REGULI DE BUNĂ PRACTICĂ DE FABRICAȚIE
MANUAL DE TRAINING PENTRU IMM

ELABORAT DE

GROEN QA EXPERT

OLANDA

„Acest proiect a fost finanțat cu sprijinul Comisiei Europene. Aceasta publicație [comunicare] reflectă exclusiv viziunea autorului, iar Comisia nu îşi asumă răspunderea pentru utilizarea oricăreia dintre informațiile incluse în prezenta publicație”.

Cuprins:

1 CUVINTE-CHEIE 3
2 CADRU GENERAL 3
2.1 Introducere în subiect 3
2.2 Terminologie utilizată 3
2.3 Domeniu de utilizare 4
2.4 Categorii de utilizatori 4
2.5 Detalii despre organizația care a creat modulul 4
3 REGULI DE BUNĂ PRACTICĂ DE FABRICAȚIE 5
3.1 Elemente ale BPF 6
4 MANAGEMENTUL CALITĂȚII ŞI BPF A PRODUSELOR FARMACEUTICE 7
5 STUDIU DE CAZ 1: IMPLEMENTAREA BPF 8
5.1 Introducere 8
5.2 Managementul CALITĂȚI 8
5.3 Personal 8
5.4 Construcții şi facilități 8
5.5 Echipamentul de proces 9
5.6 Documentație şi arhive 9
5.7 Managementul materialelor 9
5.8 Producție şi controale în derulare 9
5.9 Ambalare şi etichetare de identificare a IFA şi intermediare 9
5.10 Stocare şi distribuire 10
5.11 Controale de laborator 10
5.12 Validare 10
5.13 Controlul schimbării 10
5.14 Respingerea şi refolosirea materialelor 11
5.15 Reclamații şi retrageri de pe piață 11
5.16 Producători cu contract (inclusiv laboratoare) 11
5.17 Agenți, brokeri, comercianți, distribuitori, reambalatori şi re-etichetări 11
5.18 Instrucțiuni specifice pentru IFA fabricate prin culturile de celulă / fermentare 12
5.19 Ingrediente farmaceutice active pentru utilizare la testele clinice 12
5.20 Glosar de termeni BPF 12
6 STUDIU DE CAZ 2: DOCUMENTAȚIA BPF 12

6.1 Procesul de producție 12
6.2 Evidențe ale loturilor 13
6.3 Documentația de control a calității 13
6.4 Documentația privind asigurarea calității 13
7 SITE-URI WEB ŞI REFERINȚE 14
7.1 Site-uri web 14
7.2 Directive ale CE 15
7.3 Bunele practici de laborator 15
7.4 Cărți sau documente 16
7.5 Acreditări şi certificări 17

1 CUVINTE CHEIE

Activități, evaluare, schimbări, plângeri, contracte, client, faze critice, devieri, eficacitate, management, procese, produs pe stoc], retragere produs, specificații de produs, controlul calității, managementul calității, evidențe, auto-inspecție, specificații de service, producător.

2 CADRU GENERAL

2.1 Introducere în subiect

Buna Practică de Fabricație (BPF) este un sistem de management al calității (SMC) obligatoriu pentru producerea produselor farmaceutice pentru uz uman şi veterinar. Principiile BPF se aplică totodată sistemelor de management al siguranței alimentare (SMSA). Scopul BPF este de a asigura că procesele, materialele, produsele şi serviciile, inclusiv documentația aferentă, au calitatea necesară pentru utilizare destinată.

2.2 Terminologie utilizată

IFA = ingredient farmaceutic activ (= produs farmaceutic en gros)

BPF = Buna Practică de Fabricare

BPL = Buna Practică de Laborator

BPC = Buna Practică Clinică

BPC = Buna Practica de Cercetare

ARPCC = Analiza Riscului şi Puncte Critice de Control

ISO 9001 = Sistem de Management al Calității pentru procese, proiecte, producție şi servicii

ISO 14001 = Sistem de Management de Mediu pentru puncte de producție şi laboratoare

ISO/IEC 17025 = Cerințe Generale pentru Competența Laboratoarelor de Testare şi Calibrare

CI = Calificare pentru instalarea echipamentelor

CO = Calificare operațională a echipamentelor

CR = Calificare pentru randamentul echipamentelor

AC = Asigurarea Calității

CC = Controlul Calității

SMC = Sistem de Management al Calității

2.3 Domeniu de utilizare

Buna Practică de Fabricație trebuie implementată şi urmărită în întreprinderile farmaceutice de către managementul de top până la angajații de la nivelul inferior pentru:

- A controla şi îmbunătăți procesele de producție pentru produse farmaceutice de uz uman şi veterinar
- A controlul riscurilor în procesele de producție prin evaluarea parametrilor critici şi a insuficiențelor pentru a împiedica (re) apariția efectelor adverse
- A asigura calitatea produselor farmaceutice produse de aceste procese
- A măsura, analiza şi îmbunătăți rezultatele şi calitatea proceselor, materialelor, produselor şi serviciilor şi toată documentația referitoare la acestea.

2.4 Categorii de utilizatori

Categoriile de utilizatori sunt următoarele:

- Întreprinderi farmaceutice medii (şi mari) care produc produse farmaceutice umane şi veterinare.
- Manageri de top, de nivel mediu, supervizori şi angajați.

2.5 Detalii despre organizația care a creat modulul

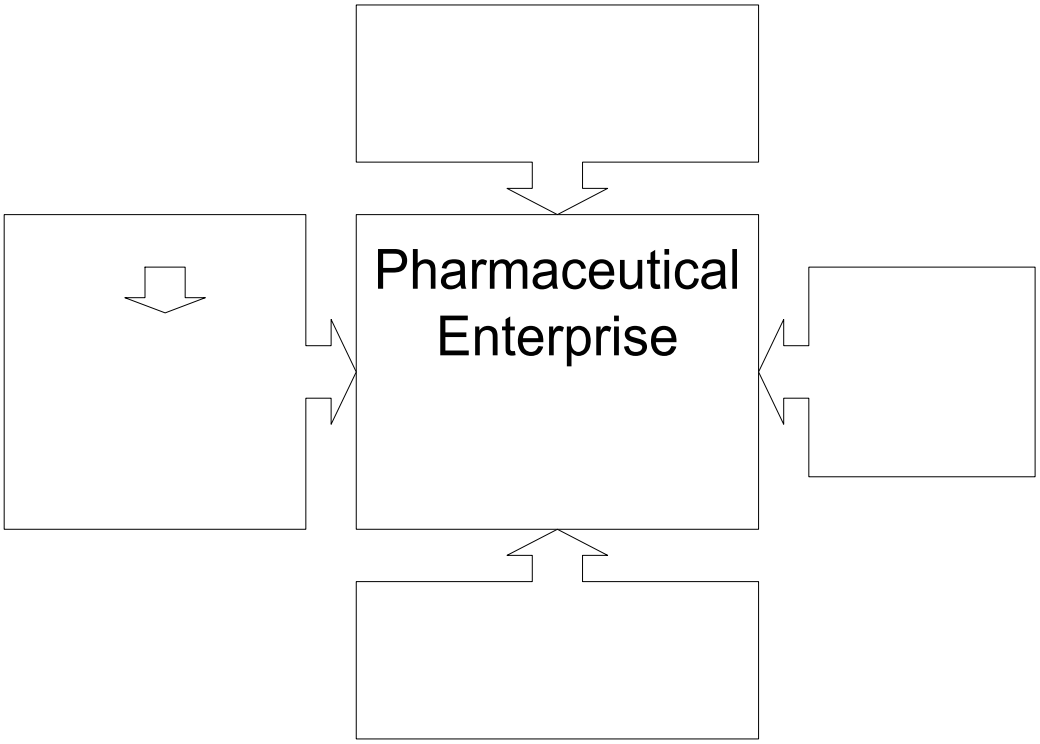
Groen QA Expert este o societate independentă de consultanță, înființată în 1998 care şi-a construit o poziție recunoscută în domeniul asigurării calității în Olanda, precum şi în țări străine dintre care putem menționa pentru Europa de Est: Ucraina, Polonia, România, Slovacia şi Cehia. Groen QA Expert furnizează următoarele servicii de asigurare a calității pentru instituții şi afaceri: implementare, auditare, management şi îmbunătățirea sistemelor de management al calității. Aceste servicii sunt realizate conform instrucțiunilor stipulate în ISO 9001:2000, ISO/IEC 17025:2005, Bune Practici: BPL/BPF/BPC, şi ARPCC (Analiza Riscului şi Puncte Critice de Control). Serviciile constau în consultanță, auditare, instruire şi managementul îmbunătățirii calității, în țară şi în străinătate. Sunt incluse de asemenea activități flexibile, special create, ad hoc de asigurare a calității, conform instrucțiunilor existente referitoare la calitate. Groen QA Expert oferă de asemenea consultanță cu privire la rezolvarea aspectelor chimice analitice. În acest domeniu de activitate gama de produse este foarte răspândită şi personalizată pentru fiecare client. Politica specifică pentru toate activitățile este transferul de cunoştințe. Clienții deserviți au fost din sfera guvernului şi a industriei private. Printre cei mai importanți clienți se numără laboratoarele ecologice şi farmaceutice, laboratoare pentru controlul produselor, institute de cercetare şi firme de consultanță. Se apelează la contextul ştiințific amănunțit combinat cu idei profesioniste referitoare la procesele de management. Fiind o societate este mică, se caută cooperarea cu alți consultanți în vederea participării la proiecte internaționale. Fiecare proiect se realizează într-o manieră entuziastă şi antrenantă cu implicarea organizației prin sprijin acordat conducerii şi instruirii forței de muncă.

3 REGULI DE BUNĂ PRACTICĂ DE FABRICAȚIE

Regulile de Bună Practică de Fabricație au fost constituite în 1963 de către Administrația Alimentară şi Medicală Americană. Alături de diferite reguli generale din ISO 9001, acestea ele sunt cele mai folosite reguli pentru implementarea calității produsului. Un certificat BPF pentru producția produselor farmaceutice arată lumii că produsele au fost realizate la cea mai bună calitate. În termeni de comerț între popoare acest certificat face posibil ca produsele să fie vândute pe piața mondială. BPF este un set flexibil de reguli care asigură industriei cadrul principal pentru o abordare sistematică a unei producții controlate. Scopul final este ca compania să aibă mai mult succes şi mai mult profit în această afacere decât altele. Prin examinarea tuturor fazelor din producție se poate dezvolta un plan care să facă previzibilă calitatea produsului. Un proces de producție cu riscuri minime de contaminare, amestecare şi erori arată că compania se află în stare de control. Costurile reduse şi încrederea clienților, corpurile guvernamentale şi investitorii vor apărea ca rezultat.

Compania trebuie să se concentreze pe patru factori importanți care trebuie îndepliniți:

- Calitatea procesului şi a produsului
- Productivitatea
- Aspecte de sănătate şi de siguranță ale angajatului şi de mediu
- Conformitate reglementară.



Prin implementarea proactivă şi sistematică a regulilor BPF în procesul de producție, o companie poate atinge un nivel operațional de control corect. Cerințele BPF trebuie să fie îndeplinite pentru toate activitățile asociate calității produsului. Aceasta înseamnă că sunt implicate toate nivelurile din organizație şi toate activitățile de susținere, nu numai producția

farmaceutică şi laboratoarele de control al calității. Integrarea principiilor de management al calității din diferite seturi de reguli vor face ca sistemul total de calitate să fie pregătit pentru realizarea obiectivului. Atunci când o companie este capabilă să implementeze BPF împreună cu elemente din ISO 9001 pentru managementul calității proceselor, ISO 14001 pentru management de mediu, ISO/IEC 17025 pentru competențe în testare şi calibrare, BPC pentru cercetare şi dezvoltare, BPL pentru studii de siguranță şi PC pentru studii clinice, atunci aceasta va putea să depăşească orice altă companie de pe piață. Pe piața mondială au loc lupte mari pentru găsirea celei mai bune metode de implementare a principiilor de management al calității. Atunci când buna utilizare se face pe baza cunoştințelor şi a experienței experților din diferite țări, se poate construi un proces nebirocratic orientat spre sistemul de management al calității BPC prin care se obțin produse de calitate şi sigure într-un mod eficient din punct de vedere al prețului şi al productivității. Prevenirea apariției erorilor şi a stresului de mediu poate fi de asemenea rezultatul şi poate duce la încredere în produsele respective şi în viitor la încredere în afacere a clienților din întreaga lume. Va fi o adevărată provocare pentru țările în curs de dezvoltare de a se pregăti pentru globalizarea produselor. Aceasta este favorizată de efortul managementului calificat şi a forței de muncă a chimiştilor, inginerilor şi analiştilor prin utilizarea unui sistem de management al calității BPF operațional şi eficient.

3.1 Elemente ale BPF

În conformitate cu instrucțiunile BPF stipulate în Directiva 2003/94/EC Comisiei Europene de la data de 8 Octombrie 2003 care prezintă principiile şi instrucțiunile pentru regulile de bună practică de fabricație privind produsele medicinale pentru uz uman şi produsele medicinale investigaționale, sistemul de management al calității BPF trebuie să conțină următoarele nouă elemente:

1. **Managementul calității**
   - Asigurarea calității
   - Reguli de Bună Practică de Fabricație pentru produse medicinale
   - Controlul Calității
2. **Personal**
   - Personalul-cheie
   - Training
   - Igiena personalului
3. **Premise şi echipamente**
   - Premise: aria de producție, ariile de stocare, ariile de CC, arii auxiliare
   - Echipamente
4. **Documentație**
   - Specificații: materii prime, produse semifinite şi vrac, produse finite, formula de fabricație şi instrucțiuni de procesare
   - Instrucțiuni de ambalare: înregistrări de procesare a loturilor, înregistrări de ambalare a loturilor
   - Proceduri şi înregistrări: recepție, prelevare mostre, testare, etc.

5. **Producție**
   - Prevenirea contaminării încrucişate
   - Validare
   - Materii prime
   - Operații de procesare pentru produsele semifinite şi vrac
   - Materiale de ambalare
   - Operații de ambalare
   - Produse finite
   - Materiale respinse, recuperate şi returnate
6. **Controlul calității**
   - Reguli de Bună Practică a Controlului Calității: documentație, prelevare mostre, testare
7. **Contractul de fabricație şi analiză**
   - Contractor
   - Contractant
   - Contract
8. **Plângeri şi retrageri produse**
9. **Auto-inspecție.**

4 MANAGEMENTUL CALITĂȚII ŞI BPF A PRODUSELOR FARMACEUTICE

Ar trebui să vorbim mai degrabă de Managementul Calității decât de Buna Practică de fabricație. Managementul Calității înseamnă definirea a ceea ce faci şi a motivului pentru care faci acest lucru şi, de asemenea, prezentarea unei documentații pentru ceea ce s-a făcut. Calitatea nu poate fi construită la sfârşitul procesului de producție, ci trebuie integrată în procese. Calitatea nu înseamnă numai calitatea produsului, ci şi calitatea procesului de producție şi a proceselor de susținere. Instrucțiunile FDA şi OECD sunt folosite ca bază, pentru că ele oferă cerințele de reglementare cele mai stricte şi mai complete. Va fi nevoie de o actualizare continuă a cerințelor de reglementare. Procesul de producție se poate schimba în decursul anilor şi inițierea şi documentația acestor schimbări trebuie să fie în acord cu cerințele BPF. Factori importanți care vor fi probabil revizuiți în viitor de către inspectorii FDA şi OECD sunt: managementul riscurilor, pentru a preveni erorile şi a reduce efectele adverse, transparența proceselor, definirea paşilor critici în cadrul fiecărui proces, evaluarea motivelor pentru devierile de la instrucțiuni, transferul de cunoştințe între departamente, eficiența cooperării, calificarea echipamentelor, validarea sistemelor computerizate şi a proceselor de asistență. Auditările realizate de organizația vânzătorilor de produse, aparate, software şi materiale şi furnizorii de servicii vor fi de asemenea verificate de inspectori.

Înainte, inspectorii căutau mai mult calitatea produsului formulat. În prezent, este inspectată cu atenție şi fabricarea, de la cumpărarea materiilor prime până la produsul farmaceutic vrac, din perspectiva BPF. Validarea trebuie să facă parte din procesul de producție şi din procedurile analitice pentru controlul produsului. Calibrarea echipamentelor, procedurile de

reclamație şi auto-inspecțiile (QA/QC) sunt probleme importante. Este necesară o informare şi o documentație mai extinse, în cadrul procesului de producție. Totalitatea parametrilor care trebuie verificați în timpul sintezei şi formulării de la pasul 1 până la pasul x va creşte, de asemenea. Trebuie definiți paşii critici. De la produsul chimic farmaceutic vrac (IFA = ingredient farmaceutic activ), este necesară implementarea de "100% BPF". Trebuie specificat ce trebuie făcut şi controlat în fiecare etapă a procesului de producție. Fiabilitatea şi consistența procesului şi calitatea produsului chimic farmaceutic vrac, a celorlalte ingrediente şi, în sfârşit, a produsului formulat trebuie să fie în conformitate cu specificațiile prestabilite. Trebuie să existe certitudinea nivelului de calitate necesar în fiecare pas al producției şi procesului de formulare şi ambalare. În afară de aceasta, trebuie să se integreze aspecte calitative în condiții de siguranță şi cu un cost eficient pentru angajați şi mediu. Este important să se urmărească un proces fiabil prin care produs chimic farmaceutic este formulat până la produsul farmaceutic final, cu un anumit grad de puritate.

5 STUDIU DE CAZ 1: IMPLEMENTAREA BPF

Elementele sistemului de management al calității BPF pentru producerea de produse chimicale farmaceutice vrac (= ingredient farmaceutic activ) sunt prezentate în următoarele 20 de secțiuni 4.1 – 4.20. Pregătiți un plan de implementare a sistemului de management al calității BPF conținând triunghiul documentației: documente de strategie, proceduri, instrucțiuni de lucru, înregistrări ale loturilor. Trebuie de asemenea elaborate titlurile documentelor care sunt propuse spre a fi pregătite. Utilizați elementele BPF din secțiunea 2.1 şi din următoarele 20 secțiuni.

5.1 Introducere

- Obiectiv
- Aplicabilitatea de reglementare
- Sfera de aplicabilitate

5.2 Managementul calității

- Principii
- Responsabilități ale Unității de Calitate
- Responsabilități pentru Activitățile de Producție
- Audit Intern (Auto-Inspecții)
- Revizuirea Calității Produsului

5.3 Personal

- Calificările personalului
- Igiena Personalului
- Consultanți

5.4 Construcții şi facilități

- Design şi construcție
- Utilități
- Apă

- Recipient
- Lumină
- Canalizare şi Deşeuri
- Sanitare şi Menținere

5.5 Echipamentul de proces

- Design şi Construcție
- Menținerea Echipamentului şi Curățenie
- Calibrare
- Sisteme Computerizate

5.6 Documentație şi arhive

- Sistemul de Documentație şi Specificații
- Curățarea Echipamentului şi Evidențele de Utilizare
- Arhive ale Materiilor Prime, semifinite, Etichetare API şi Materiale de Ambalare
- Instrucțiuni de Producție Principală (Evidențe Producție Principală şi de Control)
- Evidențe Producție a Loturilor (Evidențe Producție a Loturilor şi de Control)
- Evidențe de Control de Laborator
- Revizie Evidențe Producție a Loturilor

5.7 Managementul materialelor

- Controale Generale
- Recepție şi Carantină
- Prelevare de mostre şi Testare a Materialelor de Producție în curs
- Stocare
- Reevaluare

5.8 Producție şi controale în derulare

- Operații de Producție
- Limite de Timp
- Controale de prelevare mostre în derulare
- Loturi Amestecate Intermediare sau API
- Controlul poluării

5.9 Ambalare şi etichetare de identificare a API şi intermediare

- Informații Generale
- Materiale de Ambalare

- Realizare şi control etichete
- Operații de Ambalare şi Etichetare

5.10 Stocare şi distribuire

- Proceduri de Depozitare
- Condiții Controlate (temperatură, umiditate, acces)
- Proceduri de Distribuție
- Deblocarea Distribuției (carantină)
- Condiții de transport (pe etichetă)

5.11 Controale de laborator

- Controale Generale
- Testarea Materialelor şi API
- Validarea Procedurilor Analitice
- Certificate de Analiză
- Monitorizarea stabilității API
- Data Expirării şi Retestării
- Mostre de Rezervă/Reținere

5.12 Validare

- Poliță de Validare
- Documentație de Validare
- Calificare
- Metode de Validarea a Procesului
- Programul de Validare a Procesului
- Revizie Periodică a Sistemelor validate
- Validarea Curățeniei
- Validarea Metodelor Analitice

5.13 Controlul schimbării

- Evaluare Formală a Schimbărilor (justificare, impact potențial)
- Evaluarea Riscului (necesități de validare)
- Aprobare de la Funcțiile Corespunzătoare, inclusiv AC/PC
- Revizuirea Documentației
- Evaluare/ Testare a Primelor Loturi de Produs după Schimbare

5.14 Respingerea şi refolosirea materialelor

- Respingerea (produs în aşteptare)
- Reprocesare
- Refacere
- Recuperare a Materialelor şi Solvenților
- Returnări

5.15 Reclamații şi retrageri de pe piață

- Procedura de Reclamații şi retragere de pe piață
- Investigația reclamației (A, B, C)
- Înregistrarea Reclamațiilor
- Informarea Autorităților
- Acțiuni de monitorizare
- Retragere Produs (produs în aşteptare)
- Returnare şi Reconciliere a produsului
- Efecte Adverse Grave în cadrul testelor clinice

5.16 Producători cu contract (inclusiv laboratoare)

- Contract
- Cerințe tehnice
- Specificații
- Competențele Contractorului (certificare)
- Audit Contractor
- Punerea pe piață Produsului
- Publicarea Rezultatelor Analitice

5.17 Agenți, brokeri, comercianți, distribuitori, reambalatori şi re-etichetări

- Aplicabilitate
- Trasabilitate
- Managementul Calității
- Reambalare, re-etichetare şi Deținere
- Stabilitate
- Transferul informațiilor
- Manevrarea Reclamațiilor şi retragerilor de pe piață
- Manevrarea Returnărilor

5.18 Instrucțiuni specifice pentru API fabricați prin culturile de celulă / fermentare

- Informații Generale
- Mentenanță Bancă de Celulă şi Păstrare a evidențelor
- Cultură de Celulă / Fermentare
- Recoltă, Izolare şi Purificare
- Eliminare Virală / Faze ale inactivării

5.19 Ingrediente farmaceutice active pentru utilizare la testele clinice

- Informații generale
- Calitate
- Echipament şi facilități
- Controlul materiilor prime
- Producție
- Validare
- Schimbări
- Controale de Laborator
- Documentație

5.20 Glosar de termeni BPF

6 STUDIU DE CAZ 2: DOCUMENTAȚIA BPF

Cerințele din documentația BPF pentru ingredientele farmaceutice active până la produsul finit sunt prezentate în următoarele 4 secțiuni 5.1 – 5.4. Trebuie pregătită o schemă pentru documentația BPF necesară în legătură cu planul pentru proceduri în studiul de caz din Capitolul 4. Documentația titlurilor de proceduri şi instrucțiunile de lucru trebuie plasate în plan.

6.1 Procesul de producție

- Planul principal
- Protocolul de producție
- Justificare pentru parametrii critici de proces
- Calificarea de instalare a echipamentului
- Calificarea operațională a echipamentului
- Calificarea performantă a echipamentului
- Certificate de calibrare a echipamentului
- Registre de mentenanță preventivă a echipamentului
- Raport de validare a procesului de producție
- Proceduri validate de curățare

- Raport de validare a sistemelor computerizate şi software
- Date pentru a dovedi că nu există confuzii
- Date care să dovedească că nu există contaminare încrucişată
- Contabilitatea materialelor şi producției
- Instrucțiuni de ambalare
- Informații de etichetare
- Planuri de prelevare de mostre

6.2 Evidențe ale loturilor

- Caiete de producție
- Evidențe ale materiilor prime
- Evidențe ale loturilor şi numerelor de lot
- Evidențe ale procesului de producție
- Evidențe cu rezultatele testelor
- Evidențe şi rapoarte de validare
- Evidențe IC/OC/PC
- Istoricul controlului schimbării

6.3 Documentația de control a calității

- Specificații ale materii prime
- Specificații de produse semifinite
- Specificații ale produsului farmaceutic vrac (= API)
- Limite de toleranță ale echipamentelor
- Procedura de punere pe piață
- Metode analitice validate
- Criteriile de acceptare
- Profil de impuritate cunoscut
- Date de stabilitate
- Identitatea produselor degradate şi a impurităților
- Evaluarea anuală a istoricului loturilor (= revizia anuală a produsului)

6.4 Documentația privind asigurarea calității

- Politici, proceduri, metode analitice şi instrucțiuni de lucru
- Program de audit intern (auditările sunt realizate de persoane independente)
- Fişiere principale ale instalațiilor de producție şi laboratoarelor

- Planuri principale de Validare
- Plan de Validare Curățenie
- Rapoarte de validare a proceselor şi a echipamentelor automate, inclusiv software
- Rapoarte de calificare a echipamentului (CI/CO/CP)
- Rapoarte de test analitic
- Rapoarte de audit al facilităților, proceselor, laboratoarelor
- Rapoarte de audit al evidențelor loturilor şi evidențelor de punere pe piață a produsului, inclusiv evidențe privind controlul schimbării şi devierile
- Revizie a rapoartelor de validare (proces, curățare, analiză)
- Arhivarea evidențelor, materialelor şi documentației (pe hârtie şi electronic)

7 SITE-URI WEB ŞI REFERINȚE

7.1 Site-uri web

Societatea Internațională pentru Inginerie Farmaceutică (ISPE) http://www.ISPE.org

A publicat Instrucțiuni de bază, în parteneriat cu FDA de ISPE:

Volum 1: Facilități produse chimice farmaceutice vrac (în acest an, o versiune complet revizuită)

Volum 2: Formulare de dozare orală solidă (1998)

Volum 3: Facilități de fabricație sterilă (1999)

Volum 4: Sisteme de apă şi abur (2000)

Volum 5: Împuternicire şi calificare (2000)

Volum 6: Biotech (în construcție)

Volum 7: Ambalare şi depozitare (în construcție)

Agenția Europeană de Medicamente www.emea.eu.int/Inspections

Agenția de Alimentație şi Medicamente (FDA) http://www.fda.gov

Organizația pentru cooperare economică şi dezvoltare (OECD) http://www.oecd.org

Asociația Britanică pentru asigurarea calității în cercetare (BARQA) http://www.barqa.com

Documente BPF	www.pharmacos.eudra.org
Agenția Alimente medicamente BPF	www.fda.gov
Agenția de protecție a mediului (EPA)	http://www.epa.gov
BPF - EMEA	www.emea.eu.int
GLP documente consensuale 1-14	www.oecd.org/ehs
Manual de audit de calitate GLP	www.interpharm.com
Documente ale Comisiei Europene	www.europa.eu.int/eur-lex

Europa – întreprindere– Chimicale– GLP

http://europa.eu.int/comm/enterprise/chemicals/legislation/glp

Autoritatea pentru siguranța produselor pentru consumatori www.vwa.nl (în engleză)

Documente EA	www.european-accreditation.org
Cooperare acreditare laboratoare	www.ilac.org
Eurachem	www.eurachem.ul.pt
Consiliul de acreditare român (Renar)	www.renar.ro
Consiliul de acreditare olandez (RvA)	www.rva.nl
Nesiguranța în măsurare	www.measurementuncertainty.org

7.2 Directive ale CE

Directiva 2003/94/EC a Comisiei Europene din 8 Octombrie 2003 stabilind bunele practici de fabricație cu privire la produsele medicale pentru uz uman şi produse medicale de investigație pentru uz uman.

Directiva 2004/9/EC a Parlamentului European şi a Consiliului din 11 februarie 2004 cu privire la inspecția şi verificarea bunelor practici de laborator (GLP).

Directiva 2004/10/EC a Parlamentului European şi a Consiliului din 11 februarie 2004 cu privire la armonizarea legilor, a regulamentelor şi a prevederilor administrative în legătură cu principiile bunelor practici de Laborator şi verificarea aplicării lor pentru teste pe substanțe chimice.

7.3 Bunele practici de laborator

Serii pe Principiile bunelor practici de Laborator şi Monitorizarea corespunzătoare:

(ENV/MC/CHEM(98)17) şi cele 14 documente de acceptare şi orientare

Nr. 1 Principiile OECD ale bunelor practici de laborator (revizuită în 1997)

Nr. 2 Instrucțiuni revizuite pentru Procedurile de Monitorizare a Conformității privind bunele practici de Laborator (1995)

Nr. 3 Instrucțiuni revizuite pentru realizarea inspecțiilor de Laborator şi a Auditărilor Studiului (1995)

Nr. 4 Asigurarea Calității şi BPL (1999)

Nr. 5 Conformitate a Furnizorilor de laborator cu Principiile BPL (1999)

Nr. 6 Aplicarea Principiilor BPL la Studii de Teren (1999)

Nr. 7 Aplicarea Principiilor BPL la Studiile pe termen scurt (1999)

Nr. 8 Rolul şi Responsabilitățile Directorului de Studiu pentru Studiile BPL (1999)

Nr. 9 Instrucțiuni pentru Pregătirea Rapoartelor de Inspecție BPL (1995)

Nr. 10 Aplicarea Principiilor BPL la Sistemele Computerizate (1995)

Nr. 11 Rolul şi Responsabilitățile Sponsorului în Aplicarea Principiilor BPL (1998)

Nr. 12 Cererea şi Realizarea Inspecţiilor şi a Auditurilor în străinătate (2000)

Nr. 13 Aplicarea Principiilor OECD ale BPL în organizaţie şi în Managementul de studii multi-site (2002)

Nr. 14 Aplicarea BPL la studii in vitro (2004)

Toate aceste documente pot fi găsite gratuit la:

OECD Directoratul de Mediu,

Divizia de Sănătate de Mediu şi Siguranţă

2 Rue Andre-Pascal, 75775 Paris Cedex 16, Franţa

Prin fax, comandă la: 0033-145241675 sau site web: http://www.oecd.org/ehs/

7.4 Cărţi sau documente

1. Bunele practici de laborator şi clinică, Tehnici pentru asigurarea calităţii, P.A. Carson and N.J. Dent, Heinemann Newnes, Oxford, ISBN 0 434 90281 0, 1990. Carte aflată în prezent în revizuire
2. FAO Soils Bulletin 74, Instrucţiuni pentru managementul calităţii în laboratoare de pământ şi plante, L.P. van Reeuwijk, ISBN 92-5-104065-6 (1998).
3. Manual de audit al calităţii BPL, Milton A. Anderson, Interpharm Press, a treia ediţie, ISBN 1-57491-106-6 (2002).
4. Principii şi instrucţiuni ale bunelor practici de Fabricaţie cu privire la produsele medicale de uz uman: Commission Directive 2003/94/EC (2003). http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/DIR_2003_94
5. Reguli şi instrucţiuni pentru producători farmaceutici şi distribuitori 2002. MCA, Medicines Control Agency. TSO. ISBN 011-3225598. http://www.tso.co.uk/bookshop.
6. Bunele practici pentru sistemele computerizate în medii “GXP” regulate, PIC/S Guidance (2003). http://www.picscheme.org
7. Registrul federal: 21 CFR Partea 11, Evidenţe electronice – Semnături electronice; Administraţia alimentară şi medicală, S.U.A. - Aprilie 1, 2004. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11
8. GAMP Ghid pentru validarea sistemelor automate în Producţia Farmaceutică, Versiunea 4, Decembrie 2001. http://www.ISPE.org
9. Instrucţiuni pentru industrie. Text asupra validării procedurilor analitice. Conferinţă internaţională despre armonizare (ICH). ICH-Q2A, Martie 1995. http://fda.gov/cder/guidance/ichq2afnl.pdf
10. Instrucţiuni pentru industrie, Q2B validarea procedurilor analitice: Metodologie, Conferinţa internaţională despre armonizare (ICH) a cerinţelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman, ICH-Q2B, 1996, S.U.A. http://fda.gov/cder/guidance/1320fnl.pdf

    http://fda.gov/cder/guidance/2396fnl.pdf (new draft)

11. Instrucțiuni pentru industrie, validarea metodelor bio-analitice, Centrul pentru evaluarea şi cercetarea medicamentelor (CDER), Centrul pentru medicină veterinară (CVM), 2001, U.S.A. http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf

12. Instrucțiuni pentru industrie, studii de bio-disponibilitate şi bio-echivalență pentru produse medicamentoase administrate oral – Considerații generale. FDA, Centrul de evaluare şi cercetare a medicamentelor (CDER), Iulie 2002.

13. Registrul federal: 21 CFR Părțile 210: practica curentă de Bune practici de fabricație, procesare, ambalare sau deținere de medicamente; Administrația de alimente şi medicamente, S.U.A- Aprilie 1, 2004. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=210

14. Registrul federal: 21 CFR Părțile211: practica curentă de bune practici de fabricație pentru produse farmaceutice finite; Administrația de alimente şi medicamente, S.U.A- Aprilie 1, 2004. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfrfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211

15. WPD 5/27/98: Instrucțiuni pentru testarea substanțelor medicamentoase şi produselor medicamentoase. Realizat 1998. http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf

16. 40 CFR Părțile 136 şi 439: Instrucțiuni despre limitări efluente din producția farmaceutică (ELG's), Standarde de pre-tratare, şi Standarde de performanță din surse noi; Regulă finală (1998). http://www.epa.gov/ost/guide/pharm

17. EPA 821-B-99-003 – Instrucțiuni asupra metodei analitică pentru categoria punctului sursă din producția farmaceutică (1999). http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/pharmguide.pdf

7.5 Acreditări şi certificări

1. ISO/IEC 17025:2005 cerințe generale pentru competența laboratoarelor de testare şi calibrare, Mai 2005.

2. Testare profesionistă prin Comparații între laboratoare. Ghid 43-1 şi 43-2: 1997

3. Partea 43-1: Dezvoltarea şi operarea schemelor de testare profesionistă

4. Partea 43-2: Selecția şi utilizarea schemelor de testare profesionistă de către organismele de acreditare a laboratoarelor

5. ISO 9000:2005, Sisteme de management al calității – Principii fundamentale şi vocabular, Octombrie 2005.

6. ISO 9001:2000, Sisteme de management al calității – Cerințe, Decembrie 2000.

7. ISO 9004:2000, Sisteme de management al calității – Instrucțiuni pentru îmbunătățirea performanței, Decembrie 2000.

8. ISO 14001:2004, Sisteme de management al mediului – Cerințe cu instrucțiuni pentru utilizare, Noiembrie 2004.

9. ISO 22000:2005, Sisteme de management de siguranța alimentației – Cerințe pentru organizațiile din lanț, August 2005.

10. ISO 19011:2002, Instrucțiuni pentru auditarea sistemelor de management al calității al mediului, Octombrie 2002.
11. ISO 10012-1, Cerințe de asigurare a calității pentru echipamentele de măsură

    Partea 1: Confirmarea metrologică a echipamentelor de măsură, 1992.
12. Expresia nesiguranței măsurării în calibrare. EA-4/02, 1999.
13. Evaluarea nesiguranței în măsurarea analitică, QUAM:2000.1, ISBN 0948926155.
14. Trasabilitatea măsurării şi a echipamentelor de testare la standardele naționale. EA-4/07, 1995 (înainte EAL-G12:1995).