

**Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos
(CECMED)**

**ADMINISTRACIÓN DE RIESGO A LA CALIDAD. SU ENFOQUE REGULADOR EN
LAS BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**

Autores: Yanelis Martínez Pi^I, Celeste Sánchez González^{II}, Biorkys Yáñez Chamizo^{III} y Roberto Figueroa Pérez^{IV}

^I Licenciada en Ciencias Farmacéuticas; Máster en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos; Instructora; Aspirante a Investigador. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

^{II} Licenciada en Bioquímica Farmacéutica; Máster en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos; Doctora en Ciencias Farmacéuticas; Investigadora Titular. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

^{III} Licenciada en Ciencias Farmacéuticas; Máster en Ciencias en Tecnología y Control de Medicamentos; Investigadora Agregada. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

^{IV} Licenciado en Bioquímica. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

Resumen

La Administración de Riesgo a la Calidad (ARC) es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los medicamentos a través de su ciclo de vida. La aplicación de la exigente doctrina reguladora de Buenas Prácticas y el creciente desarrollo de la Industria Farmacéutica requieren de una mayor comprensión de los productos y procesos, así como del eficiente y oportuno empleo de los recursos, por lo que la aplicación de la ARC puede brindar un gran aporte. Con este trabajo se propuso realizar un diagnóstico del nivel de actualización de la Regulación No. 16-2006 sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPFPPF) del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en relación con la ARC, así como identificar el grado de conocimiento e implementación de esta herramienta por la Industria Farmacéutica Nacional. Para ello se revisaron disposiciones reguladoras de carácter nacional e internacional de relevancia, identificándose las brechas existentes y se aplicó un cuestionario en la Industria Nacional, comprobando la existencia de un insuficiente nivel de conocimiento e implementación. Se concluyó que las regulaciones nacionales vigentes de BPFPPF requieren actualizarse para contribuir a la aplicación formal y sistemática de la ARC, integrada al Sistema de Gestión de la Calidad, con vistas a beneficiar a la Industria Farmacéutica Nacional con sus ventajas en calidad, racionalidad y eficiencia en el empleo de los recursos, así como en la profundidad de conocimiento sobre productos y procesos que implica.

Palabras claves: Administración de Riesgo a la Calidad, Buenas Prácticas de Fabricación, Industria Farmacéutica, Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Abstract

Quality Risk Management (QRM) is a systematic process for evaluating, monitoring, communication and review of the risks associated with the quality of medicines through its life cycle. The application of the stringent regulatory doctrine of Good Practice and the increasing development of the pharmaceutical industry require greater understanding of the products and processes as well as the efficient and timely use of resources, so that the application of the QRM can provide a difference. This study was undertaken to diagnose the level of renovation of Regulation No. 16-2006 on Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals Products (GMPPP) of Center for State Control of Drugs, Equipment and Medical Devices (CECMED) regarding the QRM, and identify the level of knowledge and implementation of this tool by the National Pharmaceutical Industry. For this revised regulatory provisions of national and international importance, identifying the gaps and answer a questionnaire in the National Industry, proving the existence of an insufficient level of knowledge and implementation. It was concluded that existing national regulations of GMPPP require updated to help implement formal and systematic QRM, integrated at Quality Management System in order to benefit the National Pharmaceutical Industry with its advantages in quality, rationality and efficiency in the use of resources and the knowledge of products and processes implies.

Keywords: Quality Risk Management, Good Manufacturing Practices, Pharmaceutical Industry, National Regulatory Authority.

Introducción

El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) de Cuba es el organismo encargado de la aplicación de la política del Estado y el Gobierno sobre la protección de la salud humana y tiene entre sus funciones garantizar la calidad de los medicamentos que se utilizan en el país ⁽¹⁾. Una de las acciones más importantes para lograr este objetivo fue la creación, en 1989, del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) cubana, cuyo accionar es consistente con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos de uso humano ⁽²⁾. Cumpliendo con su mandato, el CECMED establece las normas de buenas prácticas (BP) para la investigación, producción, distribución y comercialización de productos farmacéuticos y realiza inspecciones farmacéuticas estatales (IFE), para controlar y fiscalizar su implementación ⁽³⁾. Las BPFPP son la parte del aseguramiento de la calidad que garantiza que los productos farmacéuticos se fabriquen y controlen para alcanzar los estándares de calidad para el uso propuesto, tal y como se aprueba en su Registro Sanitario. El principio de las BP de Fabricación (BPF), consiste en disminuir los riesgos inherentes a cualquier producción farmacéutica, garantizando que la calidad diseñada durante el desarrollo se mantenga durante la fabricación ⁽⁴⁾.

Tanto la reglamentación como la inspección, son procesos de realización del Sistema de Gestión de Calidad del CECMED ⁽³⁾ y están respaldados por procedimientos normalizados de operación. Parte de estos procesos es la actualización permanente de la base reguladora y las metodologías, considerando la experiencia acumulada en las IFE efectuadas a la industria nacional y los criterios de los fabricantes. Estos aspectos

requieren adaptarse convenientemente al estado de la ciencia y la tecnología en Cuba y a las exigencias internacionales para medicamentos.

Una fuerte tendencia internacional en el sector farmacéutico es la aplicación de la Administración de Riesgo a la Calidad (ARC), proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos asociados a la calidad de los medicamentos en cualquiera de las etapas de su ciclo de vida ^(5, 6). La ARC tiene como objetivo principal facilitar el cumplimiento de las BPF, direccionando los esfuerzos y recursos disponibles hacia los aspectos que representen un mayor riesgo. Aporta un enfoque científico y práctico al proceso de toma de decisiones, brindando mayor garantía y capacidad a la industria para tratar los riesgos potenciales, reduciendo el alcance y nivel de supervisión directa por las ARM ⁽⁶⁾.

Desde el año 2007 ha sido un objetivo estratégico del CECMED la incorporación del enfoque de riesgo a sus actividades, iniciado con la revisión de todas sus funciones bajo esta perspectiva. En 2009 se aprobó el Proyecto de Investigación Ramal del MINSAP “*Incorporación del criterio de Administración de Riesgo en la actividad de Inspección Farmacéutica Estatal del CECMED*”, como parte del cual se actualizaron regulaciones ^(7, 8) y están en proceso de elaboración nuevos anexos relacionados con la fabricación de productos biológicos y validación de limpieza, en los cuales se incluyen los criterios de ARC. En este contexto, como indispensable punto de partida para acometer las acciones de mejora que se requieran, nos propusimos realizar un diagnóstico del nivel de actualización de la regulación de BPFPF vigente en nuestro país, en relación con la ARC, así como identificar el grado de conocimiento e implementación de la ARC por la Industria Farmacéutica Nacional.

Métodos

a) Diagnóstico del nivel de actualización de la regulación de BPFPP vigente:

La información se recopiló mediante revisión de artículos científicos y disposiciones reguladoras nacionales e internacionales, concluidas o en proceso de elaboración, aplicables fundamentalmente a la fabricación de medicamentos y disponible en los sitios públicos de Internet, priorizando las organizaciones internacionales y ARM de mayor relevancia.

Para su análisis, la información se organizó con relación a cuatro criterios:

- *Terminología sobre la ARC;*
- *Ámbitos de aplicación de la ARC en la Industria Farmacéutica;*
- *Tendencias internacionales en materia de normalización sobre ARC;*
- *Metodología y herramientas de la Administración de Riesgo (AR).*

b) Diagnóstico del grado de conocimiento e implementación de la ARC por la Industria Farmacéutica Nacional:

Se diseñó una *Encuesta sobre Administración de Riesgo a la Calidad* tipo personal, para aplicar al 100% de los fabricantes nacionales durante las IFEs, o en su defecto, para ser enviadas por correo electrónico.

La encuesta fue confeccionada con los criterios de la literatura disponible en los sitios públicos de internet sobre el diseño de cuestionarios ⁽⁹⁾ y se validó por los expertos del Departamento de Inspecciones del CECMED. Constó de 8 preguntas (dos de ellas informativas) y 7 incisos. Los datos obtenidos fueron tabulados y graficados, con apoyo de la estadística descriptiva. El análisis de los resultados se realizó por conteo simple de las respuestas afirmativas y negativas en las preguntas cerradas y para las preguntas semiabiertas, sumando las opciones de respuestas que se ofrecieron. Todas las respuestas a las preguntas abiertas se agruparon, contabilizaron y compararon

como porcentajes. Siempre se procesaron separadamente los resultados de los productores de medicamentos y los de biológicos, dado sus conocidas diferencias de desarrollo. Para evaluar las preguntas 2 y 4, que describen criterios de conocimiento e implementación, se estableció una escala de tres niveles: bajo (menor de 60%), medio (entre 60 y 89%) y alto (mayor o igual a 90%).

Resultados

a) Diagnóstico del nivel de actualización de la regulación de BPFPP vigente:

Los documentos revisados correspondieron fundamentalmente a la OMS, Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), Esquema de Cooperación sobre Inspección Farmacéutica (PIC/S) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), que cuentan con gran desarrollo en ARC. Se encontraron como dianas fundamentales en la industria farmacéutica la calificación y validación, control de cambios ⁽¹⁰⁾, limpieza e higiene ⁽¹¹⁾, monitoreo ambiental ⁽¹²⁾, procesamiento aséptico ⁽¹³⁾ y las etapas de diseño y desarrollo de medicamentos ^(14, 15). A nivel nacional no se obtuvieron publicaciones que refirieran la aplicación de la ARC en la Industria Farmacéutica, sino en áreas como seguridad social ⁽¹⁶⁾, economía ⁽¹⁷⁾, turismo ⁽¹⁸⁾ y defensa civil ⁽¹⁹⁾; desde el punto de vista regulador, el CECMED si cuenta con un desarrollo en la aplicación de estos criterios.

La mayor parte de la información revisada corresponde a los últimos 10 años, con hitos en el año 2002 por una iniciativa de la FDA ⁽²⁰⁾ y en 2005 con la emisión por ICH de la normativa sobre administración de riesgo a la calidad (ICH Q9) ⁽⁶⁾.

De las disposiciones que establecen lineamientos para desarrollar la ARC, la mayor parte se corresponde con documentos de la Organización Internacional de

Normalización (ISO), en los que se describen términos ⁽²¹⁾, metodologías ^(22, 23) y herramientas aplicables a cualquier tipo de riesgo, independientemente de su naturaleza y consecuencias ⁽²⁴⁾. La guía de calidad de la ICH (ICH Q9) ⁽⁶⁾, está dirigida a la Industria Farmacéutica y recoge principios y ejemplos de 9 herramientas de ARC aplicables a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica, durante todo el ciclo de vida de los medicamentos.

La OMS está elaborando directrices sobre ARC, llamadas “*Guideline on Quality Risk Management*” ⁽²⁵⁾ que se encuentran en fase de borrador, se concibió para la Industria Farmacéutica y está basado en los conceptos descritos en la ICH Q9, ya adoptados por la FDA, EMA y PIC/S.

A nivel nacional se cuenta con las disposiciones del Ministerio del Trabajo y la Seguridad Social ⁽¹⁶⁾ y la Contraloría General de la República ⁽¹⁷⁾, que establecen sus métodos particulares siguiendo la línea descrita en los documentos de la ISO.

b) Diagnóstico del grado de conocimiento e implementación de la ARC por la Industria Farmacéutica Nacional

La *Encuesta sobre Administración de Riesgo a la Calidad* se aplicó a los 24 fabricantes de medicamentos y biológicos (100%) por las vías ya descritas, como se muestra en la [Tabla I](#). *Aplicación de la encuesta a los fabricantes de medicamentos y biológicos*.

Discusión

a) Diagnóstico del nivel de actualización de la regulación de BPFPF vigente:

En la [Tabla II](#) “*Disponibilidad de elementos sobre ARC*”, se marcan los principales tópicos y su presencia o ausencia en la regulación de BPF nacional, así como en las internacionales de mayor relevancia.

Se comprobó que las disposiciones nacionales incluyen criterios de riesgo en el 54,5% de los temas, de los cuales, el mayor porcentaje corresponde a disposiciones específicas en proceso de elaboración o recientemente aprobadas; la regulación de BPFPP, que establece las directrices generales para la fabricación de productos farmacéuticos, sólo cuenta con dos apartados que consideran los criterios de ARC (8,7%). Internacionalmente en cambio, se incluyen en un 95,5%.

Al analizar los procesos descritos en cada uno de los documentos que establecen lineamientos para desarrollar la ARC, se observó que su fundamento y principios son semejantes y que contemplan las mismas etapas del proceso de ARC:

- *Inicio;*
- *Evaluación (Identificación, Análisis y Valoración);*
- *Control;*
- *Revisión y*
- *Comunicación.*

Cabe destacar que ninguna de las disposiciones reguladoras del CECMED establece una metodología que facilite a los fabricantes nacionales implementar la ARC, lo cual se considera como una debilidad, tomando en cuenta la novedad de la temática, así como los beneficios que puede brindar su aplicación en este sector.

Las brechas de mayor impacto y que no favorecen el establecimiento de un Sistema de ARC formal y eficaz en la Industria Farmacéutica Nacional fueron:

- No incorporación de la ARC a los Sistemas de Gestión de la Calidad. El establecimiento de un Sistema de ARC formal en la Industria Farmacéutica como parte de los modernos Sistemas de Calidad Farmacéuticos ⁽²⁶⁾ y durante todo el ciclo de vida de los productos, son una marcada tendencia reguladora del mundo

desarrollado y debe ser considerado para asegurar una mayor calidad en los medicamentos ^(5, 6, 25, 27, 28, 29).

- No consideración de la ARC como responsabilidad de todo el personal. El personal representa el mayor riesgo para cualquier producción farmacéutica, al igual que en todas las demás etapas del ciclo de vida de los medicamentos, por lo tanto estos deben conocer los principios y aplicaciones de la ARC. Esta herramienta se debe aplicar para determinar las actividades de capacitación, seleccionar e identificar la formación, experiencia, cualificaciones y capacidades físicas necesarias para el personal, de acuerdo con el riesgo de la actividad que realizan. Su objetivo es dirigir los recursos materiales y humanos al mejor entrenamiento del personal que realmente lo requiere con la periodicidad necesaria. Por otra parte, aplicar la ARC para definir los requisitos de salud, higiene y vestuario permite establecer el nivel de protección necesario para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos ^(5, 6, 25, 27).
- Ausencia de criterios de ARC durante el diseño de las instalaciones, el equipamiento y la producción. En este sentido la aplicación de la ARC se dirige fundamentalmente a sustentar todas las decisiones sobre bases científicas, es decir, un conocimiento más profundo de los productos y procesos. Esta herramienta debe aplicarse desde la etapa de Desarrollo Farmacéutico para conocer y comprender las variables que determinan el desempeño del proceso y en consecuencia la calidad, estabilidad, seguridad y eficacia de los productos; conocimientos que se consolidan posteriormente durante la Fabricación Comercial ⁽³⁰⁾. La ARC se debe aplicar para diseñar las instalaciones y los

equipos, establecer las frecuencias de las actividades de mantenimiento y calibración ^(6, 25), el monitoreo de superficies y ambientes críticos, así como para definir la localización y el tamaño de las muestras ^(31, 32, 33). En cuanto a la planificación de la producción, sirve para determinar la necesidad de equipos e instalaciones dedicadas ⁽⁶⁾.

Todo lo anterior aplica también para la limpieza e higiene. El conocimiento que aporta la ARC de los productos y procesos permite establecer el nivel que requerirá cada etapa de la fabricación, con alcance al personal, instalaciones, equipos, utensilios, materiales y envases para la producción, productos para la limpieza y desinfección, así como todo lo que pudiera ser fuente de contaminación del producto ⁽⁶⁾.

- No incorporación de los criterios de riesgo para la calificación y validación. El alcance, periodicidad y extensión de estas actividades deben definirse sobre bases científicas, para garantizar el empleo eficiente de los recursos materiales y humanos a las actividades que representen un mayor riesgo a la calidad de los medicamentos. En el caso particular de Cuba este aspecto gana mayor importancia, considerando la falta de disponibilidad para su ejecución. Muchos fabricantes de productos farmacéuticos, fundamentalmente los que pertenecían al Grupo Empresarial Químico Farmacéutico (QUIMEFA), no cuentan con grupos de validación propios, por tanto deben contratar estos servicios ^(6, 25, 34, 35).
- Deficiente aplicación de las herramientas de ARC para el manejo de las no conformidades y productos no conformes, así como en la toma de acciones correctivas y preventivas. El uso de las herramientas de ARC brinda mayores

posibilidades en la detección e investigación de la causa raíz de las no conformidades, estableciendo prioridades y dirigiendo los recursos hacia la toma de acciones que erradiquen estas causas, además de facilitar la identificación, evaluación y comunicación de su impacto sobre la calidad. El nivel de esfuerzo, detalle y documentación de este proceso se relaciona directamente con el nivel del riesgo ^(6, 27, 28).

- No aplicación de la ARC en las autoinspecciones y auditorias de calidad. Los criterios de riesgo permiten establecer su alcance, frecuencia y prioridades, pudiendo abarcar a los proveedores ^(6, 27).

b) Diagnóstico del grado de conocimiento e implementación de la ARC por la Industria Farmacéutica Nacional

Sobre el conocimiento e implementación de los encuestados en relación con la ARC, se obtuvieron resultados diferenciados entre los fabricantes de medicamentos y los de biológicos, lo que se ilustra en la [Figura 1](#). “*Conocimiento e implementación de la ARC en Centros productores de medicamentos y biológicos*”. Los productores de biológicos reflejaron manejar información sobre la ARC en el 71,4% (*Medio*), mientras que los de medicamentos tuvieron el 41,2% (*Bajo*). La diferencia se atribuye fundamentalmente al desarrollo alcanzado en la producción de biofarmacéuticos en nuestro país, que comercializa productos novedosos y para los cuales se exigen altos estándares internacionales. La industria convencional de medicamentos no presenta las mismas demandas.

Lógicamente, la implementación de la ARC se comportó de forma semejante al nivel de conocimiento; los fabricantes de biológicos alcanzaron el mismo 71,4% (*Medio*) y los de

medicamentos 17,6% (*Bajo*), menor que en el caso anterior; esto indica que no todas las entidades que mostraron conocimientos en la temática la han implementado, en lo que incide la falta de reglamentación y exigencia por parte del CECMED, desconocimiento de los beneficios que aporta la herramienta y escasez de personal capacitado en el tema.

Esta investigación ha definido la línea base o punto de partida existente antes de introducir mejoras en las disposiciones reguladoras que incluyan la ARC y poder medir su impacto posteriormente.

Las regulaciones nacionales vigentes de BPFPP requieren actualizarse para contribuir a la aplicación formal y sistemática de la ARC, integrada al Sistema de Gestión de la Calidad, para beneficiar a la Industria Farmacéutica Nacional con sus ventajas de calidad, racionalidad y eficiencia en el empleo de los recursos, así como en la profundidad de conocimiento sobre productos y procesos que implica.

Recomendaciones

Se considera conveniente acompañar la nueva regulación BPFPP con una guía de ARC que facilite y acelere la implementación de esta metodología por la Industria Nacional, considerando el nivel actual, la novedad del tema y los beneficios que puede brindar.

Referencias bibliográficas

1. Asamblea Nacional del Poder Popular. Ley No. 41. Ley de Salud Pública. Cuba, 1983.
2. Resolución MINSAP No. 73. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. La Habana, 1989.
3. MINSAP. Resolución No. 120. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). La Habana, 1994.
4. CECMED. Regulación No. 16-2006 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Cuba, 2006. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2003-2008>.
5. WHO. Annex 3 WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. SIT 961. Forty-fifth Report. Geneva, 2011.
6. ICH Q9 Quality Risk Management. 2005. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
7. CECMED. Anexo 04 Buenas Prácticas para la fabricación de productos estériles: anteproyecto de actualización. Regulación No. 16-2006. Cuba, 2011. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2010-2012>.
8. CECMED. Regulación No. 11-2012 "Buenas Prácticas de Distribución de Productos Farmacéuticos y Materiales". Cuba, 2012. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.cecmecmed.cu/Docs/RegFarm/DRA/BPPF/2010-2012>.
9. Alcántara P. Buenas prácticas en el diseño de encuestas. [Citado: 2011-10-11] Disponible en: <http://www.trendnova.com>.

10. A Risk Management Solution Designed to Facilitate Risk-Based Qualification, Validation, and Change Control Activities within GMP and Pharmaceutical Regulatory Compliance Environments in the EU. *Journal of GXP Compliance*. 10 (4). July, 2006. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.gxpandjvt.com/ivtnews/templates/IVTNews.aspx?articleid=1442&zoneid=18>.
11. Tidswell E. Bacterial Adhesion: Considerations within A Risk-Based Approach to Cleaning Validation. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 59 (1):10-32. Jan-Feb, 2005.
12. Sandle T. Environmental Monitoring Risk Assessment. *Journal of GXP Compliance*. 10 (2). Aug, 2006. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.gxpandjvt.com/ivtnews/templates/templateblank.aspx?articleid=1444&zoneid=18>
13. Tidswell EC. Quantitative Risk Modeling In Aseptic Manufacture. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 60 (5):267-83. Sept-Oct, 2006.
14. Apkon M, Leonard J. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. *Qual Saf Health Care*. 13 (4):265-71. 2004.
15. Bonan B, Martelli N. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care*. 21 (1):44-50. Feb, 2009.
16. MTSS. Resolución No. 31/2002 Procedimientos Prácticos Generales para la Identificación, Evaluación y Control de los Factores de Riesgo en el Trabajo. Cuba, 2002. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/salocupa/resolucion_31_de_2002_del_mtss.pdf.

17. Contraloría General de la República. Resolución No. 60/2011 Normas del Sistema de Control Interno. Cuba, 2011. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://bvs.sld.cu>.
18. Arteaga P, Cruz Y. La Gestión de los Riesgos en el sector del turismo. Cuba, 2005. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://files.embedit.in/embeditin/files>.
19. PNUD - Cuba. Programa de Trabajo. Programa de País para Cuba 2008-2012. 2008. [Citado: 2011-10-13] Disponible en: <http://www.undp.org.cu>.
20. FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach. U.S, 2002. [Citado: 2011-10-11] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnsweronCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/UCM176374.pdf>.
21. ISO Guide 73 Risk management - Vocabulary. 2009.
22. ISO 14971 Medical devices - Application of risk management to medical devices. 2007.
23. ISO 31000 Risk management - Principles and guidelines. 2009.
24. IEC/ISO 31010 Risk management - Risk assessment techniques. 2009.
25. WHO. Guideline on Quality Risk Management: draft. Geneva, 2011. [Citado: 2012-04-02] Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Rev1-QualityRiskManagement_QAS10-76Rev1_01092011.pdf
26. ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems. 2008. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

27. FDA. Guidance for Industry. Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulation. U.S, 2006. [Citado: 2012-04-02] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances>.
28. EMA. EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Parte I. Chapter 1 Quality Management. European Union, 2008. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://ec.europa.eu/health>.
29. PIC/S. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I. 2009. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.picscheme.org>.
30. ICH Q8 Pharmaceutical Development. 2005. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>.
31. EMA EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Manufacture Products. European Union, 2008. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.
32. WHO. Annex 6 WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. SIT 961. Forty-fifth report. Geneva, 2011.
33. PIC/S. Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products. 2009. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>.
34. PIC/S. Annex 15 Qualification and validation. 2009. [Citado: 2012-03-29] Disponible en: <http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>.
35. FDA. Process Validation: General Principles and Practices. U.S, 2011. [Citado: 2012-04-02] Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>.

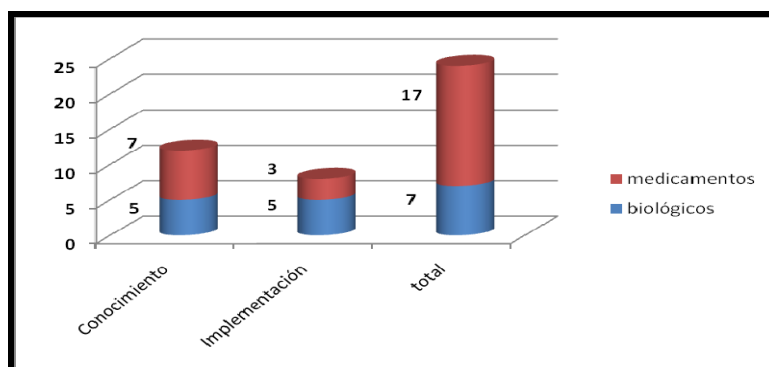


Figura 1. Conocimiento e implementación de la ARC en Centros productores de medicamentos y biológicos.