
- b) identificación clara de la sustancia, el material o el producto muestreado (incluyendo el nombre del fabricante)
- c) lugar donde se realiza el muestreo
- d) una referencia al plan y los procedimientos de muestreo utilizados
- e) detalles de cualquier condición ambiental durante el muestreo que pueda afectar en la interpretación de los resultados del ensayo
- f) cualquier norma u otra especificación para el método o procedimiento de muestreo, así como las desviaciones, las adiciones o exclusiones de la especificación en cuestión

12.6 El formato de los informes de ensayo debe ser diseñado para responder a cada tipo de ensayo y reducir al mínimo la posibilidad de incompreensión o uso inadecuado. Los encabezamientos deberán estar normalizados tanto como sea posible.

12.7 Las modificaciones sustanciales a un informe de ensayo una vez emitido deben ser realizadas sólo en forma de un documento adicional, o de transferencia de datos, el que incluirá una declaración de suplemento al Informe de Ensayo.

12.8 Cuando sea necesario emitir un informe de ensayo completamente nuevo, debe estar identificado de forma única y debe contener una referencia al original que éste sustituye.

13. Autoinspecciones y Auditorías

13.1 Autoinspecciones

13.1.1 Las autoinspecciones tienen como objetivo controlar la calidad de la actividad dentro del laboratorio, así como evaluar el cumplimiento de las BPL. Estas se ejecutarán de modo que permita la detección de desviaciones o deficiencias en el cumplimiento de las Buenas Prácticas y la correspondiente adopción de las acciones correctivas y/o

preventivas necesarias, a fin de contribuir al mejoramiento continuo de la calidad.

13.1.2 Las autoinspecciones se realizarán siguiendo un Programa anual, el cual será diseñado de acuerdo a las características de cada laboratorio y la frecuencia de las mismas dependerá de las necesidades de cada laboratorio u organización.

13.1.3 El laboratorio designará un equipo de inspectores debidamente calificado, el cual puede estar formado por personal de la organización.

13.1.4 Cada laboratorio contará con un procedimiento escrito para realizar las autoinspecciones. Estas pueden abarcar todos o parte de los requisitos de Buenas Prácticas descritos en esta Regulación.

13.1.5 El informe de la autoinspección debe incluir todas las observaciones realizadas durante la inspección, evaluación y conclusiones. Dicho informe se le entregará al Jefe del laboratorio quien debe elaborar el plan de acciones correctivas. Todas las autoinspecciones que se realicen quedarán registradas, así como las acciones correctivas.

13.1.6 El laboratorio debe realizar autoinspecciones de seguimiento para evaluar el cumplimiento y efectividad de las acciones correctivas implantadas.

13.2 Auditorias

13.2.1 El laboratorio debe recibir periódicamente, de acuerdo a un plan y procedimientos predeterminados, auditorías internas a sus actividades para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio, las que se realizarán por necesidades de orden interno o externo. Las mismas serán ejecutadas por personal debidamente calificado y ajeno al laboratorio.

13.2.2 Cuando los resultados de la auditoria provoquen dudas sobre la seguridad de las operaciones o validez de los ensayos que se realizan en el laboratorio, éste debe tomar acciones correctivas oportunas, en particular si las investigaciones muestran que pueden haber sido afectados los resultados de los ensayos.

13.2.3 Toda la documentación utilizada en la Auditoria (Plan de la Auditoria, Listas de Chequeo, planillas de no conformidades y observaciones, Informe de la auditoría y Plan de acciones correctivas, según corresponda) será archivada en el laboratorio.

14. Aseguramiento de la Calidad de los ensayos

14.1 El laboratorio contará con procedimientos para monitorear la validez de los resultados de los ensayos realizados. Este monitoreo debe ser planificado y revisado y podrá incluir:

- Utilización sistemática de materiales de referencia certificados y/o control interno de la calidad utilizando materiales de referencia secundarios.

- Participación en estudios colaborativos y ensayos de aptitud.
- Reensayo de muestras retenidas y evaluación de la competencia de los analistas.
- Correlación de resultados para diferentes características de una misma muestra.
- Otros métodos adecuados.

15. Seguridad Integral

15.1 El laboratorio deberá integrarse al Comité de Seguridad implantado por la institución, en el cual estarán bien definidos los objetivos, funciones y responsabilidades del mismo y sus integrantes. De igual forma, existirá un responsable que vele por la Seguridad del laboratorio.

15.2 Cada laboratorio debe diseñar e implantar un programa de seguridad que contendrá informaciones tales como la política de seguridad del laboratorio, las responsabilidades del personal, evaluaciones de los riesgos presentes (químicos, físicos, biológicos), medidas de protección, además de los aspectos relativos a:

- a) Planes de emergencia.
- b) Planes de contingencia.
- c) Planes de aviso.
- d) Programa de formación del personal profesional y auxiliar.
- e) Programa de salud.
- f) Programa de seguridad de la documentación.
- g) Programa de aseguramiento del equipamiento.
- h) Programa de inspecciones de seguridad.
- i) Manual de seguridad.

15.3 Debe contar con un Manual de Seguridad Integral donde se establezca la descripción de las áreas así como las características de cada una, y el reglamento interno del laboratorio con las prohibiciones correspondientes (entre otras):

- No fumar
- No comer en áreas de laboratorio
- No realizar trabajos de forma aislada o solitaria
- Establecer las normas de seguridad y procedimientos para el personal que trabaja con microorganismos patógenos y con animales de experimentación tales como: tratamientos de desechos y residuales, desinfección y esterilización de materiales, control de vectores y plagas

15.4 Cada laboratorio debe tener bien establecido las señalizaciones de riesgo biológico, el control de acceso a las áreas, las zonas de mayor y menor riesgo, la ubicación en lugares apropiados de extintores y tener bien clasificados los mismos.

15.5 Contar con los medios de protección individual y colectiva adecuadas como ropa protectora, mascarilla facial, guantes, anteojos, pantallas de protección, cámara de seguridad biológica, autoclaves, recipientes resistentes a

pinchazos, bolsas de seguridad para los materiales de desechos, entre otros.

15.6 Cada laboratorio debe contar con un botiquín de primeros auxilios dotado con los materiales adecuados para accionar sobre cualquier accidente o incidente que ocurra, los cuales serán registrados en el laboratorio.

15.7 Los laboratorios deben disponer de una política definida con respecto al tratamiento de los desechos, de acuerdo a los riesgos inherentes a cada laboratorio.

16. Bibliografía.

1. PNO 07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. CECMED. 1995.
2. Norma Cubana 26-212 Buenas Prácticas de Laboratorio. Comité Estatal de Normalización del MINSAP. 1992.
3. Regulación No. 16-2000 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED. 2000.
4. NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2000.
5. Decreto – Ley No. 183 de la Metrología. Oficina Nacional de Normalización. 1998.
6. Guidance for Industry “ Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. Draft FDA. 1998.
7. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. OPS, Washington. 1999.
8. Guía ISO/CEI ISO 9000-2002. Norma Internacional de Sistema de Gestión de la Calidad. Fundamentos y vocabulario. ISO. 2002.
9. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Primera parte. Ginebra 1998.
10. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. OMS. 2003.
11. Manual de métodos de OMS. 1997.
12. International Conference on Harmonization of Technical requirements for registration of Pharmaceutical for Human Use. ICH. 2002.
13. SIT 908 de la OMS.

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmec@cecmec.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos.

CECMED