

GESTIÓN DE CALIDAD EN EL DESARROLLO DE PROCESOS Y PRODUCTOS BIOFARMACÉUTICOS

Resumen / Abstract

El desarrollo de procesos y productos biofarmacéuticos requiere la aplicación integrada de las regulaciones, el cumplimiento de estándares de calidad, un personal altamente calificado, equipos multidisciplinarios, la utilización de tecnologías avanzadas y la aplicación de transferencias desde la investigación al escalado de los procesos. En este sentido se requiere adoptar desde la I+D la gestión de la calidad, siendo esta la temática del trabajo que se presenta. La ISO 9001:2000, las buenas prácticas de producción y la gestión de la tecnología son aspectos que se integran en el programa de calidad diseñado y aplicado a un centro biofarmacéutico cubano.

The development of biopharmaceutical products and processes needs the integrated application of regulations, the achievement of quality standards, high qualified people, multidisciplinary teams, the use of high technology and the application of technological transference from the research until the scale-up of productive process. In this sense, the adoption of the quality management is required starting in the R&D stages. This paper focuses in these topics ISO 9001:2000, Good Manufacturing Practices and technology management designed and applied in a Cuban biopharmaceutical enterprise.

Palabras clave / Key words

Gestión de calidad, desarrollo de prácticas de producción, transferencia tecnológica

Quality management, product development, good manufacturing practice, technology transfer

Mercedes Delgado Fernández,
Ingeniera Industrial, Doctora en
Ciencias Técnicas, Profesora Auxiliar,
Facultad de Ingeniería Industrial,
Instituto Superior Politécnico José An-
tonio Echeverría, Cujae, Ciudad de
La Habana, Cuba
e-mail:mdelgado@ind.cujae.edu.cu

Aurora Tamara García Melo
Licenciada en Ciencias Farma-
céuticas, Máster en Calidad Total,
Centro de Inmunología Molecular,
(CIM), Ciudad de La Habana, Cuba
e-mail:aurora@cim.sld.cu

Elizabeth T. Arias Valdés, Licenciada
en Física, Máster en Inmunología
Molecular, CIM, Ciudad de La
Habana, Cuba
e-mail:elizabeth@cim.sld.cu

Recibido: Mayo del 2007

Aprobado: Julio del 2007

INTRODUCCIÓN

La etapa de desarrollo de los productos biofarmacéuticos comienza al finalizar la fase investigativa, una vez que se demuestre en estudios preclínicos la eficacia del producto sobre un blanco determinado y su acción principal. Durante esta etapa la obtención del proceso productivo debe ejecutarse en instalaciones adecuadas, denominadas plantas pilotos que operen según las buenas prácticas de producción (BPP). El objetivo es garantizar procesos consistentes, reproducibles y la calidad de los resultados dependiente de la experiencia y del conocimiento del personal que ejecuta el trabajo.¹ A su vez, los productos que se obtienen en esta escala piloto son los suministrados a los pacientes para la realización de las primeras fases de los ensayos clínicos.

Por otra parte, el tiempo en la I+D es un factor importante a tener en cuenta en este sector. Según la compañía Protherics Ltd² la duración de la investigación básica es de hasta siete años y desde el desarrollo hasta la salida al mercado transcurren ocho años, con un estimado total entre 15 y 16 años para la salida del producto al mercado. Para la Merck & Co Inc. West Point P.A.³ la etapa del descubrimiento dura de dos a diez años, incluidos los tres años de preclínica. Los estudios clínicos fase I/II duran tres años y la fase III, 4 años y se valora la introducción en el mercado de un nuevo producto biofarmacéutico aproximadamente en 18 años.

En este entorno tan complejo donde el tiempo para llegar al mercado es extremadamente elevado, las agencias regulatorias recomiendan la implantación de procesos de desarrollo de producto, técnica y científicamente muy bien sustentados y documentados, a cambio de lo cual flexibilizan la posibilidad de cambios y los mecanismos de liberación de producto, creando así un marco competitivo más favorable.⁴ El cambio de filosofía de las agencias del primer mundo incentiva a que los productores desarrollen el concepto de calidad desde el diseño, obteniéndose con ello ventajas competitivas significativas.⁵ Esto se traduce finalmente en procesos productivos que conducen sistemáticamente a productos de la calidad deseada y a una reducción de los costos de producción (reprocesado de lotes, resolución de incidencias, procesos poco eficientes, etc.).⁶

La propia aplicación de las BPP durante las etapas de desarrollo de los procesos productivos permite que exista uniformidad entre los lotes del producto y asegura la confiabilidad de los ensayos clínicos, logra la conformidad entre el producto en I+D y el producto comercial y, por consiguiente, que los resultados del ensayo clínico sean pertinentes en cuanto a la eficacia e inocuidad del producto comercializado. Además, protege a los pacientes que participan en ensayos clínicos frente a productos en investigación de mala calidad que sean el resultado de errores de fabricación (omisión de pasos críticos tales como esterilización, contaminación y contaminación cruzada, mezclas de productos, rotulado erróneo, etc.), o de la calidad insuficiente de las materias primas y otros componentes. La documentación durante el desarrollo de los procesos y productos es otro resultado que se alcanza cuando se aplican las BPP.⁷

De esta forma existe una tendencia al uso de las BPP desde las etapas más tempranas de la I+D,⁸ lo que se hace extensivo a la producción para los ensayos clínicos.^{9,10} La documentación en esta industria es también muy importante y permite la planificación del proyecto, mejorar la comunicación, proporcionar registros históricos¹¹ y responder a los requerimientos de las BPP.¹²

Una compañía tiene ventajas competitivas si desarrolla procesos robustos que cumplan con los requerimientos regulatorios y puedan ser validados.¹³ Las principales deficiencias que se han reportado en esta industria durante la I+D se refieren a la violación de los requerimientos regulatorios, como la consulta temprana con la agencia regulatoria, inadecuada definición del producto, procesos intransferibles, genealogía del banco celular pobremente definida, métodos de purificación insuficientes, procedimientos analíticos inadecuados, recursos limitados para la transferencia de tecnología y documentación deficiente.^{14,15}

Toda la situación descrita fundamenta la necesidad y evidencia la tendencia de abordar la gestión de la calidad desde la etapa del desarrollo del proceso y del producto en la industria biofarmacéutica en integración con las BPP teniendo en cuenta las particularidades y la complejidad de este tipo de productos, siendo esta la temática que se aborda en el artículo. Se define y propone un programa de calidad para el desarrollo de procesos y productos que se ha aplicado a una planta piloto de un centro biofarmacéutico cubano. Se hace énfasis además en el mapa de procesos, en la planificación, en las transferencias tecnológicas y en las encuestas para la medición de la satisfacción del cliente.

PROGRAMA DE CALIDAD PARA DESARROLLAR LOS PROCESOS/PRODUCTOS

Al ser la industria biofarmacéutica tan compleja se plantea, para los centros donde se lleva a cabo el ciclo completo desde la investigación hasta la comercialización de los productos, que el sistema de gestión de la calidad (SGC) sea concebido de forma modular garantizando una relativa independencia y una mayor flexibilidad para llevar a cabo la gestión de la calidad. En este sentido se define el término programa de calidad como la concepción y aplicación de un sistema de calidad para una etapa importante del ciclo de vida del producto. En el programa de calidad se establecen los objetivos y los requerimientos de calidad a cumplir desde el nivel estratégico, hasta el nivel intermedio y operacional de la gestión de la calidad circunscrito a un alcance, objeto específico y bien definido en la organización. Una gran utilidad tienen estos programas para la etapa extremadamente larga de I+D biofarmacéutica, que puede llegar a durar hasta 15 años una vez se patenta el resultado de la investigación en su tránsito por la preclínica, los ensayos clínicos y el desarrollo del proceso y producto y en centros donde se simultaneen varios proyectos con esquemas de desarrollo diferentes. En este sentido es conveniente contar con programas de calidad para cada una de estas etapas que tienen un alcance intermedio en la planificación de la calidad entre el SGC y el plan de la calidad. De este enfoque se deduce también la necesidad de integrar los programas de calidad en el SGC de toda la organización y la ventaja que revisten está en la viable y factible solución que brindan ante el reto que constituye el diseño e implantación de un único sistema de calidad para organizaciones tan complejas como las de este tipo, en las que además coexisten diferentes culturas desde las de la investigación más básica hasta las de la actividad de comercialización.

Un programa de calidad contiene objetivos, procesos y sus interrelaciones, responsabilidades, características y requerimientos de calidad y regulatorios, controles y métodos, documentación y técnicas de análisis de los datos para la toma de decisiones y la mejora de la calidad enmarcada a un determinado objeto y alcance de aplicación.¹⁶ Deben ser lo suficientemente flexibles para que sirvan de guía en la gestión de calidad de los diferentes tipos de productos que transitan por la etapa del ciclo de vida en la que es válido. La aplicación de un programa de calidad, por ejemplo, para la etapa de desarrollo del proceso/producto se convierte en un plan de calidad para esta etapa.

En el programa de calidad debe tenerse en cuenta el enfoque de la ISO 9000:2000 y las regulaciones nacionales e internacionales aplicables.¹⁷ Específicamente el programa de calidad para el desarrollo de los procesos y productos en una planta piloto tiene en cuenta las normativas de la ISO 9001:2000¹⁸ que son aplicables a esta etapa y básicamente los requerimientos regulatorios establecidos en las BPP. Al ser el desarrollo de procesos una actividad regida por la gerencia de proyectos también requiere de la aplicación de aspectos como las transferencias de tecnologías de investigación a desarrollo y de esta a la producción,^{19,20} así como la planificación, revisión y control de los proyectos.²¹

El programa de calidad en la etapa del desarrollo del proceso/producto presupone en lo general:

- El establecimiento de los objetivos de calidad.
- La identificación de todos los procesos y sus interrelaciones.
- La identificación de todas las partes interesadas y el establecimiento de las responsabilidades.
- La definición y asimilación de requisitos regulatorios, innovativos y tecnológicos requeridos para el establecimiento de un nuevo proceso y producto a desarrollar en las condiciones de la planta piloto.
- El establecimiento de las necesarias transferencias desde la investigación a la planta piloto y de esta a la producción.
- La preparación del recurso humano, el desarrollo sistemático de las competencias y el trabajo en equipo.
- El establecimiento de las condiciones requeridas en el equipamiento, las instalaciones y la infraestructura de la planta piloto.
- El desarrollo del proceso productivo y las especificaciones del nuevo producto con la calidad y escalabilidad requerida, transitándose por procesos como el cultivo celular con toda su caracterización, los procesos de fermentación y purificación, e incluso en dependencia de la novedad del producto el establecimiento de las técnicas analíticas.
- Los controles de calidad requeridos al inicio, durante y al finalizar el desarrollo del proceso y los productos obtenidos con las correspondientes liberaciones de lotes.
- La elaboración, evaluación, control, revisión, verificación y registro sistemático de toda la documentación y resultados que se generan en el desarrollo de un proceso y un nuevo producto.
- La aplicación de todos los documentos normativos y regulatorios, que incluye el programa de calidad.
- La satisfacción y medición de las necesidades de todas las partes interesadas.
- La aplicación de auditorías para garantizar el cumplimiento de lo establecido.
- La toma de decisiones encaminadas a la mejora en los diferentes niveles de dirección.

La complejidad y magnitud de las actividades que se realizan en una planta piloto condiciona una gran cantidad de interrelaciones, el intercambio sistemático y la comunicación entre las áreas siguientes: Investigación básica, ensayos clínicos, control de calidad, aseguramiento de la calidad, compras y producción, sin contar otras de apoyo, y las propias que se establecen con los gerentes de proyecto y de producto. En el programa quedan definidas todas estas interrelaciones, así como las responsabilidades por la calidad.

El mapa de procesos desempeña un papel relevante en la concepción y aplicación del programa de calidad en el desarrollo de los procesos/productos. La figura 1 muestra un mapa de procesos para el programa de calidad que se obtuvo en un centro biofarmacéutico cubano donde se llevó a cabo esta investigación.

La descripción de los procesos y sus interrelaciones sirven de guía para implementar la gestión de la calidad desde los niveles más altos de dirección con los procesos estratégicos hasta los claves y de apoyo que se aplican en esta etapa. Los claves son los que se enmarcan en las etapas de desarrollo del proceso/

producto y en su mayoría se realizan en la planta piloto. Como parte de la documentación que se ha generado en diferentes procesos que conforman este programa de calidad se encuentran:

- PNO-2265 Procedimiento de planificación en la planta piloto.
- PNO-2263 Confección de bancos semillas.
- PNO-1163 Transferencias de nuevos productos de investigaciones básicas a desarrollo de procesos.
- PNO-1164 Transferencia tecnológica para el escalado de los procesos productivos.
- Cronograma de transferencia.
- REG-2119 Solicitud de necesidades de producción para ensayos clínicos.
- REG-2121 Plan de producción anual en la planta piloto
- REG-1073 Solicitud de cambio.
- REG-1074 Comisión de revisión.
- REG-1239 Datos generales del nuevo producto a transferir a desarrollo.
- Expediente de desarrollo del producto.
- Expediente de transferencia de investigación básica a desarrollo.
- Expediente de transferencia de planta piloto al escalado.
- Encuesta para medir la satisfacción de los clientes de productos a ensayos clínicos.
- Encuesta para medir la satisfacción de los clientes de las transferencias tecnológicas.

El programa de calidad se está implantando en la planta piloto del centro biofarmacéutico cubano y se ha aprobado conjuntamente con los nuevos procedimientos, registros y documentaciones que se han establecido en el mismo. Las transferencias se están realizando según lo dispuesto en los procedimientos respectivos.

GESTIÓN DE CALIDAD EN LOS PROCESOS DE PLANIFICACIÓN

La aplicación más novedosa del enfoque a procesos en el programa de calidad del desarrollo de los procesos/productos se puso de manifiesto en el establecimiento del mapa de procesos y en el diseño de nuevos procesos para la planta piloto, los que no se llevaban a cabo con anterioridad o de otros que se realizaban sin ninguna planificación. Esos nuevos procesos que conforman el programa de calidad se exponen en este apartado del artículo. Básicamente se hace referencia a los procesos:

- Planificación del desarrollo y objetivos.
- Relacionados con los clientes.
- Diseño y desarrollo.
- Medición de la satisfacción del cliente.

El proceso de planificación en la planta piloto tiene dos finalidades básicas como son la planificación del diseño y el desarrollo de los procesos/productos, así como la planificación de la producción de productos para ensayos clínicos. Para la planifi-

cación de la producción en la planta piloto se tienen en cuenta las solicitudes que hace el gerente de proyecto según las necesidades consolidadas en reuniones con el director de investigaciones. Una vez que se tienen esas necesidades se planifican con los jefes de grupo los locales para el futuro trabajo. El jefe de operaciones de la planta elabora el plan de producción. Semanalmente se chequea el cumplimiento del plan y los cambios se registran en el mismo modelo con las fechas, las causas y la aprobación del mismo.

El otro tipo de actividades a planificar es la del desarrollo de los procesos productivos para los nuevos o mejorados productos. El jefe del departamento de desarrollo es el máximo responsable de llevar a cabo tal actividad, definiendo para ello un cronograma de todas las tareas a realizar en cada uno de los procesos a desarrollar. Esta planificación se lleva a cabo según existan necesidades de transferencias tecnológicas de investigación a la planta piloto y los acuerdos que se toman en la comisión científica. Los cambios de este plan también se registran con sus causas.

La planificación anual de todas las actividades que se ejecutan según los objetivos de trabajo para la obtención de productos y el desarrollo de los procesos las realiza el jefe del departamento y el jefe de operaciones de la planta piloto. También son los responsables de cambiar los planes teniendo en cuenta el cumplimiento de las planificaciones realizadas y las necesidades que de carácter estratégico y urgente puedan aparecer.

Dentro de los procesos claves se encuentran los relacionados con el cliente. Este proceso constituye el enlace entre los

clientes y la planta piloto, respecto a sus necesidades a la entrada, durante y en la entrega de los productos o procesos a la salida. Los clientes son: ensayos clínicos, producción y agencias regulatorias. El principal cliente de la planta piloto en cuanto a productos, son los ensayos clínicos que demandan productos a aplicar a pacientes en fases I y II. Estas necesidades llegan a través del gerente de proyecto que es quién rectorea toda la actividad de desarrollo del producto, controla durante todo el desarrollo el cumplimiento de los objetivos a alcanzar y también participa en los procesos relacionados con los clientes durante la ejecución del desarrollo del proceso productivo. Otro cliente a más largo plazo es el área productiva que recibirá la transferencia de tecnología de este proceso a desarrollar en la planta piloto. Desde el punto de vista de la calidad, el proceso desarrollado debe llegar con las suficientes especificaciones e información de formar tal que la transferencia a producción fluya con la calidad requerida, en el menor tiempo posible y se garantice la escalabilidad del proceso. Esta responsabilidad de continuar con su escalado se le asigna a un nuevo gerente de producto del área productiva. La determinación de los requisitos regulatorios se realiza por la dirección de la planta piloto (BPP) y por el área de asuntos regulatorios. En este caso se hace referencia a un cliente no personalizado de forma directa que constituye toda la industria regulatoria en su conjunto.

Otro de los procesos claves, que se relaciona con los clientes, es la medición de su satisfacción a través de encuestas para conocer si fueron cumplidas sus expectativas, así como las exigencia regulatorias

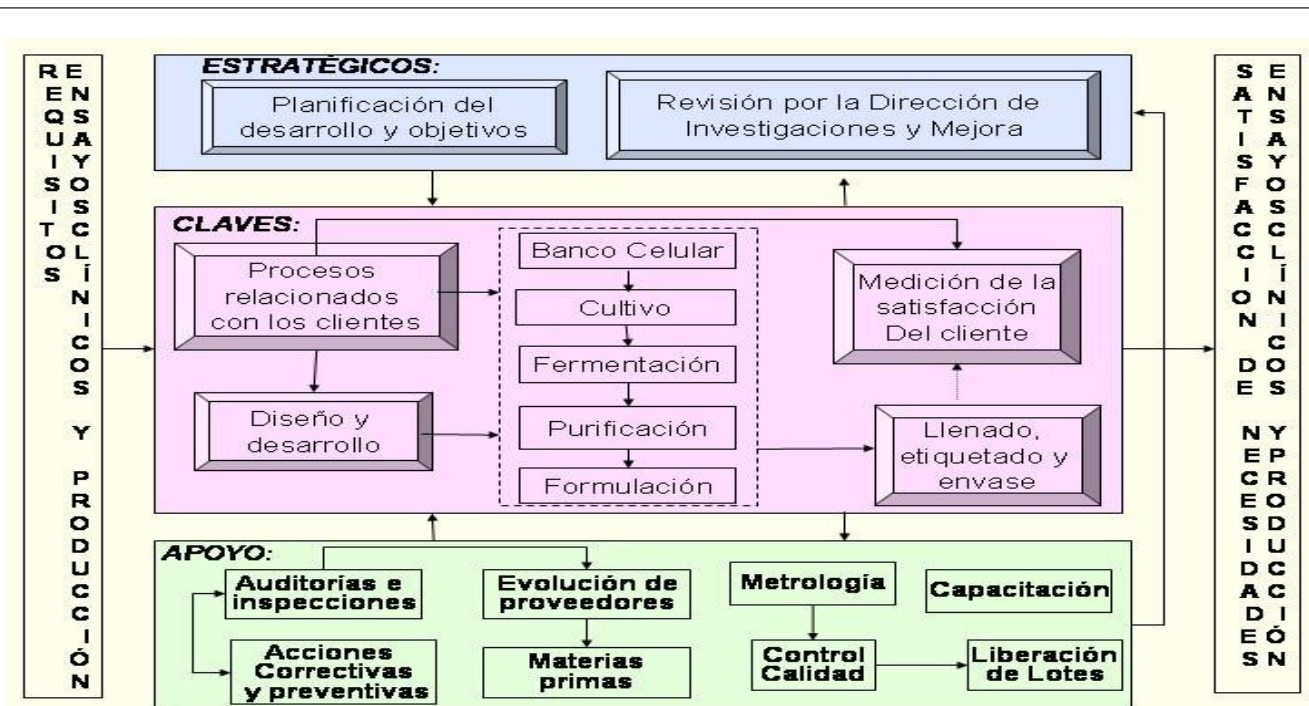


Fig. 1 Mapa de proceso del desarrollo de procesos / productos en un centro biofarmacéutico.

La encuesta referida a la transferencia de tecnología de la planta piloto al área productiva consiste en una lista de chequeo de los principales aspectos que garantizan la calidad de la transferencia. En el caso en que existan respuestas negativas se deben fundamentar las causas. El evaluador es el equipo del área productiva que recibe la transferencia y debe realizar una reunión para decidir y justificar en el caso necesario las respuestas cada vez que se efectúe una transferencia. Respecto a la encuesta para la medición de la satisfacción del área de ensayos clínicos con los productos, se definen aspectos en cuanto a la disponibilidad del producto, el completamiento de la información sobre la calidad del producto, la situación sobre rechazos de lotes, el control del producto y la comunicación entre el área de ensayos clínicos y la planta piloto. Esa encuesta se aplicará semestralmente al gerente de proyecto quien consultará con el responsable por el ensayo clínico y todo aquel personal que considere necesario. El responsable por aseguramiento de la calidad de los productos en desarrollo aplicará y procesará estadísticamente las encuestas y emitirá un informe semestral con los resultados alcanzados en todas las evaluaciones hechas. Se les aplicarán las encuestas a los gerentes de proyectos y responsables de ensayos clínicos dentro del equipo del proyecto, de los que participan en los procesos a desarrollar, así como a los gerentes de productos que pertenecen al área de producción a los que se les transfieren las tecnologías.

El proceso de diseño y desarrollo constituye uno de los principales procesos claves que se realizan en la planta piloto, y resulta muy importante para la consecución y éxito de las transferencias tecnológicas al área de producción. Se estructura en varias etapas, que van desde las salidas de la planificación hasta la ejecución de las transferencias, el desarrollo de los procesos/productos y la medición de la satisfacción de las transferencias en cuanto a necesidades en términos de escalado, de cumplimiento de regulaciones y del establecimiento de todas las especificaciones para la producción. Todo este proceso se documenta en el expediente de desarrollo del nuevo producto según un formato establecido para ello, siendo el gerente del producto de la planta piloto el responsable de su confección y actualización.


Los elementos de entrada para el diseño y desarrollo están referidos básicamente al expediente de transferencia de investigación a desarrollo, donde se establecen los requisitos de funcionalidad y desempeño, los requisitos reglamentarios y algún otro requisito que según el tipo de producto a desarrollar sea necesario especificar. El gerente de producto y el especialista de aseguramiento de la calidad desempeñan un papel muy importante en la revisión y aprobación de los elementos de entrada. En todo el desarrollo del proceso productivo y/o producto el gerente de proyecto, el jefe del departamento, el jefe de operaciones de la planta piloto y el responsable del área de aseguramiento de la calidad revisan y controlan el cumplimiento de las necesidades de acuerdo con lo planificado. La verificación del diseño y desarrollo se lleva a cabo fundamentalmente por el gerente del

producto y el jefe del departamento de desarrollo según los objetivos establecidos para cada uno de los diseños productivos y las exigencias regulatorias. Según los resultados de las verificaciones se van estableciendo los diferentes procesos productivos en la escala de la planta piloto y se establecen las especificaciones para el paso a la escala productiva cuando los resultados de los ensayos clínicos fase I/II hayan sido satisfactorios. Básicamente se refiere a los procesos de fermentación, purificación y formulación que son los que mayores cambios pueden tener entre un producto y otro en la etapa del desarrollo del proceso productivo.²² La documentación sobre las revisiones y verificaciones se registran también en el expediente de desarrollo del nuevo producto. Los resultados del diseño y desarrollo se refieren a la transferencia de la planta piloto a la producción para el escalado de los procesos productivos.²³ Estos resultados deben cumplir con las necesidades establecidas por los clientes (tanto desde el punto de vista de escala de producción como del producto a desarrollar y a obtener). La aprobación de las salidas del diseño y desarrollo es responsabilidad del gerente de producto del área productiva y aseguramiento de la calidad. Las validaciones del diseño y desarrollo se realizan en el área de producción (cliente del desarrollo) a través de pruebas pilotos. Los cambios en los procesos productivos son necesarios y esperados durante toda la etapa de desarrollo clínico o del proceso productivo en la medida en que se gana más conocimiento acerca del proceso y en la medida en que se escale el mismo. Por tal motivo, todos los cambios que tengan un impacto determinado sobre la producción, ya sea con relación a: equipos de proceso, instalación, especificaciones, formulaciones, operaciones de proceso, sistemas auxiliares, ensayos, deben quedar bien argumentados y debidamente documentados. Todos los cambios solicitados, además de ser bien documentados a través de informes técnicos donde queden bien justificados y argumentados, son aprobados por el departamento de aseguramiento de la calidad luego de que se reúna la comisión de revisión y haga el análisis correspondiente.

CONCLUSIONES

1. Enfocar la gestión de la calidad desde las etapas tempranas de la I+D biofarmacéutica constituye una necesidad que abarca al desarrollo de los procesos/productos en las plantas pilotos siempre que integre los requerimientos regulatorios y de la ISO 9001:2000 aplicables, así como lo referido a las transferencias de tecnologías y la gestión de proyectos de este tipo de producto.

2. La adopción de un programa de calidad para el desarrollo de los procesos/productos en la planta piloto del centro biofarmacéutico cubano en general garantiza una mayor flexibilidad, factibilidad y aplicabilidad en el diseño e implantación del sistema de gestión de la calidad de forma modular de todo el centro; una planificación para el desarrollo de los procesos/productos y para los productos a aplicar en los ensayos clínicos fases I y II; una correcta transferencia de las tecnologías de la investigación al desarrollo y de este al escalado de la produc-

ción, garantizando procesos escalables, reproducibles y la calidad de los productos que se obtengan; la aplicación de los requerimientos regulatorios, la conformación del expediente de desarrollo de producto, la realización de revisiones, verificaciones, evaluaciones y validaciones, la medición de la satisfacción de los clientes, los controles y auditorías requeridas y por consiguiente la mejora de esta etapa a través de las decisiones y acciones que se toman; y a más largo plazo disminuir el tiempo de la I+D y a corto plazo el ciclo de liberación de los lotes de los productos, lo que tiene un importante impacto económico y social para toda la institución. 

REFERENCIAS

1. **PALLUZI, RICHARD P.:** "Understand Your Pilot-Plant Options", *Chemical Engineering Progress*, Vol. 87, No. 1, January, 1991.
2. **FRANCIS, RICHARD:** "Efficient Process Development Strategies Can Translate Into Robust Large-Scale Manufacturing", *Protherics Ltd. Effective Biopharmaceutical Development and Manufacture Module* (part of the MBI Training Programme) UCL, England, 2006.
3. **PUJAR, HARI:** "Principles of Development Process and Transfer to Manufacturing", *Merck & Co Inc. Effective Biopharmaceutical Development and Manufacture Module* (part of the MBI Training Program) UCL, England, 2006.
4. **GEIJO, FERNANDO; ANTONI RUIZ Y ALICIA TÉBAR:** "Desarrollo y Registro farmacéutico después de ICH Q8, Q9 y Q10: el horizonte del sector", *Farmaespaña Industrial*, Año II, No. 7, marzo/abril, 2006.
5. **DELLEPIANE, N.; E. GRIFFITHS Y J. B. MILSTIEN:** "Nuevos retos para asegurar la calidad de las vacunas", *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*, Recopilación de artículos, No 3, 2000.
6. **WWW.DTC.ES:** Development Team Consulting, S.L. Barcelona, consulta, 2006.
7. **CECMED Resolución Ministerial Número 31**, Editorial MINSAP, Cuba, 1995.
8. **BERNSTEIN, DAVID AND NANCY J. CHEW:** "GMP in R&D: Good Science, Good Common Sense", *Biopharm*, Vol. 8, No. 1, January-February, 1995.
9. **KAWAMURA, KUNIO:** "Good Manufacturing Practice for Investigational Pharmaceutical Products in Japan", *Drug Information Journal*, Vol. 28, No. 4, pp. 997-1001, USA, 1994.
10. **TAYLOR, JOHN:** "The Monitoring of GMP Compliance in the Development of Medicinal Products in the United Kingdom", *Drug Information Journal*, Vol. 28, No. 4, pp. 983-986, USA, 1994.
11. **BROCHARD, C.:** "Quality Assurance for Biopharmaceuticals", *Documentation Systems* (Compilation), John Wiley, EUA, 1994.
12. **DESAIN, CAROL:** *Documentation Basics. That Support Good Manufacturing Practice*. Adventure Communications, USA, 1993.
13. **CRONEY, CHARLES:** "The Art of Translating Science into Technology", *Biopharm Pharmaceutical Technology International*, Vol. 5, No. 5, pp 15, May 1993.
14. **AKERS, JAMES; JOHN Mc ENTIRE AND GAIL SOFER:** "Biotechnology Product Validation, Part I. Identifying the Pitfalls", *Biopharm*, January-February, 1994.
15. **JOHNSTON DAVID:** "Demonstrating the Effectiveness on the Quality Systems for an FDA PRE-NDA Approval Inspection", *Drug Information Journal*, Vol. 28, No 4, pp. 991-995, USA, 1994.
16. **DELGADO, MERCEDES:** "Sistemas de calidad para el desarrollo de nuevos productos biofarmacéuticos", Tesis de Doctorado, Cujae, septiembre, 1997.
17. **-----:** "Tendencias en los sistemas de calidad en la I+D biofarmacéutica", *Biotecnología Aplicada. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)*, Vol. 15, No. 2, Cuba, enero, 1998.
18. **ISO 9001: 2000:** *Sistema de gestión de la calidad. Requisitos*. ISO, 2001.
19. **AGRAI, THOMAS Y YANY FARIS:** *Curso de transferencia tecnológica*, Colegio de Químicos Farmacéuticos, Bogotá, Colombia, noviembre, 2005.
20. **HARWOOD, RICHARD AND STEVEN MOLNAR:** "Three Keys to Effective Technology Transfer", *Journal of Validation Technology*, Vol. 5, No. 3, pp. 225-233, USA, May, 1998.
21. **MIRANDA, FRANCISCO JAVIER:** "La gestión del proceso de diseño y desarrollo de productos", *Economía de la Empresa*, España, 2000.
22. **GERSON, D:** "Transfer of Processes from Development to Manufacturing", *Drug Information Journal*, Vol. 32, pp. 19-26, 1998.
23. **SIXSMITH, DAVID G.:** "Pharmaceutical Technology", *Outsourcing Resources*, pp. 24-26, 2001.



Facultad de Ingeniería Industrial
Cujae